

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

MUDr. Matúš Rebák

**MOŽNOSTI LÉČBY OKLUZE CENTRÁLNÍ
SÍTNICOVÉ VĚNY**

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Oční lékařství

Hradec Králové

2008

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

MUDr. Matúš Reháč

MOŽNOSTI LÉČBY OKLUZE CENTRÁLNÍ SÍTNICOVÉ VĚNY

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Oční lékařství

Hradec Králové

2008

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studijního programu Oční lékařství na Oční klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze

Uchazeč:

MUDr. Matúš Reháč

Oční klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze

Odborné vedení uchazeče:

Školitel:

Doc. MUDr. Hana Langrová, Ph.D.

Oční klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze

Školitel-konzultant:

Doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc.

Oční klinika Univerzity Palackého v Olomouci

Oponenti:

Prof. MUDr. Ivan Karel, DrSc.

Oční klinika J.Leštáka, Praha

Doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.

Oční oddělení, Fakultní Thomayerova Nemocnice, Praha

Stanovisko k disertační práci bylo vypracováno vedením Oční kliniky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

S disertační prací je možné se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38, Hradec Králové.

Prof. MUDr. Pavel Rozsívál, CSc.

předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Oční lékařství

OBSAH

1 Úvod	4
2 Cíl práce	5
3 Pacienti a metodika	6
3. 1 Metodika v části A: Analýza prevalence hemokoagulačních poruch	6
3. 2. 1 Metodika v části B: Funkční výsledky léčby KOSV antikoagulační terapií	7
3. 2. 2 Klasifikace nálezů a hodnocení výsledků	7
3. 2. 3 Léčba pacientů	8
4 Výsledky	10
4. 1 Část A: Prevalence hemokoagulačních poruch	10
4. 2 Část B: Funkční výsledky léčby KOSV antikoagulační terapií	11
5 Diskuse	17
6 Závěr	22
7 Literatura	23
8 Publikační činnost a přednášky	25
8. 1 Původní články a statě ve sbornících	25
8. 2 Přehledové články	26
8. 3 Abstrakta v časopisech	26
8. 4 Abstrakta ve sbornících	26
8. 5 Přednášky	28
9 Souhrn	31
10 Summary	32

Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby
disertačních prací v doktorském studijním programu
Oční lékařství
ve středu 11. června 2008 od 14.30 hodin,
Klinika onkologie a radioterapie ve FN v HK,
budova č. 23, velká posluchárna, 2. patro

1 Úvod

Kmenová okluze sítnicové věny (KOSV) je po diabetické retinopatii druhým nejčastějším vaskulárním onemocněním sítnice a má často za následek těžké nevratné změny v sítnici spojené s trvalým poklesem zrakové ostrosti (ZO). I když se ve studiu etiopatogeneze tohoto onemocnění v posledních letech docílilo pokroku, nadále zůstává stav poznatků limitován. Tomuto stavu našich znalostí odpovídají i momentální možnosti léčby.

Klinická manifestace KOSV je pestrá v závislosti na závažnosti okluze a délce jejího trvání. To bylo a dodnes je zdrojem nejednotnosti v klasifikaci tohoto onemocnění. Největšího uznání si získala klasifikace podle „Central Vein Occlusion Study Group“ (CVOSG), která rozděluje KOSV podle rozsahu retinální ischemie na ischemickou a neischemickou formu [6].

V posledních letech je intenzivně zkoumán vztah poruch hemokoagulační kaskády a KOSV. Mezi hyperkoagulační stavy, u kterých se předpokládá, že zvyšují riziko vzniku okluze sítnicových vén patří: rezistence k aktivovanému proteinu C (APC-rezistence), deficit proteinu C (PC), proteinu S (PS), antitrombinu III (AT III) a hyperprotrombinémie [2, 3, 15, 22]. Dosud publikované práce přinesly protichůdné závěry a v názoru na roli poruch hemokoagulační kaskády v etiologii okluze sítnicových vén nepanuje shoda.

V současné době není k dispozici účinná léčba KOSV. Z celé řady zkoušených konzervativních a chirurgických metod nebyla ani u jedné prokázána její jednoznačná účinnost. Jedinou léčbou, která je obecně akceptována, je panretinální laserfotokoagulace u pacientů s přítomnými nitroočními neovaskularizacemi [18]. Cílem laserfotokoagulace je regrese neovaskularizací a ne zlepšení ZO. Její profylaktické provádění u všech ischemických KOSV není na základě výsledků CVOSG indikováno [8]. Dosud nebyla publikovaná prospektivní studie hodnotící efekt antikoagulační léčby u KOSV. Existující kazuistiky referují pouze o podávání antikoagulancií u pacientů s prokázanou poruchou hemokoagulace [1, 23].

2 Cíl práce

Experimentální část předložené práce se skládá ze dvou samostatných, na sebe navazujících částí:

A: Analýza prevalence hemokoagulačních poruch

1. Zhodnocení prevalence jednotlivých poruch hemokoagulační kaskády vedoucích k trombofilii ve skupině pacientů s retinálními venózními okluzemi ve srovnání s jejich prevalencí v kontrolním souboru.
2. Porovnání prevalence hemokoagulačních poruch ve skupině pacientů s retinálními venózními okluzemi mladších 55-ti let a ve skupině pacientů starších 55-ti let.

B: Funkční výsledky léčby KOSV antikoagulační terapií

1. Zhodnocení funkčního přínosu léčby pacientů s KOSV pomocí systémové hemokoagulační terapie warfarinem.
2. Porovnání dosažených funkčních výsledků se soubory neléčených pacientů s KOSV publikovanými v literatuře.
3. Zhodnocení četnosti progresu (konverze) neischemické KOSV do ischemické formy u pacientů léčených antikoagulační terapií a porovnání dosažených výsledků s výsledky souborů neléčených pacientů publikovaných v literatuře.

3 Pacienti a metodika

3.1 Metodika v části A: Analýza prevalence hemokoagulačních poruch

Celkem bylo vyšetřeno 135 osob; 95 pacientů s venózní sítnicovou okluzí a 40 probandů tvořících kontrolní soubor. Všichni pacienti byli vyšetřeni na Oční klinice Fakultní nemocnice (FN) Olomouc v období od ledna 2004 do června 2007 a při zařazení do studie podepsali informovaný souhlas. Z uvedených 95 pacientů s okluzí sítnicové vény bylo 45 mužů (47,4%) a 50 žen (52,6%), medián věku pacientů činil 66 let (rozpětí 19-88 let). KOSV byla diagnostikována u 65 (68,4%) pacientů, větвовá okluze u 30 (31,6%) pacientů. V souboru pacientů s okluzí bylo 57 pacientů mladších 55-ti let (medián věku 49,0 let) a 38 starších 55-ti let (medián 73,5 let). Kontrolní soubor představovalo 40 osob, z toho 19 mužů (47,5%) a 21 žen (52,5%), u kterých bylo vyloučeno retinální cévní onemocnění. Mediánový věk v kontrolní skupině byl 61,5 let (rozpětí 21-89 let). Složení kontrolního souboru podle věku a pohlaví osob odpovídalo věkové struktuře vyšetřovaných pacientů.

U všech osob zahrnutých do studie bylo provedeno podrobné oční vyšetření předního i zadního segmentu v arteficiální mydriáze, u pacientů s venózní okluzí byla následně doplněna fluorescenční angiografie (FAG) k potvrzení diagnózy. FAG byla provedena za použití funduskamery Canon CF-60Uvi.

Laboratorně byl vyšetřen krevní obraz, sedimentace erytrocytů, biochemický rozbor plazmy a vyšetření hemokoagulační kaskády, které zahrnovalo stanovení aktivovaného tromboplastinového času (aPTT), Quickova času a INR (international normalised ratio), hladiny fibrinogenu, protrombinu, faktoru VIII, PS, PC, AT III a APC-rezistence.

Ve skupině pacientů a v kontrolním souboru byla sledována prevalence APC-rezistence, deficitu PC a PS, deficitu AT III a hyperprotrombinémie. Prevalence uvedených pěti trombofilních stavů byla porovnána mezi skupinou pacientů se sítnicovými venózními okluzemi a kontrolním souborem. Dále byla prevalence těchto faktorů porovnána mezi skupinou pacientů mladších 55-ti let (≤ 55 let) a skupinou starších než uvedená věková hranice (> 55 let). Rozdělení pacientů do příslušných skupin proběhlo na základě jejich věku v době vzniku onemocnění.

Ke statistickému zpracování jsme použili χ^2 kvadrát test s Yatesovou korekcí pro malé soubory. Za statisticky signifikantní byly považovány rozdíly na úrovni $p < 0,05$.

3. 2. 1 Metodika v části B: Funkční výsledky léčby KOSV antikoagulační terapií

Do studie vyšetřující funkční výsledky léčby KOSV bylo zahrnuto celkem 93 očí 93 pacientů. Všichni pacienti byli vyšetřeni na Oční klinice FN Olomouc v období od ledna 2002 do června 2007. Sledovaný soubor pacientů tvořilo 48 mužů (51,6%) a 45 žen (48,4%), medián věku pacientů činil 68 let (rozpětí 19-87 let). Pacienti byli sledováni v rozmezí 6 až 24 měsíců (průměrná doba 12,5 měsíce).

U pacientů byla stanovena nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO). Vyšetření NKZO bylo od ledna 2002 do června 2005 prováděno na Snellenových optotypech. Od července 2005 byla NKZO určována na ETDRS tabulích (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). U pacientů zařazených do studie v období před červencem 2005 byly hodnoty NKZO získané na Snellenových optotypových tabulích přepočteny na Snellenův ekvivalent ETDRS tabulí. Dále bylo u všech pacientů provedeno vyšetření předního a zadního segmentu, fotodokumentace očního pozadí a FAG

Všichni pacienti byli komplexně vyšetřeni na Interní klinice FN Olomouc za účelem diagnostiky a případně léčby celkových rizikových faktorů pro KOSV a vyloučení kontraindikací léčby warfarinem.

V předložené studii byla hodnocena prevalence následujících rizikových faktorů: arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kouření, hyperlipidémie, angina pectoris, centrální mozková příhoda, infarkt myokardu a u žen užívání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie. Ve spolupráci se specialistou z oboru vnitřního lékařství bylo dbáno na co nejlepší kompenzaci těchto faktorů.

3. 2. 2 Klasifikace nálezů a hodnocení výsledků

Na základě nálezů na FAG byli pacienti rozděleni dle kritérií CVOŠG definujících ischemickou KOSV [6] do dvou základních skupin:

1. pacienti s neischemickou KOSV
2. pacienti s ischemickou KOSV

Skupina pacientů s neischemickou KOSV byla dále na základě vstupní NKZO při zařazení do studie rozdělena na dvě podskupiny:

- 1.A Vstupní NKZO $\leq 6/60$ (ETDRS: $\log M\acute{U}R \geq 1,0$)
- 1.B Vstupní NKZO $\geq 6/12$ (ETDRS $\log M\acute{U}R \leq 0,3$)

Další samostatnou skupinu tvořili pacienti s pretrombózou. Ta byla charakterizovaná následovně [20]: NKZO zpravidla normální nebo jen lehce alterována, dilatované a tortuózní cévy, ojedinělé intraretinální hemoragie, na FAG bez nálezu ischemických ložisek, žádný nebo minimální edém makuly.

Ve všech uvedených skupinách pacientů léčených warfarinem byla hodnocena NKZO zjištěna při posledním vyšetření, které bylo provedeno u všech pacientů minimálně 12 měsíců po zařazení do studie. U 73 z 93 sledovaných pacientů (78 %) byla hodnocena NKZO po 18 měsících od zahájení léčby.

Pro statistické zpracování byli pacienti na základě výsledné NKZO rozděleni do dvou skupin označených jako:

1. „Neúspěšná léčba“ obsahující všechny pacienty ze sledovaného souboru, u kterých výsledná NKZO byla $\leq 6/60$ (ETDRS: $\log M\ddot{U}R \geq 1,0$)
2. Druhou skupinu tvořili pacienti s výslednou NKZO při poslední kontrole $\geq 6/60$ (ETDRS: $\log M\ddot{U}R \leq 1,0$), a to bez ohledu na vstupní NKZO nebo rozsah ischemie sítnice při zařazení nebo v průběhu studie.

U pacientů s neischemickou okluzí byla dále v průběhu studie sledována prevalence progresse do ischemické formy. U pacientů s iniciálně diagnostikovanou ischemickou formou a u pacientů s progresí onemocnění z neischemické do ischemické formy, byl v průběhu studie sledován rozvoj neovaskularizací sítnice a duhovky, neovaskulárního glaukomu a rozvoj bolestivé fúzy bulbu.

3. 2. 3 Léčba pacientů

Všichni pacienti zařazení do studie byli léčeni antikoagulační terapií podle následujícího schématu:

Po vyloučení celkových kontraindikací byl za hospitalizace na Oční klinice FN Olomouc nasazen Warfarin perorálně v úvodní dávce 10 mg po dobu dvou dnů. Od třetího dne byla denní dávka dále upravena na základě aktuální ranní hodnoty INR a Quickova času. Až do dosažení stabilní cílové hladiny INR v rozmezí 3,0-3,5 a Quickova času 20-25 % byla denní dávka Warfarinu nastavena za hospitalizace. Pacientům byla současně podávána léčba nízkomolekulárním heparinem (Enoxaparin, preparát ClexaneTM) ve formě subkutánních injekcí (s.c.) aplikovaných do břišní oblasti. Dávkování této léčby bylo závislé na hmotnosti pacienta a vycházelo ze schématu 2krát denně 1mg/kg. Aplikace enoxaparinu byla ukončena po dosažení výše uvedené cílové hladiny koagulačních parametrů. Současně s warfarinem byl

pacientům podáván Pentoxifilin (Agapurin® 3krát denně 100mg) a Rutosid s kyselinou askorbovou (Ascorutin® 3krát denně 1 tableta).

Pacienti byli podrobně poučeni o zásadách antikoagulační léčby warfarinem. Byla jim vysvětlena závislost dávkování na aktuální hodnotě koagulačních parametrů a tedy nutnost jejich pravidelných kontrol u praktického lékaře. V případě potíží ve spolupráci s praktickým lékařem byly kontroly koagulačních parametrů a případná úprava dávky Warfarinu prováděná v ambulanci Oční kliniky FN Olomouc. Doporučený interval pro kontroly koagulačních parametrů byl jednou za 14 dní. V případě kolísání hladiny nebo změny terapeutické dávky léčiva byly kontroly prováděny častěji. Dále byla pacientům vysvětlena nutnost vyvarování se pokrmů ovlivňujících účinnou hladinu warfarinu (zejména zelená zelenina: brokolice, špenát a pod.). Všichni pacienti byli důrazně poučeni o nutnosti okamžité návštěvy lékaře v případě projevů krvácivých komplikací, např. i při pouhém krvácení z dásní. Při výskytu krvácivých komplikací byla provedena okamžitá kontrola koagulačních parametrů a případná úprava dávkování.

Celková délka léčby warfarinem byla jeden rok. V případě pozitivního záchytu hemokoagulačních poruch v rámci úvodního screeningu rizikových faktorů byla délka léčby konzultována se specialisty z Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc. Po postupném vysazení warfarinu byla pacientům doporučena doživotní terapie acetylsalicylovou kyselinou (Anopyrin 100 mg denně). Před zahájením této léčby byl pro vyloučení celkových kontraindikací konzultován praktický lékař pacienta.

Průběžné hodnoty NKZO v jednotlivých sledovaných skupinách pacientů KOSV a prevalence komplikací u pacientů s ischemickou formou KSOV byli porovnány s údaji neléčených pacientů publikovanými v dostupných studiích. Pro statistické hodnocení rozdílů byl zvolen soubor pacientů publikovaný Quinlanovou a kol. [19]. Tato práce byla zvolena z důvodu odpovídající velikosti souboru, rozdělení pacientů podle NKZO a podrobnému popisu struktury sledovaného kolektivu.

Pro statistické zpracování byl použit Chí kvadrát s Yatesovou korekcí pro malé soubory. Za statisticky signifikantní byly považovány rozdíly na úrovni $p < 0,05$.

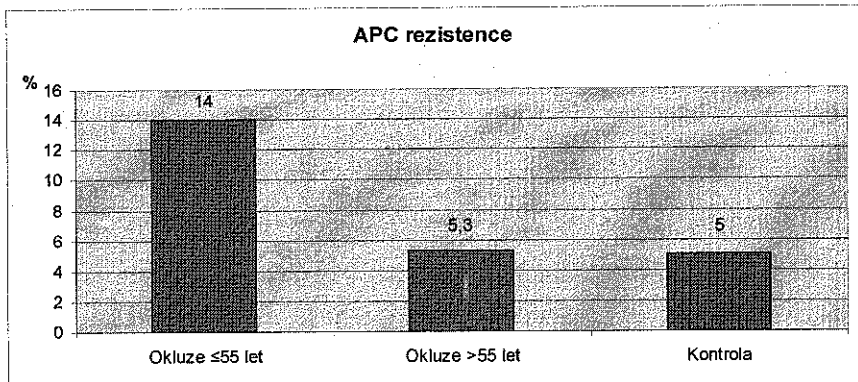
4 Výsledky

4.1 Část A: Prevalence hemokoagulačních poruch

Graf č. 1 a tabulka č. 1 zobrazují prevalenci jednotlivých hyperkoagulačních stavů u pacientů s okluzí sítnicové věny a statistické srovnání s jejich prevalencí v kontrolním souboru.

Ve skupině všech pacientů s venózní okluzí byla APC-rezistence prokázána u 10 pacientů (10,5 %) a v kontrolní skupině u 2 pacientů (5 %). Statistické porovnání prevalence APC-rezistence v uvedených skupinách neprokázalo signifikantní rozdíl ($P=0,353$). Graf č. 1 znázorňuje prevalenci sledované koagulační poruchy po rozdělení skupiny pacientů podle věkové hranice 55-ti let v době vzniku onemocnění. Ve skupině pacientů mladších 55-ti let byla zjištěna APC-rezistence u 8 pacientů (14 %), naproti tomu u pacientů starších 55-ti let byla APC-rezistence prokázána u 2 pacientů (5,3 %). I přes zdánlivě výrazný rozdíl ve zjištěné prevalenci mezi skupinou pacientů a kontrolním souborem nedosáhl ani tento rozdíl hladiny statistické významnosti ($P=0,295$).

Graf č. 1: Prevalence APC-rezistence u pacientů s retinální okluzí dle věku a v kontrolním souboru



Hyperprotrombinémie byla nalezena u 2 pacientů (2,1 %) se sítnicovou venózní okluzí, z toho u jednoho ze skupiny pacientů mladších (1,7 %) a u jednoho ze skupiny starších 55-ti let (2,6 %). V kontrolní skupině nebyla tato porucha nalezena ani u jednoho pacienta.

Vyšetření absolutní hladiny PC prokázalo jeho deficit u 3 pacientů se sítnicovou venózní okluzí (3,1 %). V kontrolním souboru byl tento hyperkoagulační stav prokázán u jednoho pacienta (2,5 %). Deficit volného PS byl nalezen u 2 pacientů s okluzí sítnicové vény (2,1 %) a u žádného probanda v kontrolním souboru. Oba pacienti s deficitem PS byli mladší 55-ti let. Ve skupině pacientů se sítnicovou venózní okluzí stejně jako v kontrolním souboru nebyl prokázán deficit AT III.

Tabulka č. 1 zobrazuje souhrnný přehled prevalence všech námi vyšetřovaných hemokoagulačních poruch v jednotlivých skupinách pacientů. Rozdíl v prevalenci hyperkoagulačních stavů nedosahuje ani u jednoho sledovaného faktoru hladiny statistické významnosti ($P < 0,05$).

Tabulka č. 1: Souhrn prevalence všech vyšetřovaných hyperkoagulačních stavů v jednotlivých skupinách pacientů (počet pacientů / [%])

Koagulační porucha	Pacienti se sítnicovou venózní okluzí	Podskupina pacientů mladších 55-ti let	Podskupina pacientů starších 55-ti let	Kontrolní soubor
APC-rezistence	10 (10,5 %)	8 (14 %)	2 (5,3 %)	2 (5 %)
Deficit PC	3 (3,1 %)	2 (3,5 %)	1 (2,6 %)	1 (2,5 %)
Deficit PS	2 (2,1 %)	2 (3,5 %)	0	0
Hyperprotrombinémie	2 (2,1 %)	1 (1,7 %)	1 (2,6 %)	0
Deficit AT III	0	0	0	0

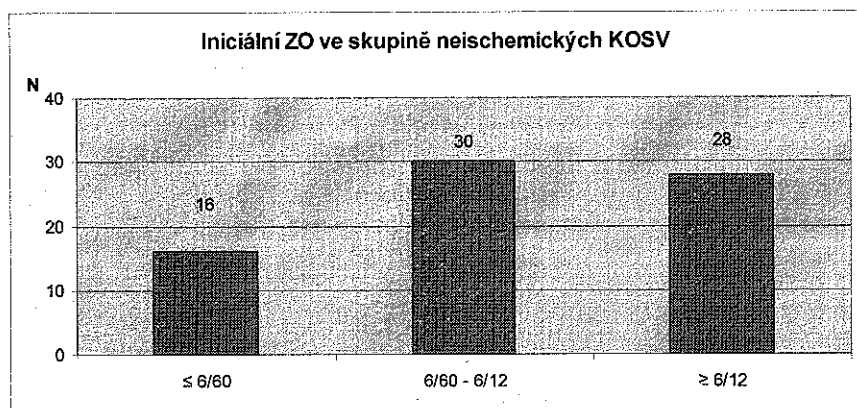
4. 2 Část B: Funkční výsledky léčby KOSV antikoagulační terapií

Soubor pacientů s KOSV v naší studii tvořilo celkově 93 očí 93 pacientů. Ze sledovaných 93 očí se u 74 z nich jednalo o neischemickou formu KOSV. Zbýlých 19 očí splňovalo při vstupním angiografickém vyšetření kritéria pro zařazení do skupiny ischemické KOSV. Zvláštní skupinu očí s neischemickou KOSV tvořila skupina pacientů s pretrombózou (17 očí).

Neischemické KOSV

Vstupní NKZO při vstupním vyšetření u pacientů s neischemickou KOSV zobrazuje graf č. 2. Ze 74 očí byla NKZO $\leq 6/60$ (ETDRS logMÚR $\geq 1,0$) u 16 očí. NKZO $\geq 6/12$ (ETDRS logMÚR $\leq 0,3$) byla zjištěna u 28 očí. Ve skupině 17 očí s pretrombózou byla vstupní NKZO $\geq 6/12$ u 14 očí. U 3 očí se NKZO pohybovala v intervalu 6/60 až 6/12. Žádný pacient s pretrombózou neměl vstupní NKZO $\leq 6/60$.

Graf č. 2: Nejlépe korigovaná zraková ostrost očí s neischemickou KOSV při vstupním vyšetření (N=počet pacientů)



Pro účely statistického srovnání výsledné NKZO při léčbě warfarinem s NKZO neléčených pacientů byly námi dosažené výsledky porovnány s výslednou NKZO u pacientů s přirozeným průběhem KOSV publikovaným Quinlanovou a kol. [19]. U 16 ze všech 74 očí (21,6 %) s neischemickou KOSV byla výsledná NKZO $\leq 6/60$ a tyto oči byly zařazeny do skupiny „neúspěšná léčba“. Výsledná NKZO u zbylých 58 očí (84,2 %) byla $\geq 6/60$. Statistické porovnání výsledků dosažených antikoagulační léčbou warfarinem ve srovnání s přirozeným průběhem u neléčených očí s KOSV (viz tabulka č. 2) prokázalo u léčených pacientů signifikantně menší podíl očí s výslednou NKZO $\leq 6/60$ ($P=0,0001$).

Tabulka č.2: Statistické porovnání NKZO u očí s neischemickou KOSV léčených warfarinem se skupinou neléčených očí publikovaného Quinlanovou [19].

	Výsledná NKZO $\geq 6/60$	„neúspěšná léčba“ (výsledná NKZO $\leq 6/60$)	Počet Očí
Naše studie	58 (78,4 %)	16 (21,6 %)	74
Quinlanová a kol.	54 (50,5 %)	53 (49,5 %)	107

Porovnání dosažených výsledků ve skupině našich pacientů s výsledky skupiny pacientů publikovaných Quinlanovou v jednotlivých skupinách podle vstupní NKZO zobrazují tabulky č. 3 a 4. Tabulka č. 3 obsahuje porovnání pacientů, u kterých byla vstupní NKZO $\geq 6/12$ ($\log\text{M}\ddot{U}\text{R} \leq 0,3$). V této podskupině pacientů jsme neprokázali významný rozdíl v podílu terapeutického úspěchu mezi léčenými a neléčenými pacienty ($P=0,727$).

Tabulka č. 3: Statistické porovnání funkčních výsledků u pacientů s neischemickou KOSV a vstupní NKZO $\geq 6/12$ léčených warfarinem a neléčených očí (soubor Quinlanové [19]).

	Výsledná NKZO $> 6/60$	„neúspěšná léčba“ (výsledná NKZO $\leq 6/60$)	Počet Očí
Naše studie	24 (85,7 %)	4 (14,3 %)	28
Quinlanová a kol.	22 (78,6 %)	6 (21,4 %)	28

Tabulka č. 4 srovnává výsledky pacientů se vstupní NKZO $\leq 6/60$ ($\log\text{M}\ddot{U}\text{R} \geq 1,0$). Statistická analýza této podskupiny prokázala v souboru pacientů léčených antikoagulační léčbou signifikantně větší podíl pacientů s výslednou NKZO $\geq 6/60$ ($P=0,0007$).

Tabulka č. 4: Statistické porovnání výsledné NKZO u pacientů s neischemickou KOSV se vstupní NKZO $\leq 6/60$ léčených warfarinem a neléčených očí (soubor Quinlanové [19]).

	Výsledná NKZO $\geq 6/60$	„neúspěšná léčba“ (výsledná NKZO $\leq 6/60$)	Počet Očí
Naše studie	10 (62,5 %)	6 (37,5 %)	16
Quinlanová a kol.	4 (11,8 %)	30 (88,2 %)	34

Quinlanová [19] uvádí ve své práci rozbor změny NKZO u neléčených pacientů s KOSV. V souboru 107 očí s neischemickou KOSV došlo v průběhu sledování v délce minimálně 6 měsíců u 16 očí (15 %) ke zlepšení NKZO o minimálně 3 řádky na ETDRS optotypových tabulích (vyjádřených metodikou logMÚR). U 58 očí (54 %) se NKZO stabilizovala, zůstala tedy v rozmezí ± 3 řádky od původní NKZO. U zbylých 33 očí (31 %) se NKZO zhoršila o více než 3 řádky. Analýzu podle stejných kritérií jsme provedli i v našem souboru pacientů. Z důvodů dosažení validity statistické analýzy byli porovnáváni pouze pacienti, u kterých byla NKZO stanovena na ETDRS optotypových tabulích. Jednalo se o 51 očí s neischemickou KOSV, u kterých jsme vyjádřili NKZO metodikou logMÚR a následně výsledky porovnali s výsledky Quinlanové (viz tabulka č.5). U pacientů léčených warfarinem byl podíl pacientů se ztrátou NKZO o více než 3 řádky signifikantně menší než v kontrolním neléčeném souboru ($P=0,042$).

Tabulka č. 5: Porovnání změn NKZO u pacientů s neischemickou KOSV léčených warfarinem a pacientů s přirozeným průběhem KOSV publikovaných Quinlanovou [19] (NS= nesignifikantní rozdíl)

	Zhoršení NKZO o více než 3 řádky [n/ (%)]	Stabilizace NKZO ± 3 řádky od původní ZO [n/ (%)]	Zlepšení NKZO o více než 3 řádky [n/ (%)]
Naše studie (n=51)	7 (14 %)	31 (61 %)	13 (25 %)
Quinlanová (n=107)	33 (31 %)	58 (54 %)	16 (15 %)
Statistická analýza	$P=0,042$	NS	NS

Ischemické KOSV

Z 19 očí s ischemickou KOSV byla vstupní NKZO $\leq 6/60$ ($\log M\acute{U}R \geq 1,0$) u 13 očí. U 6 očí se pohybovala v intervalu 6/60 až 6/12 ($\log M\acute{U}R$ 1,0 až 0,3). Ani u jednoho pacienta z této skupiny nebyla vstupní NKZO $\geq 6/12$ ($\log M\acute{U}R \leq 0,3$).

U 16 z 19 očí (84,2 %) s ischemickou KOSV byla výsledná NKZO $\leq 6/60$ a tyto oči byly klasifikovány jako „neúspěšná léčba“. Pouze u 3 očí (15,8 %) byla výsledná NKZO $\geq 6/60$. Statistické porovnání výsledků dosažených antikoagulační léčbou s přirozeným průběhem neléčených očí ze studie Quinlanové [19] (viz tabulka č. 6) neprokázalo statisticky významné rozdíly ($P=0,436$).

Tabulka č. 6: Porovnání změn NKZO u očí s ischemickou KOSV léčených warfarinem se skupinou neléčených očí Quinlanové [19].

	Výsledná NKZO $\geq 6/60$	„neúspěšná léčba“ (výsledná NKZO $\leq 6/60$)	Počet Očí
Naše studie	3 (15,8 %)	16 (84,2 %)	19
Quinlanová a kol.	4 (6,6 %)	57 (93,4 %)	61

Porovnání změn výsledné NKZO vůči vstupní NKZO bylo možné provést u 12 očí, u kterých byla ZO stanovena na ETDRS optotypových tabulkách. Statistické porovnání s výsledky neléčených pacientů popsanych Quinlanovou [88] (viz tabulka č. 7) neprokázalo statisticky významné rozdíly.

Tabulka č.7: Porovnání změny NKZO u pacientů s ischemickou KOSV léčených warfarinem a pacientů s přirozeným průběhem KOSV publikovaných Quinlanovou [19].

	Zhoršení NKZO o více než 3 řádky [n/ (%)]	Stabilizace NKZO ± 3 řádky od původní NKZO [n/ (%)]	Zlepšení NKZO o více než 3 řádky [n/ (%)]
Náš soubor (n=12)	3 (25 %)	6 (50 %)	3 (25 %)
Quinlanová (n=50)	12 (24 %)	24 (48 %)	14 (28 %)

Rozvoj sekundárních komplikací ve formě neovaskularizací sítnice, terče zrakového nervu nebo v komorovém úhlu nastal u 4 očí ze sledovaných 19 očí s ischemickou KOSV a u 1 z 8 původně neischemických očí, u kterých v průběhu studie progredoval funduskopický nález do ischemické formy. U jednoho oka s ischemickou KOSV (anamnesticky s trváním 3 měsíce) byly neovaskularizace sítnice přítomny již při vstupním vyšetření. U všech 6 očí s neovaskularizacemi byla provedena panretinální laserfotokoagulace. Dvě oči, u kterých se rozvinul neovaskulární glaukom, byly ošetřeny pomocí cyklokryokoagulace v kombinaci s panretinální kryokoagulací. Žádné oko nemuselo být pro neovaskulární glaukom enukleováno.

5 Diskuze

Okluze centrální sítnicové žíly je multifaktoriální onemocnění a jeho souvislost s poruchami koagulační kaskády je diskutována již několik desetiletí, dosud však nebyla jednoznačně objasněna. Mezi nejčastěji uváděné poruchy hemokoagulační kaskády v souvislosti s tromboembolickými příhodami patří hyperprotrombinémie, deficit PC, PS a AT III. Nejvíce pozornosti bylo věnováno APC-rezistenci [13, 22].

Cílem této práce bylo objasnit, zda se poruchy hemokoagulační kaskády podílejí na etiologii sítnicových venózních okluzí. APC-rezistence je obecný pojem zahrnující několik poruch hemokoagulační kaskády, které se projevují nepřítomností fyziologické deaktivace faktoru Va prostřednictvím aktivovaného PC. Kromě nejčastější příčiny APC-rezistence: Leidenské mutace [9], způsobují uvedenou poruchu i další stavy, například antifosfolipidový syndrom, užívání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie. Leidenská mutace je prokazována genetickým vyšetřením u 95% pacientů s APC-rezistencí [4]. Role APC-rezistence v etiologii sítnicových venózních okluzí je dodnes předmětem odborné diskuze. Řada studií prokázala kauzální souvislost mezi APC-rezistencí a sítnicovými venózními okluzemi [3, 11, 16, 21]. Proti nim stojí ale několik studií, které tuto souvislost vyvracejí, nebo zpochybňují [2, 10, 22]. V posledních letech se objevují názory, že koagulační poruchy hrají roli v etiologii sítnicových okluzí pouze u mladších pacientů [3, 14]. Přesná věková hranice není určena, pohybuje se mezi 45 až 55 lety. Tato hypotéza vychází z poznatků, že hlavním rizikovým faktorem pro vznik sítnicové venózní okluze jsou aterosklerotické změny cév. Mezi faktory, které potencují progresi aterosklerózy, patří kouření, hypertenze, hyperlipidémie a diabetes mellitus [7]. Lze předpokládat, že u mladších pacientů, u kterých nejsou cévní změny ještě tolik výrazné, hrají poruchy hemokoagulace mnohem důležitější roli, než u starších pacientů. V naší studii jsme proto vyšetřili prevalenci všech sledovaných hemokoagulačních poruch u pacientů s přihlédnutím na věkovou hranici 55-ti let. Celkem byla APC-rezistence zjištěna u 10,5 % ze všech vyšetřených pacientů s KOSV, naproti tomu pouze u 5 % osob v kontrolním souboru. Prevalence APC-rezistence v našem kontrolním souboru odpovídá prevalenci této poruchy u příslušníků kavkazské rasy, která se pohybuje mezi 5 až 8 % [4]. Prevalence APC-rezistence byla u pacientů mladších 55-ti let 14 %, u pacientů starších 55-ti let 5,3 %. U starších pacientů je prevalence APC-rezistence takřka identická s jejím výskytem v kontrolním souboru. Uvedené výsledky dokumentují výrazný rozdíl v prevalenci této koagulační poruchy mezi pacienty obou věkových skupinách. Při statistickém zpracování však nebyl uvedený rozdíl statisticky signifikantní. Důvodem je

pravděpodobně malý počet pacientů ve skupinách. Problém nedostatečné velikosti souborů vyšetřovaných pacientů je jedním ze zásadních faktorů, které ovlivňují výsledek prací věnujících se roli hyperkoagulačních stavů u pacientů s okluzemi sítnicových věn. Naše studie potvrzuje závěry publikovaných prací, které neprokázaly roli APC-rezistence v etiologii okluze sítnicových věn [2, 10, 22].

Z testovaných poruch hemokoagulační kaskády (hyperprotrombinémie, deficit PC, PS a AT III) neprokázala naše studie ani u jedné z nich vyšší prevalenci u pacientů se sítnicovou okluzí v porovnání s kontrolním souborem. Jelikož je v literatuře významná role antifosfolipidového syndromu a hyperhomocysteinémie v etiologii sítnicových okluzí již dostatečně dokumentována [13], nebyla prevalence těchto poruch v naší studii hodnocena. Vyvodit z výsledků naší práce prostý závěr, že hyperkoagulační stavy nehrají v etiologii okluze sítnicové vény žádnou roli a není tudíž zapotřebí tyto poruchy vyšetřovat, by však bylo velice zjednodušené a nesprávné. Je nutno přihlídnout na limitaci předložené studie. Tou nejdůležitější je velikost vyšetřovaného souboru pacientů. Ve srovnání s doposud publikovanými studii se náš soubor (s 95 pacienty) řadí mezi ty větší. Dosud největší publikovaný soubor tvořilo 294 pacientů [11], přičemž ani tento soubor není z pohledu statistického zpracování dostatečně veliký. Při prevalenci Leidenské mutace u kavkazské rasy, která činí 5 až 8 % je pro statistický průkaz její vyšší četnosti u pacientů s retinální venózní okluzí zapotřebí soubor nejméně 1500 pacientů. Obdobně velké soubory jsou zapotřebí pro průkaz role dalších hyperkoagulačních stavů (nepublikováno, osobní sdělení, Hasenclever). To je ale v praktických podmínkách nesmírně obtížné. Malé studijní skupiny vyšetřovaných pacientů jsou také pravděpodobně příčinou protichůdných tvrzení. Naše výsledky ukazují, že ze sledovaných poruch byla pouze u APC-rezistence, prevalence u pacientů s okluzí sítnicové vény u pacientů mladších 55-ti let výrazně vyšší, než v kontrolním souboru. Rozdíl však nebyl z důvodu malé velikosti souboru statisticky signifikantní. Nevýznamné rozdíly u ostatních testovaných koagulačních faktorů mezi pacienty a kontrolami nesvědčí pro jejich významnou roli v etiologii sítnicových okluzí.

Získat dostatečně velký soubor pacientů s okluzí sítnicové vény je možné pouze za podmínek multicentrické prospektivní studie. Taková však zatím nebyla provedena. V budoucnu bude potřebné provést další studie k jednoznačnému objasnění role Leidenské mutace u pacientů s retinální venózní okluzí.

V současné době stále není k dispozici účinná léčba KOSV. Ani u jedné z metod nebyla prokázána její jednoznačná účinnost. Za jedinou léčbu, která splňuje kritéria „evidence based medicine“ a je obecně akceptována, je panretinální laserfotokoagulace u pacientů

s přítomnými nitroočními neovaskularizacemi [18]. Provedení panretinální laserfotokoagulace má za cíl regresi neovaskularizací, a tím zabránění vzniku komplikací: hemoftalmu nebo trakčního odchlípení sítnice, avšak zlepšení ZO nelze očekávat.

V naší studii jsme sledovali funkční výsledky léčby pacientů s KOSV pomocí antikoagulační terapie warfarinem, který byl v úvodní fázi léčby podáván současně s nízkomolekulárním heparinem (Enoxaparin). Jako podpůrnou léčbu obdrželi všichni pacienti pentoxyfilyl a rutosid s kyselinou askorbovou.

Antikoagulační léčba warfarinem, nebo jeho deriváty patří v současnosti k rutinní léčbě tromboembolických příhod v jiných lokalizacích. Rozdíly existují pouze v délce této léčby a v „míře antikoagulace“, tedy v cílové hodnotě Quickova času a INR.

Warfarin je kumarinový derivát, který působí na syntézu vitamin K-dependentních hemokoagulačních faktorů, z nichž k nejvýznamnějším patří protrombin a faktory VII, IX a X. Léčba působí také na přirozená antikoagulantia: protein C a protein S.

Dosud nebyla publikovaná prospektivní studie hodnotící vliv antikoagulační léčby u KOSV. Existující kazuistiky referují pouze o podávání antikoagulantů u pacientů s prokázanou poruchou hemokoagulace [1, 23].

Jelikož v našem souboru byli všichni pacienti léčeni warfarinem, použili jsme pro statistické porovnání jako kontrolní soubor údaje z již publikované studie Quinlanové a kol. [19] o přirozeném vývoji NKZO u neléčených pacientů. Skupina pacientů v práci Quinlanové obsahovala celkem 168 očí, z toho 107 s neischemickou KOSV a 61 očí s primárně ischemickou KOSV. Náš soubor léčených pacientů tvořilo 74 očí s neischemickou a 19 očí s ischemickou formou KOSV. Quinlanová a kol. [19] sledovali četnost očí s výslednou NKZO 20/200 a horší. To odpovídá $NKZO \leq 6/60$ ($\log M\acute{U}R \geq 1,0$) a námi definované „neúspěšné léčbě“. Porovnali jsme tedy podíl pacientů s výslednou $NKZO \leq 6/60$ mezi skupinou léčenou warfarinem a neléčeným kontrolním souborem Quinlanové. Ve skupině pacientů s neischemickou KOSV bylo prokázáno, že u pacientů léčených warfarinem byl podíl očí klasifikovaných jako „neúspěšná léčba“ významně menší než u neléčených pacientů. Analýzou podskupin očí rozdělených podle vstupní NKZO jsme zjistili, že warfarin významně ovlivnil skupinu pacientů se vstupní $NKZO \leq 6/60$. U pacientů se vstupní $NKZO \geq 6/12$ nebyl mezi warfarinizovanými a neléčenými pacienty nalezen signifikantní rozdíl podílu osob s „neúspěšnou léčbou“. Pro skupinu pacientů s neischemickou KOSV s iniciální NKZO 6/60 až 6/12 nelze dosažené výsledky porovnat, neboť práce Quinlanové a kol. [19] neuvádí výslednou NKZO pro tuto podskupinu pacientů.

Pozitivní přínos antikoagulační léčby u pacientů s neischemickou KOSV potvrdila i analýza údajů o počtu pacientů, kteří v průběhu sledovacího období získali nebo ztratili více než 3 řádky ve srovnání s iniciální NKZO. Porovnávali jsme pouze oči, u kterých jsme vyšetřili NKZO na ETDRS optotypových tabulích. Z 51 pacientů léčených warfarinem poklesla NKZO o více než 3 řádky proti vstupní NKZO u 7 pacientů (14 %). V kontrolním souboru 107 očí se NKZO zhoršila o více než 3 řádky u 33 očí (31 %). Rozdíl mezi těmito skupinami je statisticky signifikantní, i když významnost zjištěných rozdílů je jen malá ($P=0,042$). Toto porovnání má vzhledem k rozdílům ve vyšetřování NKZO v kontrolním a léčeném souboru pacientů omezenou výpovědní hodnotu, ale podporuje výše uvedené výsledky o příznivém působení antikoagulační léčby u neischemické KOSV.

Z uvedených skutečností lze vyvodit závěr, že antikoagulační léčba přináší benefit u pacientů s neischemickou KOSV, kteří mají špatnou vstupní NKZO ($\leq 6/60$). Antikoagulační léčba však musí být dostatečně dlouhá a razantní po celou dobu léčby (INR 3 až 3,5 po dobu 1 roku). U pacientů s primárně ischemickou formou onemocnění jsme neprokázali snížení počtu pacientů se špatnou výslednou NKZO vlivem léčby warfarinem. Tyto závěry potvrzují skutečnost, že prognóza pacientů s ischemickou formou je i přes jakoukoliv léčbu velmi špatná. U neléčených pacientů s ischemickou KOSV byla výsledná NKZO $\leq 6/60$ pozorována u 93% pacientů [19]. Dosud žádná z léčebných metod nedokázala tuto nepříznivou prognózu významně zlepšit. To lze vysvětlit tím, že stupeň ischemie, resp. rozsah postižení mikrocirkulace sítnice je u pacientů s ischemickou KOSV natolik závažný, že vede k irreverzibilním změnám sítnice. I přesto považujeme antikoagulační léčbu warfarinem, doplněnou o agapurin a ascorutin, za opodstatněnou i u ischemické KOSV s tím, že nelze očekávat zlepšení zrakových funkcí, výrazně však klesá incidence neovaskulárního glaukomu, který je bezesporu závažnou komplikací [20]. V našem souboru jsme pozorovali neovaskulární glaukom u 2 % pacientů s KOSV, resp. v 7 % u ischemických okluzí, zatímco v literatuře je uváděna incidence neovaskulárního glaukomu ve 20-30% u KOSV, resp. v 50-60% u ischemické KOSV [17, 20].

V literatuře byly popsány případy pacientů, u kterých se KOSV rozvinula, přestože již užívali warfarin z jiné indikace (nejčastěji po prodělané mozkové cévní příhodě nebo hluboké žilní trombóze). Browning a Fraser [5] našli v souboru 354 pacientů s KOSV 13 osob, u kterých došlo k rozvoji KOSV navzdory warfarinizaci. V souboru 612 pacientů, který popsal Hayreh a kol. [12], našli autoři rovněž 13 pacientů užívajících antikoagulační léčbu. Je však nutné dodat, že z uvedených studií není úplně jasné, jaké další rizikové faktory byly u těchto pacientů zjištěny. Např. antifosfolipidový syndrom je spojen s vysokým rizikem vzniku, jak

venózních, tak arteriálních trombóz. A dokonce i přes účinnou antikoagulační léčbu (INR nad 2,0) byla u 9 % pacientů pozorována recidiva trombózy. Ve studii Browninga a Frasera [5] se u pacientů v době vzniku KOSV pohybovaly hodnoty INR v rozmezí od 0,9 až 2,5. Pouze u jednoho pacienta byla hodnota INR 3,5 [5]. Tudiž ani běžně používaná terapeutická hladina INR (mezi 1,5 až 2,5) nezabrání s určitostí rozvoji KOSV. V našem souboru pacientů byly hodnoty INR udržovány v rozmezí 3,0 až 3,5. Tato nezvykle vysoká hodnota INR vychází z klinické zkušenosti publikované Řehákem [20]. Při nižších hodnotách INR jsme pozorovali u mnoha pacientů zhoršení nálezu na očním pozadí a jeho následné zlepšení pokud byla dávka warfarinu zvýšena s dosažením cílové hodnoty INR.

Antikoagulační léčba má možná krvácivá rizika. Ta by zejména u starších pacientů neměla být podceňena. V naší studii podstoupili všichni pacienti před nasazením warfarinu komplexní interní vyšetření s cílem vyloučení celkových kontraindikací této léčby. Věk sám o sobě není kontraindikací antikoagulační léčby, pokud je nemocný schopen kvalitní spolupráce při dávkování a laboratorní kontrole. Velmi důležité je pečlivé poučení pacienta i jeho okolí. V našem souboru nebyla v průběhu celého sledovacího období zaznamenána žádná závažná komplikace léčby. Pacienti byli při zahájení terapie podrobně poučeni a v případě objevení se již nepatrných krvácivých komplikací v podobě zvýšené tvorby petechií, kožních hematomů nebo krvácení z dásní byla dávka warfarinu ihned snížena nebo dočasně vysazena (v závislosti na aktuální hodnotě INR). Warfarin nelze vysadit náhle, neboť by se významně zvýšilo riziko vzniku trombolických příhod. Za klíčovou podmínku bezpečnosti léčby warfarinem tedy považujeme pečlivý výběr vhodných pacientů, a to jak z hlediska celkových kontraindikací, tak i z pohledu nezbytné spolupráce a schopnosti dodržování terapeutických pravidel a kontroly parametrů krevní srážlivosti.

6 Závěr

Role trombofilních stavů v etiologii sítnicových venózních okluzí není doposud jednoznačně objasněna. V naší studii jsme sledovali prevalenci APC-rezistence, deficitu PC, PS, AT III a hyperprotrombinémie. Rozdíl v prevalenci těchto poruch nebyl mezi pacienty se sítnicovými venózními okluzemi a kontrolním souborem statisticky významný. U APC-rezistence jsme našli značný i když nesignifikantní rozdíl v její prevalenci u pacientů mladších 55-ti let (14 %) a pacientů starších 55-ti let (5,3 %), u kterých byl její výskyt téměř identický jako v kontrolním souboru (5 %). Důležitou limitací všech doposud publikovaných prací, a to platí i pro naši studii, je malý počet vyšetřených pacientů. Pro dosažení statisticky relevantních výsledků je zapotřebí několikanásobně většího počtu pacientů.

Z výsledků naší studie a publikovaných prací lze vyvodit následující doporučení pro klinickou praxi: 1) Dosud neexistuje jednoznačný průkaz potvrzující nebo vyvracející souvislost mezi okluzí sítnicové vény a trombofilními stavy. 2) Vyšetřování uvedených hemokoagulačních poruch se zdá být odůvodněné pro APC-rezistenci (Leidenskou mutaci), a to u mladších pacientů. 3) Jednoznačně lze tuto problematiku objasnit pouze v rámci prospektivní studie na velkém souboru pacientů.

V současné době neexistuje efektivní léčba KOSV, která by zamezila ztrátě zraku nebo by vedla k obnovení již ztracených zrakových funkcí. V naší studii jsme prokázali, že procento pacientů s výslednou NKZO $\leq 6/60$ je u pacientů s neischemickou KOSV léčených warfarinem v kombinaci s agapurinem a ascorutinem významně nižší (21,6 %) než u neléčených pacientů (49,5 %). Významný vliv antikoagulační léčby na výslednou NKZO byl zjištěn u pacientů s neischemickou KOSV a se vstupní NKZO $\leq 6/60$ (37,5 % warfarinizovaných versus 88,2 % neléčených pacientů). U pacientů se vstupní NKZO $\geq 6/12$ a u pacientů s ischemickou KOSV nebyl vliv antikoagulační léčby na výslednou NKZO prokázán. Za velice významný efekt antikoagulační léčby u pacientů s ischemickou KOSV však považujeme redukci rozvoje neovaskulárního glaukomu. Pro antikoagulační léčbu u KOSV jsou důležitá tato doporučení: 1) Důležité je její včasné zahájení, 2) vyloučení kontraindikací léčby a 3) důkladná edukace pacienta o zásadách dávkování a nutnosti pravidelných kontrol INR a sledování krvácivých komplikací.

Při dodržení uvedených pravidel je antikoagulační léčba warfarinem v délce jednoho roku a cílové hodnotě INR 3,0 až 3,5 bezpečnou a účinnou metodou léčby KOSV. K definitivnímu potvrzení zjištěného pozitivního vlivu antikoagulační terapie u pacientů s KOSV je nezbytné provést randomizovanou kontrolovanou studii.

7 Literatura

1. **Ang, L.P., Yap, E.Y., Fam, H.B.:** Bilateral choroidal infarction in a patient with antiphospholipid syndrome: a case report. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, 2000, 28: 326-328.
2. **Aras, S. Yilmaz, G., Alpas, I. et al. :** Retinal vein occlusion and factor V Leiden and prothrombin 20210 G:A mutations. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2001, 11: 351-355.
3. **Arsene, S., Delahousse, B., Regina, S. et al.:** Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb. Haemost.*, 2005, 94: 101-106.
4. **Bertina, R.M., Koелеmann, B.P.C., Koster, T. et al.:** Mutation in blood coagulations factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994, 369: 64-67.
5. **Browning, D.J., Fraser, C.M.:** Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology*, 2004, 111: 1196-200.
6. **Central vein occlusion study group:** Baseline and early natural history report. *Arch. Ophthalmol.*, 1993, 111: 1087-1095.
7. **Central vein occlusion study group:** Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, 114: 545-554.
8. **Central Vein Occlusion Study Group:** A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: the. *Ophthalmology*, 1995, 102: 1434-1444.
9. **Dahlbäck, B., Carlsson, M., Svensson, P.J.:** Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: predilection of a cofactor to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1993, 90:1004-1008.
10. **Demirci, F.Y.K., Güney, D.B., Akarcay, K. et al.:** Prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1999, 77: 631-633.
11. **Greiner, K., Hafner, G., Dick, B. et al.:** Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am. J. Ophthalmol.*, 1999, 128: 69-74.
12. **Hayreh, S.S., Zimmerman, B., McCarthy, M.J. et al.:** Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001, 131: 61-77.
13. **Janssen, M.C., de Heijer, M., Cruysberg, J.R.M. et al.:** Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? *Thromb. Haemost.*, 2005, 93: 1021-1026.

14. Larsson, J., Hillarp, A., Olafsdottir, E. et al.: Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1999, 77: 634-637.
15. Linna, T., Ylikorkala, A., Kontula, K. et al.: Prevalence of factor V Leiden in young adults with retinal vein occlusion. *Thromb. Haemost.*, 1997, 77: 214-216.
16. Marcucci, R., Bertini, L., Giusti, B. et al.: Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb. Haemost.*, 2001, 86: 772-776.
17. Minturn, J., Brown, G.C.: Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology*, 1986, 93: 1158-1162.
18. Mohamed, Q., McIntosh, R.L., Saw, S.M., Wong, T.Y.: Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 2007, 114: 507-519, 524.
19. Quinlan, P.M., Elman, M.J., Bhatt, A.K. et al.: The natural course of central retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.*, 1990, 100: 118-123.
20. Řehák, J., Chrapek, O.: Venózní okluze sítnice. In: Rozsival, P. et al.: *Trendy soudobé oftalmologie, svazek 2.*, Galén, 2005: 75-98.
21. Tekeli, O., Gürsel, E., Buyurgan, H.: Protein C, protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1999, 77: 628-630.
22. Weger, M., Renner, W., Steinbrugger, I. et al.: Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2005, 112: 1910-1915.
23. Yap, Y.C., Barampouti, F.: Central retinal vein occlusion secondary to protein S deficiency. *Ann. Ophthalmol.*, 2007, 39: 343-344.

8 Publikační činnost a přednášky

8.1 Původní články a statě ve sbornících

Recenzované časopisy s IF:

1. Rehák, M., Blatz, R., Wiedemann, P., Meier, P.: Primary vitrectomy with intraocular antibiotic application in postoperative endophthalmitis. *Ophthalmologie*, 2007, 104: 958-964. IF: 0,762
2. Rehák, M., Krčová, V., Slavík, L., Müller, M., Řehák, J.: Anticoagulant therapy after retinal vein occlusion in patients with protein S deficiency. *Can. J. Ophthalmol.*, 2007, 42: 875. IF: 0,701
3. Fric, E., Rehák, M., Vlčková, I., Řehák, J.: Plötzlich aufgetretener einseitiger Sehverlust. *Ophthalmologie*, 2007, 104: 716-718. IF: 0.762

Recenzované časopisy bez IF:

1. Rehák, M., Kolařová, L., Kohnová, I., Rehák, J., Mohlerová, Š., Fric, E., Chrapek, O.: Oční sparganoza v České republice. *Klin. Mikrobiol. Inf. Lék.*, 2006, 12: 161-164.
2. Rehák, M., Řehák, J., Fric, E., Raiskup-Wolf, F., Langová, K.: Funkční vyšetření retinálních cév u pacientů s okluzí centrální sítnicové vény. *Česk. Slov. Oftalmol.*, 2007, 63: 95-102.
3. Rehák, M., Wiedemann, P., Meier, P.: Primární vitrektomie s intravitreální aplikací antibiotik u pooperačních a traumatických endoftalmitid. *Česk. Slov. Oftalmol.*, 2008, 64: 21-5.
4. Raiskup-Wolf, F., Eljarrat-Binstock, E., Rehák, M., Domb, A., Frucht-Pery, J.: Transport gentamycinu z hydrogelův do oka kralika pomocou ionoforezy. *Česk. Slov. Oftalmol.*, 2007, 62: 175-181.
5. Fric, E., Rehák, M., Vlčková, I., Buřval, S., Chrapek, O., Řehák, J.: Syndrom orbitálního hrotu aspergilové etiologie. *Česk. Slov. Oftalmol.*, 2007, 63: 117-22.
6. Raiskup-Wolf, F., Eljarrat-Binstock, E., Rehák, M., Domb, A., Frucht-Pery, J.: Transkorneální a transsclerální iontoforeza dexametazón sulfátu do oka kralíka. *Česk. Slov. Oftalmol.*, 2007, 63: 360-8.

8.2 Přehledové články

Recenzované časopisy s IF:

1. Rehák, M., Fric, E., Wiedemann, P.: Lutein and antioxidants in the prevention of age-related macular degeneration. *Ophthalmologie*, 2008, 105: 37-45. IF: 0,762
2. Řehák, J., Rehák, M.: Branch retina vein occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis and treatment modalities. *Cur. Eye Res.*, 2008, 33: 111-131. IF 1,208

Recenzované časopisy bez IF:

1. Rehák, M., Řehák, J., Marešová, K.: Carotis-Sinus cavernosus-Fisteln aus Sicht der Ophthalmologie. Moderne Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. *ZPA*, 2006, 27: 18-24.
2. Rehák, M., Řehák, J., Fric, E.: Okluze centrální sítnicové vény (Souborný referát). *Čes. a slov. Oftal.*, 2007, 63: 199-209.
3. Fric, E., Rehák, M., Řehák, J., Wiedemann, P.: Doplnková výživa a věkem podmíněná makulární degenerace. *Čes. a slov. Oftal.*, 2008, 64: 38-41.

8.3 Abstrakta v časopisech

Recenzované časopisy s IF:

1. Rehák, M., Blatz, R., Wiedemann, P., Meier, P.: Primäre Vitrektomie mit intraokularer Antibiotikaapplikation bei akuter postoperativer Endophthalmitis, *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 2007, 224 (Supplementum S6): 4. IF: 0,697

Recenzované časopisy bez IF:

1. Kohnová, I., Kolářová, L., Mohlerová, Š., Rehák, M.: Překvapivý nález larvy v přední komoře oční. *Správy klinickéj mikrobiologie*, 2005, 5: 87.

8.4 Abstrakta ve sbornících

1. Rehák, M., Fric, E., Řehák, J.: Nález na retinálním cévním analyzátoru u pacientů s okluzí centrální sítnicové žíly. *Sborník abstrakt - 7. Vejdovského olomoucký vědecký den*, 2006, s. 49 (ISBN 80-244-1300-0).
2. Fric, E., Rehák, M., Chrapek, O., Řehák, J.: Transpupilární termoterapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Sborník abstrakt - 7. Vejdovského olomoucký vědecký den*, 2006, s. 46-47 (ISBN 80-244-1300-0).

3. Raiskup-Wolf, F., Rehák, M., Frucht-Pery, J.: Transsklerální iontoforéza steroidov pomocov hydrogélových nosičov. Sborník abstrakt - 7. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2006, s. 45 (ISBN 80-244-1300-0).
4. Rehák, M., Krčová, V., Řehák, J., Fric, E., Bábková, B., Prachařová, Z., Slavík, L., Langová, K.: Prevalence trombofilií stavů u pacientů s okluzí sítnicových věn. Sborník přednášek - XIV. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, 2006, s. 135 (ISBN 80-7177-974-1).
5. Fric, E., Rehák, M., Vičková, I., Buřval, S., Chrapek, O., Řehák, J.: Náhlý jednostranný pokles visu u imunosuprimovaného pacienta. Sborník přednášek - XIV. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, 2006, s. 191 (ISBN 80-7177-974-1).
6. Rehák, M., Meier, P., Wiedemann, P.: Primární vitrektomie s intravitreální aplikací antibiotik u pooperačních a posttraumatických endoftalmitid, Sborník abstrakt – VI. Kongres ČVRS, 2006, s. 29 (ISBN 80-86618-02-1).
7. Fric, E., Rehák, M., Chrapek, O., Řehák, J.: Transpupilární termoterapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sborník abstrakt - 8. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s. 17 (ISBN 978-80-244-1653-3).
8. Rehák, M., Fric, E., Bringmann, A., Wiedemann, P.: VEGF a VPMD. Moderní léčba VPMD a perspektivy budoucnosti. Sborník abstrakt - 8. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s. 24 (ISBN 978-80-244-1653-3).
9. Fric, E., Rehák, M., Chrapek, O., Řehák, J.: Macugen – první specifický antiVEGF₁₆₅inhibitor v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sborník abstrakt - 8. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s. 25 (ISBN 978-80-244-1653-3).
10. Fric, E., Šín, M., Rehák, M., Řehák, J.: Intravitreální aplikace tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě submakulární hemoragie. Sborník abstrakt - 8. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s. 33 (ISBN 978-80-244-1653-3).
11. Rehák, M., Fric, E., Wiedemann, P.: Doplnková výživa a věkem podmíněná makulární degenerace. Sborník přednášek - XV. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, 2007, s. 59 (ISBN 987-80-87086-01-8).

8.5 Přednášky

1. Rehák, M., Fric, E., Vlčková, I., Řehák, J.: Náhlé jednostranné oslepnutí u imunosuprimovaného pacienta. Olomoucký oftalmologický seminář (4.10.2005, Olomouc).
2. Fric, E., Rehák, M., Řehák, J.: Unilaterální edém disku zrakového nervu u dítěte po kontuzi bulbu. VI. Angiografický den v Litomyšli (8.10.2005, Litomyšl).
3. Rehák, M., Mohlerová, Š., Buřva, I. S., Špačková, K., Kalitová, J., Řehák, J.: Karotido-kavernózní píštěl z pohledu oftalmologie. Mezioborový klinický seminář FN Olomouc (14.12.2005, Olomouc).
4. Rehák, M., Kolářová, L., Kohnová, I., Řehák, J., Mohlerová Š., Fric, E., Chrapek, O.: Oční sparganoza. Seminář společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP (7.2.2006, Praha).
5. Rehák, M., Fric, E., Řehák, J.: Nálezy na retinálním cévním analyzátoru u pacientů s okluzí centrální sítnicové žíly. VII. Vejdovského vědecký den (25.3.2006, Olomouc).
6. Fric, E., Rehák, M., Chrapek, O., Řehák, J.: Transpupilární termoterapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. VII. Vejdovského vědecký den (25.3.2006, Olomouc).
7. Raiskup-Wolf, F., Rehák, M., Frucht-Pery, J.: Transsklerální iontoforéza steroidov pomocov hydrogelových nosičov. VII. Vejdovského vědecký den (25.3.2006, Olomouc).
8. Rehák, M., Krčová, V., Řehák, J., Fric, E., Bábková, B., Prachařová, Z., Slavík, L., Langová, K.: Prevalence trombofilních stavů u pacientů s okluzí sítnicových věn. XIV. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti (15.-17.6.2006, Plzeň).
9. Řehák, J., Fric, E., Rehák, M., Bábková, B., Prachařová, Z.: Central retinal vein occlusion-anticoagulant treatment with warfarin. 6th. Annual Meeting of the European Vitreoretinal Society and Annual Meeting of American Society of Retina Specialist (8.-13.9.2006, Cannes).
10. Rehák, M., Meier, P., Wiedemann, P.: Primäre Vitrektomie mit intraokularer Antibiotikaapplikation bei Endophthalmitis. 104. Tagung der DOG (24.9. 2006, Berlin).
11. Řehák, J., Rehák, M., Kolářová, L., Kohnová, I., Mohlerová, S., Fric, E.: Eine Bandwurmlarve in der Vorderkammer. 104. Tagung der DOG (24.9. 2006, Berlin).

12. Rehák, M., Meier, P., Wiedemann, P.: Primární vitrektomie s intravitreální aplikací antibiotik u pooperačních a posttraumatických endoftalmitid. VI. Kongres ČVRS (24.11. 2006, Průhonice).
13. Rehák, M., Fric, E., Bringmann, A., Wiedemann, P.: VEGF a VPMD. Moderní léčba VPMD a perspektivy budoucnosti. VIII. Vejdovského vědecký den (24.3.2007, Olomouc).
14. Fric, E., Rehák, M., Vlčková, I., Buřval, S., Chrapek, O., Řehák, J.: Náhlý jednostranný pokles visu u imunosuprimovaného pacienta. XIV. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti (17. 6. 2006, Plzeň).
15. Fric, E., Rehák, M., Chrapek, O., Řehák, J., Langová, K.: Transpupilární termoterapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. VIII. Vejdovského vědecký den (24.3.2007, Olomouc).
16. Fric, E., Rehák, M., Chrapek, O., Řehák, J.: Macugen – první specifický antiVEGF₁₆₅inhibitor v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. VIII. Vejdovského vědecký den (24.3.2007, Olomouc).
17. Fric, E., Šin, M., Rehák, M., Řehák, J.: Intravitreální aplikace tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě submakulární hemoragie. VIII. Vejdovského vědecký den (24.3.2007, Olomouc).
18. Řehák, J., Fric, E., Rehák, M., Bábková, B., Prachařová, Z., Chrapek, O.: Central retinal vein occlusion – anticoagulant treatment with warfarin. 7-th. Euretina congress (17.-20.5. 2007, Monte Carlo, Monaco).
19. Rehák, M., Fric, E., Wiedemann, P.: Doplnková výživa a věkem podmíněná makulární degenerace. XV. výroční sjezd České oftalmologické společnosti (21.-23.6.2007, Brno).
20. Řehák, J., Fric, E., Rehák, M., Bábková, B., Prachařová, Z., Marek, O.: Endovasální mikrochirurgie v léčbě kmenové okluze sítnicové vény. XV. výroční sjezd České oftalmologické společnosti (21.-23.6.2007, Brno).
21. Rehák, M., Rehák, J., Müller, M., Krčová, V., Slavík, L., Scholz, M., Wiedemann, P.: Hohe Prävalenz von Faktor-V-Leiden bei jüngeren Patienten mit retinalen Venenverschlüssen. Metaanalyse der Störungen im Gerinnungssystem. 105. Tagung der DOG (23.9. 2007, Berlin).

22. Rehák, M., Meier, P., Wiedemann, P.: Primäre Vitrektomie mit intraokularer Antibiotikaapplikation bei Endophthalmitis. Jahrestagung der Sächsischen Augenärztlichen Gessellschaft (16.10. 2007, Chemnitz).

Prezentace formou posteru:

1. Fric, E., Řehák, J., Rehák, M., Šimičák, J, Bábková, B, Prachařová, Z.: Arteriolar constriction in branch retinal vein occlusion. 104. Tagung der DOG (21.-24.9. 2006, Berlin).
2. Rehák, M., Řehák, J, Faude, S., Faude, F., Siegemund, A., Wiedemann, P., Fric, E., Langová, K.: Role of Thrombophilic Risk Factors in Patients with Retinal Vein Occlusion. ARVO – Annual meeting 2007 (6.-10. 5. 2007, Fort Lauderdale, Florida, USA).
3. Rehák, M., Rehák, J., Langová, K., Wiedemann, P.: The retinal vessel response to flicker light in patients with central retinal vein occlusion. Meeting of European Association for Vision and Eye Research (EVER) 2007 (3.-6. 10. 2007, Portorož, Slovinsko).

9 Souhrn

Okluze sítnicových vén je po diabetické retinopatii druhým nejčastějším vaskulárním onemocněním sítnice a má často za následek těžké irreparabilní změny v sítnici spojené s trvalým poklesem zrakové ostrosti. Etiologie tohoto onemocnění je multifaktoriální, důležitou roli hrají celkové rizikové faktory jako hypertenze, diabetes mellitus, hyperlipidémie a kouření. Role poruch hemokoagulační kaskády nebyla doposud uspokojivě objasněna.

V naší práci byla hodnocena prevalence hyperkoagulačních stavů u pacientů se sítnicovými venózními okluzemi. Rozdíl v prevalenci APC-rezistence, deficitu PC, PS, AT III ani hyperprotrombinémie nebyl mezi pacienty se sítnicovými venózními okluzemi a kontrolním souborem statisticky signifikantní. U APC-rezistence jsme našli značný, i když nesignifikantní rozdíl v její prevalenci u pacientů mladších 55-ti let (14 %) a pacientů starších 55-ti let (5,3 %) u kterých byla prevalence takřka identická jako v kontrolním souboru (5 %). To poukazuje na možnou roli APC-rezistence v etiologii sítnicových okluzí u mladších pacientů, u kterých nenacházíme celkové rizikové faktory. Pro dosažení statisticky relevantních výsledků by bylo pro ověření této hypotézy zapotřebí několikanásobně většího počtu pacientů.

V současné době neexistuje efektivní léčba KOSV, která by zamezila ztrátě vidění nebo by vedla k obnovení již ztracených zrakových funkcí. Doposud nebyla publikovaná prospektivní studie hodnotící efekt antikoagulační léčby u pacientů KOSV. V naší studii jsme prokázali, že podíl pacientů s výslednou špatnou NKZO ($\leq 6/60$) je u pacientů s neischemickou KOSV léčených warfarinem v kombinaci s agapurinem a ascorutinem signifikantně menší (21,6 %) než u neléčených pacientů (49,5 %). Signifikantní efekt antikoagulační léčby na výslednou NKZO byl nalezen u pacientů s neischemickou KOSV a iniciační NKZO $\leq 6/60$ (37,5 % warfarinizovaných versus 88,2 % neléčených pacientů). U pacientů s iniciační NKZO $\geq 6/12$ a u pacientů s ischemickou KOSV nebyl vliv antikoagulační léčby na výslednou NKZO prokázán. Za významný úspěch antikoagulační léčby u pacientů s ischemickou KOSV považujeme redukcí sekundárních komplikací, zejména zamezení rozvoje neovaskulárního glaukomu. Antikoagulační léčba se na základě pozorovaných výsledků jeví jako jedna z mála doposud popsanych metod, která kauzálně ovlivňuje podstatu onemocnění. Uvedené výsledky je dále zapotřebí potvrdit v randomizované, kontrolované prospektivní studii, ve které by mělo být i podrobněji objasněno dávkování a délka této léčby.

10 Summary

Retinal vein occlusion is after diabetic retinopathy the most common retinal vascular disease and is a significant cause of severe visual impairment caused by irreparable retinal changes. The pathogenesis of retinal vein occlusion is multifactorial. Very important role play general risk factors as hypertension, diabetes, hyperlipidemia and smoking. However, the association between thrombophilic factors and retinal venous occlusion is not sufficiently clear yet.

The aim of our study was to analyze the prevalence of APC resistance, deficiency of protein C, S and antithrombin III as well as hyperprothrombinemia in patients with retinal vein occlusion compared to controls without retinal vascular diseases. No significant differences were found in the prevalence of these thrombophilic states between patients and controls. We found a sizable even not significant difference in the prevalence of APC resistance in patients younger than 55 years (14 %) compared to older patients (5.3 %) which prevalence was almost identical as in the control (5 %). Therefore, APC resistance may play a role in younger patients with retinal vein occlusion without general risk factors. To reach a statistic relevant power much bigger group of patients is required.

For patients with central retinal vein occlusion (CRVO) no effective therapy preserving the visual function was described to date. Currently no prospective study evaluating the effect of anticoagulation in patients with CROV was published. The result of our study showed that the part of patients with the unfavorable final best corrected visual acuity (BCVA) defined as 6/60 and less is significantly smaller in patients treated with warfarin in combination with Agapurin and Ascorutin compared to untreated patients (21.6 %; 49.5 % respectively). The significant effect of anticoagulation on final BCVA was found in patients with non-ischemic CRVO and initial BCVA 6/60 and worse (37.5 % versus 88.2 %). In patients with initial BCVA 6/12 and better as well as in patients with ischemic CRVO no significant effect of anticoagulation was found. Relevant is the reduction of secondary complications (i.e. neovascular glaucoma) in patients with ischemic CRVO. Based on these results anticoagulation seems to be one of the few effective methods affecting the causality of the CRVO. Further prospective, randomized and controlled studies are required to confirm the observed effect of anticoagulation. The exact dose and length of this treatment has to be clarified.