

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

**Přednosta: prof. MUDr. Pavel Rozsival, CSc.**

**Možnosti léčby okluze centrální sítnicové vény**

**MUDr. Matúš Reháč**

**Disertační práce**

**Hradec Králové 2008**

**Poděkování:**

**Děkuji přednostovi Oční kliniky Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové Prof. MUDr. Pavlu Rozsivalovi, CSc. za možnost absolvovat doktorský studijní program.**

**Děkuji školitelce Doc. MUDr. Haně Langrové, PhD. a školiteli-konzultantovi Doc. MUDr. Jiřímu Řehákovi, CSc. za veškerou podporu při studiu a realizaci disertační práce.**

**Dále děkuji všem kolegům z Poradny pro venózní okluze sítnice Oční kliniky Fakultní nemocnice Olomouc, MUDr. Evženovi Fricovi, MUDr. Barboře Bábkové a MUDr. Zuzaně Prachařové za spolupráci při ošetřování pacientů zařazených do předkládané studie.**

**V Hradci Králové, 1. 2. 2008**

**Matúš Rehák**

## Seznam použitých zkratek

<b>APC</b>	<b>aktivovaný protein C</b>
<b>AT III</b>	<b>antitrombinu III</b>
<b>CVOSG</b>	<b>Central Vein Occlusion Study Group</b>
<b>Dpt</b>	<b>dioptrie</b>
<b>EKG</b>	<b>elektrokardiogram</b>
<b>ETDRS</b>	<b>Early Treatment Diabetes Retinopathy Study</b>
<b>FAG</b>	<b>fluorescenční angiografie</b>
<b>INR</b>	<b>mezinárodní normalizovaný poměr (tromboplastinového času)</b>
<b>KOSV</b>	<b>kmenová okluze sítnicové vény</b>
<b>logMÚR</b>	<b>logaritmus minimálního úhlu rozlišení</b>
<b>NKZO</b>	<b>nejlépe korigovaná zraková ostrost</b>
<b>OCT</b>	<b>optická koherentní tomografie</b>
<b>OD</b>	<b>pravé oko</b>
<b>OS</b>	<b>levé oko</b>
<b>PC</b>	<b>protein C</b>
<b>PRP</b>	<b>panretinální laserkoagulace</b>
<b>PS</b>	<b>protein S</b>
<b>SD</b>	<b>standardní odchylka</b>
<b>ZO</b>	<b>zraková ostrost</b>

## OBSAH

1 Úvod.....	5
1.2 Klasifikace okluze centrální sítnicové vény.....	5
1.3 Epidemiologie .....	7
1.3.1 Útlak centrální sítnicové vény.....	7
1.3.2 Cévní změny.....	8
1.3.3 Viskozita krve a poruchy koagulace .....	10
1.4 Klinický obraz.....	13
1.5 Diagnostika.....	14
1.6 Diferenciální diagnostika .....	15
1.7 Terapie.....	16
1.7.1 Medikamentózní léčba .....	17
1.7.2 Laserkoagulace.....	19
1.7.3 Chirurgická léčba .....	20
2 Cíl práce .....	23
3 Pacienti a metodika .....	24
3.1 Metodika v části A: Analýza prevalence hemokoagulačních poruch .....	24
3.2.1 Metodika v části B: Funkční výsledky léčby KOSV antikoagulační terapií.....	26
3.2.2 Klasifikace nálezu a hodnocení výsledků .....	27
3.2.3 Léčba pacientů.....	28
4 Výsledky.....	31
4.1 Část A: Prevalence hemokoagulačních poruch.....	31
4.2 Část B: Funkční výsledky léčby KOSV antikoagulační terapií .....	34
5 Kasuistiky.....	46
5.1 Kasuistika 1 .....	46
5.2 Kasuistika 2.....	48
6 Diskuse .....	53
7 Závěr.....	62
8. Literatura .....	63

## 1 Úvod

Kmenová okluze sítnicové vény (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). U pacientů s KOSV je signifikantně vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění ve srovnání se zdravou populací [50]. I když se ve studiu etiopatogeneze tohoto onemocnění v posledních letech dosáhlo pokroku, nadále zůstává stav dnešních poznatků spíše na úrovni hypotéz a znalosti jen některých jeho rizikových faktorů. Tomuto stavu našich znalostí odpovídají i současné možnosti léčby a nadále platí, že zatím neexistuje účinná terapie KOSV.

### 1.2 Klasifikace okluze centrální sítnicové vény

Klinická manifestace okluze centrální sítnicové vény je pestrá v závislosti na závažnosti okluze a délce jejího trvání. To bylo a dodnes je zdrojem nejednotností v klasifikaci tohoto onemocnění. Začátkem 90-tých let vytvořila v USA „Central Vein Occlusion Study Group“ (CVOSG) klasifikaci, která si v posledních letech získala největšího uznání. Tato klasifikace (tabulka č.1) vychází z rozsahu retinální ischemie [14].

Tabulka č.1: Definice ischemické KOSV dle CVOSG

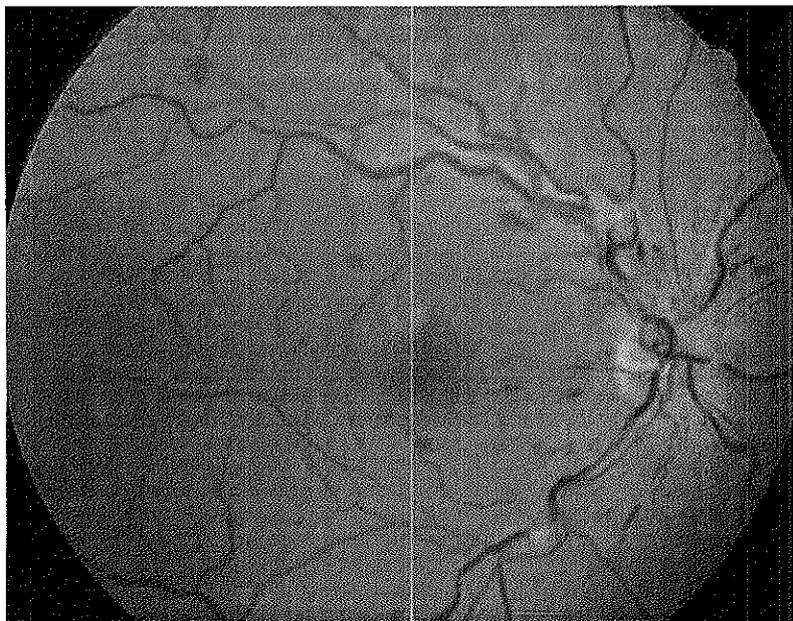
Ischemická KOSV	přítomnost neovaskularizací sítnice a/anebo rubeóza duhovky a/anebo ischemické okrsky sítnice > 10 ploch terče zrakového nervu
--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

U neischemické KOSV je ještě zásobení sítnice kyslíkem dostatečné a ischemická ložiska nejsou větší než 10 ploch terče zrakového nervu. Nejsou přítomny neovaskularizace.

Ischemickou KOSV charakterizuje přítomnost neovaskularizací sítnice, terče zrakového nervu, rubeózy duhovky nebo fluoroangiograficky prokázané ischemické okrsky sítnice v rozsahu větším než 10 ploch terče zrakového nervu, které představují vysoké riziko pro rozvoj neovaskularizací.

Tato klasifikace přímo nezohledňuje klinicky patrné znaky jako jsou sítnicové hemoragie, vatovitá ložiska, edém sítnice a to proto, že tyto znaky neumožňují jednoznačné a spolehlivé rozlišení ischemických a perfundovaných okrsků sítnice [23]. Podle různých literárních zdrojů 5 až 33 % původně neischemických KOSV přejde v průběhu několika týdnů nebo měsíců do ischemické formy [14, 35, 49] a tedy definitivní klasifikace by měla být uskutečněna až s dostatečným časovým odstupem od počátku onemocnění. Nevýhodou uvedené klasifikace je i skutečnost, že intraretinální hemoragie mnohdy znemožňují jednoznačnou interpretaci angiografického nálezu. Proto mnoho autorů navrhuje zohlednit ještě další funkční charakteristiky (ZO, zorné pole nebo elektrofyziologický nález) [23]. Sama CVOSG poukazuje na fakt, že až u 83% pacientů s rozsáhlými plošnými sítnicovými hemoragiemi byla okluze v následném průběhu onemocnění překlasifikována na ischemickou formu. Proto považují rozsáhlé plošné hemoragie za indikátor konverze neischemické okluze do ischemické formy KOSV [14]. Řehák et al. [91] vyčleňuje ze skupiny neischemických kmenových okluzí ještě skupinu pretrombóz, kterou definuje přítomností dilatovaných a tortuózních sítnicových vén, edémem terče zrakového nervu, avšak bez přítomnosti masivních hemoragií na fundu (obr. č. 1). Zraková ostrost je normální nebo jen lehce alterována.

Obr. č. 1: Foto fundu pacienta s pretrombózou centrální retinální vény pravého oka



Vyčlenění této skupiny má praktický význam především pro průběh a prognózu onemocnění, neboť pacienti s pretrombózou KOSV mají velkou šanci na naprostou úpravu vízu při včasné zahájení léčby. I u nich však může vzácně nastat konverze do ischemické formy okluze [91].

### 1.3 Epidemiologie

Okluze centrální sítnicové vény postihuje asi 0,1 až 0,2 % populace starší 40 let [60]. Muži jsou postiženi častěji než ženy [14, 49]. Průměrný věk pacientů s neischemickou formou je cca 60 let, u ischemické formy činí cca 70 let. Jen 10-15 % je mladších 50-ti let [23]. Bilaterální výskyt je uváděn v rozmezí od 6 do 14 % [14].

Etiologie a patogeneze:

Přesná patogeneze tohoto onemocnění není zatím úplně jasná. Lze rozhodně vycházet z klasické Virchowovy trias: oblenění krevního toku, narušení nesmáčivosti cévní stěny a zvýšené koagulační aktivity krve [26, 41, 48]. Patomechanizmy, které vedou k těmto stavům jsou shrnuty v tabulce č.2.

Tabulka č.2: Etiopatofyziologické mechanizmy vedoucí ke KOSV

Komprese centrální sítnicové vény
Porušení nesmáčivého povrchu endotelu
Zvýšená viskozita a koagulační aktivita krve

#### 1.3.1 Útlak centrální sítnicové vény

Je důležité připomenout průběh centrální sítnicové vény společně s centrální sítnicovou artérií přes lamina cribrosa. Právě tato část centrální vény bývá kritickou oblastí, neboť pevná pojivová struktura kribriformní laminy neumožní rozpínání struktur, které v ní probíhají [41]. Obě cévy mají navíc v této oblasti společnou adventicii, kdy změny tloušťky cévní stěny artérie ovlivňují šíři venózního lumen. Aterosklerotické změny artérie způsobují ztlustění arteriální stěny a tím kompresi vény [66]. To má za následek

zpomalení a turbulenci krevního toku uvnitř centrální vény a tento patomechanismus je považován za důležitý faktor vedoucí k rozvoji trombu uvnitř vény. Celý proces je usnadněn porušením nesmáčivého povrchu endotelu, který za fyziologických podmínek brání adhezi trombocytů a zpuštění koagulační kaskády. Hypertenze, diabetes mellitus, kouření a hyperlipidémie jsou důležité rizikové faktory pro vznik KOSV [15]. Naopak riziko vzniku KOSV je nižší u osob se zvýšenou pohybovou aktivitou a užíváním estrogenů v postmenopauze [48]. KOSV je tedy onemocnění úzce spojené s celkovou aterosklerózou a poškozením funkce endotelu. Tomu odpovídá i fakt, že jsou postiženi převážně jedinci vyšších věkových skupin. Podle některých autorů dochází s přibývajícím věkem ke sklerotizaci vazivové sítě lamina cribrosa, což také vede ke kompresi centrální sítnicové vény [23].

Otázka možné komprese centrální sítnicové vény při zvýšeném intraokulárním tlaku není jednoznačně dořešena. Incidence KOSV u primárního chronického glaukomu se podle různých studií pohybuje mezi 25 až 66 % [20]. Za rizikový faktor se nepokládá přímo samotný nitrooční tlak, ale spíše změněný cévní průběh v oblasti glaukomatózně exkavované papily [23].

### 1. 3. 2 Cévní změny

K dalším faktorům vedoucím k vzniku KOSV patří, kromě zmíněné aterosklerózy, také zánětlivé změny cévní stěny. KOSV může sekundárně vzniknout u pacientů s vaskulitidou; vyloučení této etiologie má proto velký význam pro další léčbu.

V posledních letech byla v etiologii KOSV opakovaně potvrzena role hyperhomocysteinémie [13]. Jedná se o poruchu metabolismu homocysteinu vznikající odstraněním methylové skupiny z aminokyseliny methionin. K hyperhomocysteinémii vede jak vrozený deficit několika enzymů účastnících se metabolismu této látky, tak i deficit vitamínu B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> a kyseliny listové. Uvedené vitamíny působí jako kofaktor enzymatických procesů a jejich deficit má za následek zpomalení metabolické degradace homocysteinu a jeho následné zvýšené koncentraci v krvi. Nejčastější geneticky podmíněnou enzymatickou poruchou je defekt enzymu 5,10-methylentetrahydrofolát reduktázy (MTHFR), který je způsoben bodovou mutací označovanou C677T [18, 68, 74]. Homozygotní forma této mutace (genotyp TT) je mnoha autory spojována s rizikem kardiovaskulárních chorob a také KOSV [78, 106]. Rozsáhlá meta-analýza, kterou

publikovali v roce 2004 Cahil a kol. [13] prokázala souvislost KOSV s hyperhomocysteinémií. Prevalence genotypu TT, tedy mutace enzymu MTHFR však nebyla u pacientů s KOSV vyšší, než v kontrolním souboru. Příčin hyperhomocysteinémie je celá řada (viz tabulka č. 3).

Tabulka č. 3: Přehled příčin hyperhomocysteinémie

<b>Příčiny hyperhomocysteinémie</b>	
Genetická porucha enzymu	Methylentetrahydrofolát reduktáza
	Cystathionin $\beta$ -syntáza
	Methionin syntéza
Nutriční faktory	Nadměrný příjem methioninu
	Deficit kyseliny listové
	Deficit vitamínu B <sub>6</sub> nebo B <sub>12</sub>
Demografické faktory	Bílá rasa, věk, mužské pohlaví
Celková onemocnění	Diabetes mellitus, postižení ledvin, psoriáza
Abúzus drog	Alkohol, kouření, kofein
Indukovaná léky	Metotrexát, cyklosporin A, antikonvulziva

Hyperhomocysteinémie zvyšuje riziko KOSV několika mechanismy: jednak působí cytotoxicky na buňky endotelu, a tak narušuje nesmáčivý cévní povrch a dále působí protrombofilně aktivací faktoru V, inhibicí proteinu C a dále trombomodulinového komplexu [13]. Role hyperhomocysteinémie jako rizikového faktoru sítnicových okluzí je tedy nesporná, nadále ale zůstává nejasná otázka nutnosti její léčby. Pouze při homozygotní formě deficitu MTHFR se doporučuje léčba kyselinou listovou. U nejčastěji diagnostikované hyperhomocysteinémie bez průkazu genetické enzymatické poruchy se názory na smysluplnost suplementace kyselinou listovou liší. V řadě zemí jako např. v USA nebo v Evropě, ve skandinávských zemích jsou již několik let cereální produkty obohacované přídavkem folátů. Tato suplementace kyselinou listovou je součástí programu prevence defektů neurální trubice v průběhu embryonálního vývoje. Cílovou skupinou jsou sice převážně těhotné ženy, nárůst hladiny folátů a pokles celkové homocysteinémie byl však pozorován ve všech skupinách obyvatelstva [55]. V zemích

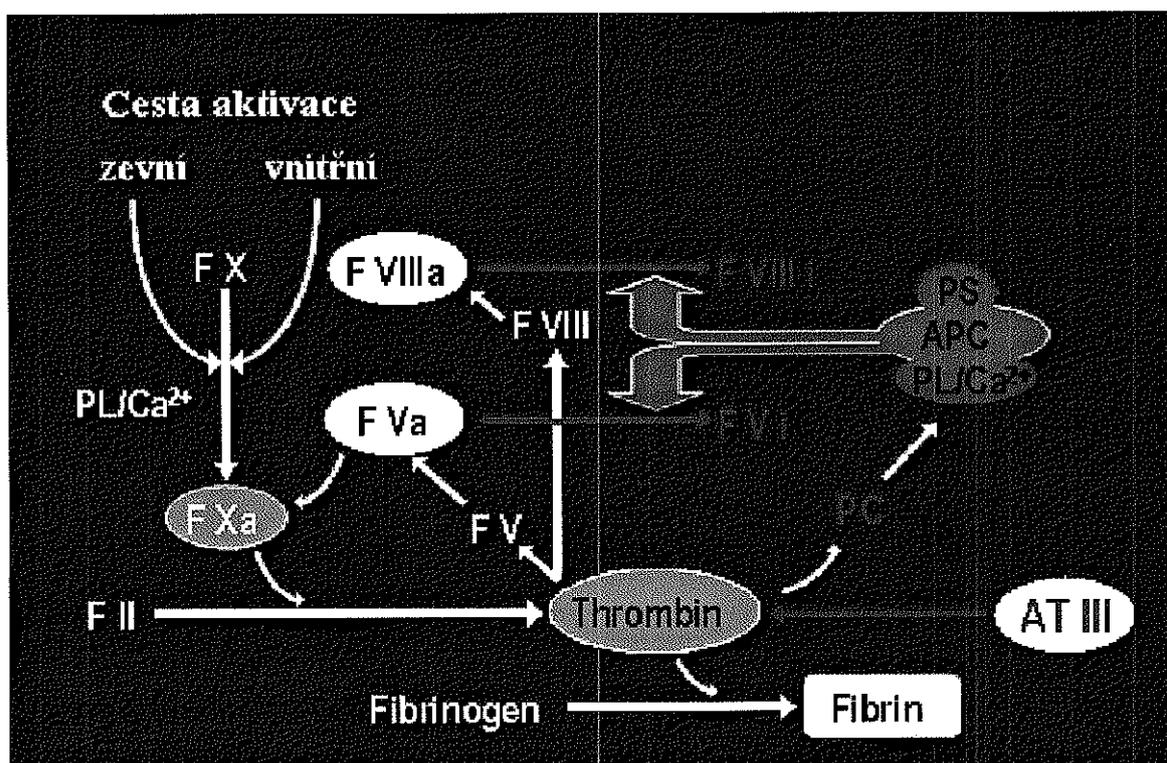
s programem suplementace folátu není tedy podávání kyseliny listové u pacientů s KOSV považováno za smysluplné [72].

### 1. 3. 3 Viskozita krve a poruchy koagulace

Zvýšená viskozita krve (hyperviskózní syndrom) může vést ke klinickému nálezu podobnému jako u KOSV (který je typický oboustranným postižením). Zvýšená viskozita krve se může podílet i na vzniku okluze sítnicové vény. Viskozita krve může být elevovaná buď přímo zvýšením počtu krevních elementů (polycytémie, leukémie) nebo zvýšením obsahu bílkoviny, jako je tomu např. u plazmocytomu [89].

Poruchy koagulační rovnováhy jsou v souvislosti s okluzemi sítnicových vén v posledních letech intenzivně zkoumány. Je však nutno upozornit na fakt, že mnoho publikovaných prací přináší protichůdné a mnohdy navzájem si odporující závěry [45, 58]. To potvrzuje složitost a propojenost různých rizikových faktorů vedoucích ke vzniku tohoto onemocnění. Stručné schematické shrnutí hemokoagulační kaskády zobrazuje schéma č.1.

Schéma č. 1: Schematické zobrazení koagulační kaskády (popis viz text kapitoly 1. 3. 3)



Dvě základní cesty aktivace hemokoagulační kaskády (vnitřní a zevní) se setkávají u faktoru X, z kterého vzniká jeho aktivní forma Xa. Další kaskáda dějů vede k aktivaci trombinu, který následně aktivuje přeměnu fibrinogenu na fibrin. Fibrin je konečným produktem této kaskády a tvoří základ krevního trombu. Existuje celá řada fyziologických inhibitorů hemokoagulační kaskády (ve schématu č. 1 označeny červeně). Mezi nejdůležitější se řadí antitrombin III (AT III), protein C (PC) a jeho kofaktor protein S (PS). Důležitou roli kofaktorů při mnohých z uvedených reakcí hrají vápenaté ionty ( $\text{Ca}^{2+}$ ) a fosfolipidy (PL).

Zvýšený sklon k trombóze byl pozorován u deficitu AT III [3]. **Antitrombin III** je serinová proteáza přítomná v plazmě, která je významným inhibitorem aktivovaných koagulačních faktorů IXa, Xa a trombinu [38]. Aktivita AT III se několikanásobně zvýší navázáním na glykosaminoglykany endoteliálního povrchu. Jedním z nejvýznamnějších glykosaminoglykanů je heparin a vazba AT III – aminoglykan je klíčová pro rychlou deaktivaci volného trombinu. Deficit jak samotného AT III, tak i heparinu podobných aminoglykanů vede k výraznému vychýlení rovnováhy ve směru k trombofilii [104]. Deficit AT III je vzácný a nejčastěji je geneticky podmíněn s autosomálně dominantní dědičností. Homozygotní forma se projevuje závažnými a recidivujícími tromboembolickými příhodami již v ranném dětství [71]. U heterozygotních pacientů je situace komplikovanější. Bylo popsáno několik podtypů heterozygotní formy. Některé z nich mají normální množství AT III, pro defektní vazbu antitrombinu na aminoglykany endotelových buněk je však snižena aktivita AT III. U některých podtypů se trombotické komplikace neobjevují [1].

Zvýšená trombofilie vzniká i při **deficitu proteinu C a S**. Oba proteiny hrají roli v inaktivaci aktivovaných forem faktorů Va a VIIIa [6, 7, 21]. Na příkladu PC lze dobře demonstrovat složitost a propojenost vztahů mezi faktory hemokoagulační kaskády, které vedou k udržování fyziologické rovnováhy. K aktivaci antikoagulačně působícího PC je kromě jeho kofaktoru PS esenciálně nevyhnutelná přítomnost trombinu. Zpětná vazba je možná přímou aktivací volným trombinem, tato reakce je ale velmi pomalá. Rychlejší aktivace je dosaženo pomocí komplexu trombin-trombomodulin. Trombomodulin je receptor s vysokou afinitou pro trombin a je produkován endotelovými buňkami cévní stěny. Pomocí komplexu s trombomodulinem je tedy do regulace koagulační kaskády zapojena opětovně i cévní stěna [104].

Spíše než s absolutním nedostatkem PC a PS se setkáváme s rezistencí na aktivovaný PC. Tento stav je označován jako **APC-rezistence** [39]. Existuje několik genetických mutací

v různých genech, které se ve výsledku projeví jako APC-rezistence. Nejdůležitější je ale bodová mutace v genu pro faktor V, známá také jako „**Leidenská mutace**“, kterou nacházíme u 95 % všech pacientů s prokázanou APC-rezistencí [11]. APC rezistenci popsali jako první v roce 1993 Dählbäck a kol. [19] u pacientů s hlubokou žilní trombózou. U Leidenské mutace způsobí bodová mutace (s autosomálně dominantní dědičností) v proteinu faktoru V záměnu aminokyseliny arginin za glutamin na pozici 506. To znemožní komplexu APC v této lokalizaci štěpení a tím deaktivaci faktoru Va, což má za následek zvýšení protrombogenní aktivity koagulačního systému [8]. Heterozygotní jedinci mají aktivitu proteinu C odpovídající přibližně 50 procentům fyziologické aktivity [104]. Homozygotní forma je vzácná a projevuje se recidivujícími trombotickými komplikacemi již od dětského věku [67]. Vztah APC-rezistence k hluboké žilní trombóze je nesporný, její role v etiopatogenezi okluze centrální sítnicové vény není plně objasněna. Podle některých autorů není nutné u pacientů s KOSV APC-rezistenci rutinně zjišťovat [27].

**Hyperprotrombinémie** je další z hyperkoagulačních stavů, o kterém se diskutuje jako o možném rizikovém faktoru pro okluzi sítnicové vény. Prombomin je ve sledu reakcí hemokoagulační kaskády přeměňován na trombin, který hraje důležitou roli v regulaci celé hemokoagulační kaskády. Na jedné straně způsobuje aktivaci fibrinogenu na aktivní fibrin, který je základem krevního koagula. Na druhé straně aktivuje děje brzdicí hemokoagulační kaskádu. To se děje přes komplex trombin - trombomodulin, který se spolu za účasti receptorů na povrchu endotelových buněk spolupodílí na aktivaci komplexu PC [104]. Od roku 1996 je známa genetická mutace v genu pro protrombin (záměna jednoho páru nukleotidů guanin za adenin na pozici 20210), která je nejčastější příčinou hyperprotrombinémie [31].

Za jasný rizikový faktor hyperkoagulace se považuje „**antifosfolipidový syndrom**“ [56]. Antifosfolipidové protilátky jsou heterogenní skupinou protilátek proti záporně nabitým fosfolipidům, které mohou být na povrchu buněk odkryté při různých autoimunitních nebo infekčních onemocněních [10]. Je důležité upozornit na skutečnost, že samotná přítomnost antifosfolipidových protilátek ještě pro pacienta nic neznamena. Teprve, je-li prokázán antifosfolipidový syndrom je nutné zahájit antikoagulační léčbu [96]. Kritéria pro diagnózu antifosfolipidového syndromu zahrnují přítomnost minimálně jedné arteriální nebo venózní tromboembolické příhody a pozitivitu alespoň pro jeden typ protilátek. Mezi klinická kritéria se řadí i recidivující předčasné porody nebo potraty v nízkém gestačním věku plodu [94]. Jako primární antifosfolipidový syndrom je označován stav, u kterého

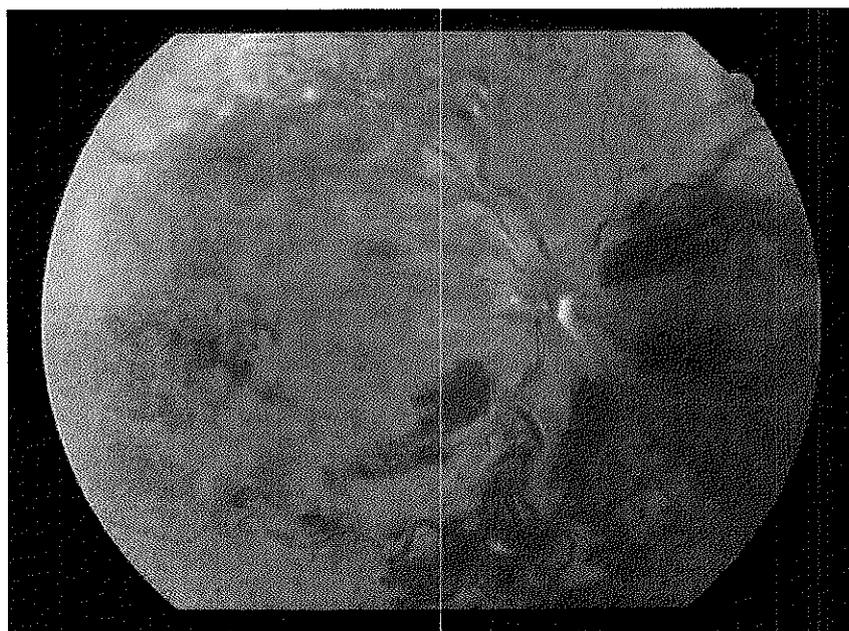
dochází k tvorbě těchto protilátek bez jakéhokoliv předešlého nebo přidruženého onemocnění. Léčba antifosfolipidového syndromu spočívá v podávání antikoagulancií. Pro vysoké riziko recidiv trombóz u pacientů s antifosfolipidovým syndromem je dnes preferována celoživotní antikoagulace. Jasnou délku léčby musí však určit prospektivní randomizované studie na velkém počtu pacientů [96].

Často je diskutovaná souvislost s užíváním hormonální antikoncepce u žen. Zatím nejsou k dispozici jednoznačné důkazy, souvislost se ale předpokládá u mladších žen, u kterých chybí jiné rizikové faktory. V těchto případech je samozřejmě doporučováno hormonální antikoncepci ihned vysadit [23].

#### 1. 4 Klinický obraz

Klinický obraz KOSV je závislý na rozsahu redukce odtoku krve a je tedy mírou jejího městnání ve venózním řečišti sítnice. Nemocní pozorují zhoršení ZO, od pocitu mírného zamlžení, až po výrazný pokles ZO. Vstupní ZO je variabilní - od 6/6 až po světelnou projekci [91]. Oftalmoskopický nález zahrnuje různý stupeň intraretinálních hemoragií ve všech 4 kvadrantech sítnice, predominantně na zadním pólu (viz obr. č. 2).

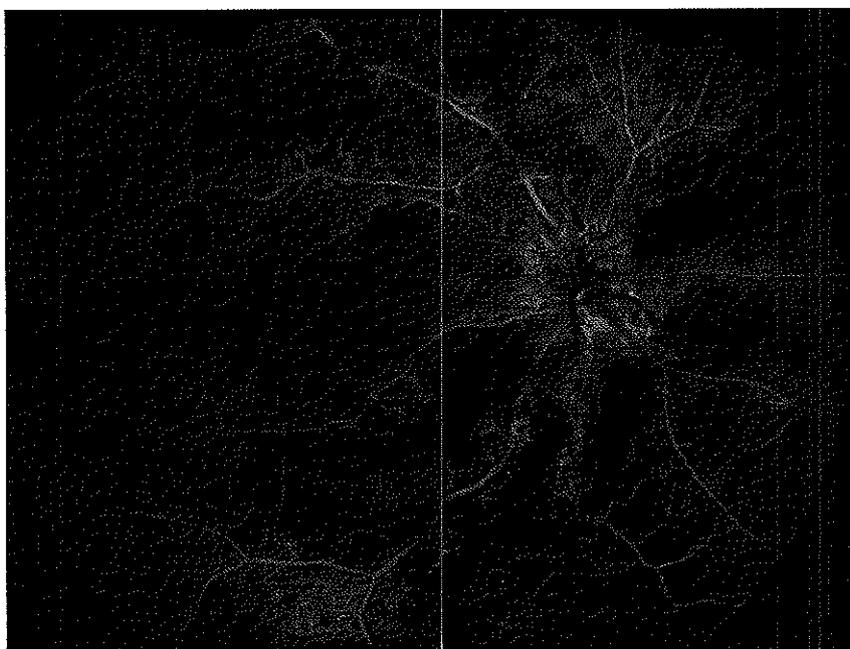
Obr. č. 2: Foto fundu u rozvinuté neischemické KOSV



Méně často můžeme nalézt i hemoragie subretinální nebo preretinální. Charakteristické je prosáknutí terče zřetivého nervu s neostřými okraji a třískovitými hemoragiemi. Typické pro KOSV jsou výrazně dilatované a vinuté vény. Znamkou ischemie sítnice je přítomnost vatovitých ložisek, edém makuly nebo jiných oblastí sítnice eventuelně s charakteristickými tvrdými exsudáty na okraji těchto edematózních oblastí.

Fluorescenční angiografie (FAG) umožní identifikovat rozsah sítnicové ischemie a případnou neovaskularizaci (obr. č. 3). Pro nález pozdní fáze FAG je typická hyperfluorescence terče zřetivého nervu.

Obr. č. 3: Nález na FAG (časná fáze) u neischemické KOSV



## 1.5 Diagnostika

Diagnóza je stanovena na základě komplexního oftalmologického vyšetření. Důležitým údajem je nejlépe korigovaná zřetivá ostrost (NKZO). Souvislost se zvýšeným nitroočním tlakem respektive glaukomem již byla zmíněna výše. Při hodnocení předního segmentu je nutno vyloučit rubeózu duhovky, která se rozvíjí u ischemických okluzí. Pečlivě je nutno vyšetřit i reakci zornic, kde relativní aferentní pupilární deficit svědčí pro výrazné snížení zřetivých funkcí v důsledku rozvinuté ischemie sítnice. Stanovení

diagnózy KOSV při jasném nálezu na očním pozadí nečiní většinou potíže. Další vyšetřovací metody slouží spíše k potvrzení diagnózy a k diferenciaciálně diagnostické rozvaze. Rozsah makulárního edému nejlépe ozřejmíme pomocí optické koherentní tomografie (OCT). Typický nález představuje ztráta foveolární deprese se ztluštěním neuroretiny, někdy s přítomností hyporeflexních útvarů v jejích vnitřních vrstvách následkem rozvoje cystického makulárního edému.

FAG je nezbytná pro klasifikaci typu okluze dle CVOSG (viz kapitola 1. 2.). Ischemické okrsky sítnice (zóny kapilární nonperfúze) jsou dobře patrné v časně fázi jako hypofluorescenční ložiska s vymizením kapilární sítě, amputací cévních větví s dilatací a mikroaneuryzmaty na jejich koncích. Vény jsou typicky masivně dilatované a vinuté. V pozdní fázi můžeme na okraji hypoperfundovaných ložisek sítnice pozorovat hyperfluorescenci odpovídající prosakování z porušené hematoretinální bariéry. Prosakování barviva může být způsobeno i přítomnými neovaskularizacemi. Pomocí FAG lze taky spolehlivě odlišit neovaskularizace od chorioretinálních anastomóz, které se tvoří v průběhu několika měsíců jako spojky retinálního a choroidálního řečiště jak v oblasti periferie tak i terče zrakového nervu. Výtěžnost FAG může být snížena přítomností intraretinálních hemoragických ložisek, která znemožňují hodnocení stavu perfúze v těchto oblastech sítnice.

V diagnostice nelze opomenout také komplexní interní vyšetření. Je nutno pátrat po všech výše uvedených rizikových faktorech KOSV. Především se zaměříme na hodnotu krevního tlaku, vyšetření krevního obrazu a biochemických parametrů s podrobným rozбором lipidového metabolismu a hematologické vyšetření koagulačních faktorů a trombofilních markerů.

## **1. 6 Diferenciální diagnostika**

V diferenciální diagnostice okluze centrální sítnicové vény musíme vyloučit několik afekcí zadního segmentu. Intraretinální hemoragie, mikroaneuryzmata, vatovitá ložiska a tvrdé exsudáty u diabetické retinopatie mohou napodobovat obraz KOSV, nebývají však doprovázeny široce dilatovanými a vinutými vénami, ani edémem terče zrakového nervu. Pro diabetickou retinopatii je charakteristické oboustranné postižení, i když je možná stranová asymetrie, pokles ZO nebývá většinou tak náhlý jako u okluze sítnicové vény. Městnavá papila u nitrolební hypertenze může svým nálezem v počátečním stádiu

imitovat neostře ohraničený terč zrakového nervu u KOSV, zraková ostrost je však normální. Nenalzáme intraretinální hemoragie v periferii a důležitá je přítomnost patologických změn na obou očích. Neurologický nález, počítačová tomografie (CT) nebo magnetická rezonance (MRI) mozku diagnózu nitrolební hypertenze potvrdí. Edém a hemoragie terče zrakového jsou přítomné také u neuritidy zrakového nervu. Opět však chybí hemoragie na sítnici. Vyšetření zrakového pole potvrdí typické skotomy. Hladina C reaktivního proteinu, sérologický rozbor krve a případně konzultace neurologa pomůže vyloučit KOSV. Méně často se setkáváme s nálezem postradiační retinopatie, pro kterou je nejdůležitější anamnestický údaj radioterapie v periokulární oblasti. Na očním pozadí dominuje edém zrakového nervu, vatovitá ložiska sítnice, hemoragií je méně než u KOSV.

Vzácnou příčinou připomínající obraz KOSV může být nález na očním pozadí u karotido-kavernózní píštěle. Nepřímý typ píštěle označován také jako „low-flow“ postihuje nejčastěji starší ženy s pozitivní anamnézou arteriální hypertenze a diabetu. Vzácnější je postraumatický přímý „high-flow“ typ píštěle. Na očním pozadí nacházíme dilatované a tortuózní vény vznikající na podkladě stázy při zhoršeném venózním odtoku. V pozdním stádiu neléčené píštěle může dojít k rozvoji ischemie sítnice a následně k tvorbě neovaskularizací. Pro správné odlišení mezi píštělí a KOSV je důležitá anamnéza a nález na předním segmentu. Definitivně lze karotido-kavernózní píštěl potvrdit nebo vyloučit pomocí selektivní katetrizace arteria carotis. Pacienti s nepřímou karotido-kavernózní píštělí vyhledají očního lékaře nejčastěji pro jednostranný syndrom červeného oka, mnohdy mylně považovaný za chronickou konjunktivitidu. Často je přítomen šelest subjektivně popisovaný jako „hučení v uších“. Charakteristický je nález dilatovaných episklerálních cév, označovaných jako „caput medusae“. Dále nacházíme vyšší hodnoty nitroočního tlaku a exoftalmus. Ten bývá u nepřímé píštěle jen velmi vzácně pulzující. U pokročilého nálezu lze najít omezenou motilitu bulbu s následnou diplopií [90].

## 1. 7 Terapie

V literatuře nacházíme informace o různých terapeutických postupech, názory jednotlivých autorů se značně liší a zatím nebyla nalezena účinná metoda léčby KOSV. Všechny popisované postupy jsou prozatím spíše experimentální s větším nebo menším úspěchem. V současné době neexistuje efektivní léčba, která by zamezila ztrátě ZO, nebo

obnovila ztracené vidění u KOSV [30]. Jisté možnosti na zlepšení stavu však existují. Rozhodující je především časový faktor od vzniku onemocnění. Podkladem okluze je nejčastěji trombus, který obliteruje lumen cévy, možnost terapeutického ovlivnění se nabízí tedy pouze do doby organizace trombu. V pozdějším stádiu můžeme léčit jen komplikace KOSV (makulární edém, neovaskularizace, sekundární glaukom, atd.), podobně jak je tomu u pacientů bez léčby, u kterých je prognóza zrakové ostrosti obecně špatná [54, 91].

Léčba pacientů s okluzí centrální vény musí být především včasná a zaměřená také na odstranění, nebo alespoň kompenzaci všech uvedených rizikových faktorů. Probíhá tedy ve spolupráci s internistou a případně hematologem. Terapii můžeme rozdělit na léčbu medikamentózní, laserovou a chirurgickou.

### 1. 7. 1 Medikamentózní léčba

**Hemodiluce:** Použití hemodiluce v léčbě KOSV vychází z předpokladu, že se na etiopatogenezi tohoto onemocnění spolupodílí zvýšená viskozita krve [51]. Při izovolemické hemodiluci je nahrazena část plné krve z intravenózního řečiště infuzí plazmaexpandéru s následným poklesem hematokritu na hodnoty nižší než 35 %. Opakovaným „pouštěním žilou“ jsou tyto nízké hodnoty udržovány po dobu 4-6 týdnů [34, 42]. Naředěním krve klesne její viskozita alepší se intravenózní tok, sníží se však i počet erytrocytů, které přenášejí kyslík [23]. Výsledky několika studií referují o zlepšení zrakové ostrosti pomocí této terapie [34, 76]. Jiné práce popisují příznivý efekt pouze v průběhu prvních dvou týdnů od rozvoje onemocnění. Z výsledků publikovaných randomizovaných kontrolovaných studií nelze vyvodit jednoznačný závěr [83]. V protikladu ke studiím referujícím o zlepšení ZO u pacientů léčených hemodilucí [43, 44, 51] jsou studie, které neprokázaly žádné zlepšení nebo popisující dokonce lehký pokles NKZO [75]. Největší limitací uvedených prací je nedostatečná statistická významnost vyplývající s malého počtu sledovaných pacientů a kombinace několika metod, kdy role hemodiluce není zcela jasná.

**Terapie kyslíkem:** Hyperbarická kyslíková terapie nevede ke zlepšení vízu u pacientů s okluzí centrální vény [23].

**Podávání acetylsalicylové kyseliny (ASA):** Patří k nejčastěji používané léčbě KSVO, i když některé studie neprokázaly pozitivní vliv ASA na prognózu NKZO pacientů [23,

30]. V randomizované, kontrolované a zaslepené studii byl zkoumán vliv léčby ticlopidinem [52]. Ticlopidin je látka, která podobně jako acetylsalicylová kyselina ovlivňuje krevní srážlivost pomocí antiagregačního účinku. Působí na povrchové receptory trombocytů a tím snižuje schopnost jejich agregace. Výsledky uvedené studie ukázaly sice tendenci ke zlepšení výsledné NKZO u pacientů léčených ticlopidinem, avšak rozdíly ve srovnání s kontrolním souborem nedosáhly hladiny statistické významnosti [52].

**Reologika** (skupina látek snižujících viskozitu krve snížením hladiny fibrinogenu): Tyto látky také zvyšují deformabilitu erytrocytů. Snížení krevní viskozity je však u této metody podstatně nižší než u hemodiluce. Glacet-Bernard a kol. [36] provedli randomizovanou, placebo kontrolovanou a dvojitě zaslepenou studii u 27 pacientů léčených troxerutinem. Na konci sledovacího období v délce 23 měsíců dosáhli pacienti léčení troxerutinem ve srovnání s kontrolní skupinou dostávající placebo významně lepší NKZO. Malý počet pacientů a nedostatky v metodice však výsledky studie limitují.

Efekt pentoxifylinu byl sledován v randomizované, kontrolované studii u 18 pacientů s KOSV [22]. Hodnocena nebyla NKZO, ale pouze rychlost krevního toku v retinálních vénách. Proto nelze z této studie vyvozovat závěry o funkčních výsledcích léčby pentoxifylinem. Někteří autoři nepovažují podávání reologik za opodstatněné [23].

**Antiglaukomatika:** Antiglaukomatika jsou jasně indikována pouze při léčbě komplikací tohoto onemocnění v podobě neovaskulárního glaukomu [20].

**Kortikoidy:** Podávání perorálních kortikoidů má smysl pouze u okluzí vzniklých na podkladě jasně vaskulitidy. Lokální kortikoterapie v podobě intravitreálně aplikovaného Triamcinolonu je indikována v léčbě chronického makulárního edému, podobně jako je tomu např. u pacientů s makulárním edémem u diabetické makulopatie [57]. Tato metoda je podrobně popsána v kapitole *Chirurgická léčba*.

**Antikoagulace:** Názory na tuto metodu se různí. Řada autorů ji považuje za málo efektivní a jsou akcentovány hrozící krvácivé komplikace této léčby. Za jedinou výjimku je považováno podávání antikoagulancií u pacientů s prokázanou patologií koagulačních parametrů [23]. Doposud nebyla publikována randomizovaná nebo kontrolovaná studie hodnotící efekt této léčby u pacientů s KOSV.

Řehák a kol. [91] referovali na souboru 24 pacientů první zkušenosti s léčbou okluze centrální vény warfarinem, s úvodní aplikací nízkomolekulárního heparinu. Současně byl podáván pentoxifylin (Agapurin 100 mg 3krát 1tbl.) a rutosidum s kyselinou askorbovou (Ascorutin 3krát 1 tbl.). Hodnota mezinárodního normalizovaného poměru

tromboplastinového času (INR) byla u takto léčených pacientů udržována v rozmezí 3,0 až 3,5. Autor dospěl k závěru, že tato léčba výrazně redukuje stavy, kdy neischemická KOSV progreduje dále do ischemické formy se špatnou výslednou NKZO. Doporučuje proto okamžité nasazení warfarinu hned při prvních známkách kmenové okluze, neboť v této fázi onemocnění je největší šance na dobrý výsledek. Považuje za chybu, pacienta v úvodním stádiu KOSV (s pretrombózou) pouze sledovat, protože jakmile se nález na fundu rozvine do obrazu floridní okluze, je prognóza onemocnění i přes veškeré terapeutické snahy závažná, resp. v případě ischemické okluze je prognóza velmi špatná [91].

### 1. 7. 2 Laserkoagulace

**Panretinální laserkoagulace (PRP):** Jednoznačnou indikací k panretinální laserkoagulaci je přítomnost naovaskularizací sítnice nebo rubeózy duhovky [16]. Po provedené PRP dochází k vymizení neovaskularizací v průběhu několika týdnů. Dlouhou dobu byla spornou otázkou „preventivní“ laserkoagulace u ischemických okluzí, kdy se předpokládalo, že časná PRP bude prospěšná v prevenci rozvoje neovaskularizací sítnice a neovaskulárního glaukomu (NVG). Multicentrická randomizovaná studie americké Central Vein Occlusion Study Group (CVOSG) [16] ukázala, že profylaktická PRP sice vykazuje tendenci ke snížení rizika neovaskularizací, neeliminuje ho však zcela. Vzniklé neovaskularizace regredovaly rychleji u pacientů neléčených profylaktickou PRP. V této studii se neovaskularizace rozvinuly pouze u 35% pacientů s ischemickou KSOV, kteří nepodstoupili primární laserkoagulaci. Pokud by tedy byli všichni pacienti preventivně laserováni, byla by tato terapie u 65% z nich zbytečná. A navíc by způsobila další výpadky zorného pole, což u pacientů s ischemickou KOSV, kteří mají většinou již centrální skotom v důsledku makulopatie, dále snižuje kvalitu jejich života. CVOSG tedy doporučuje PRP až v době rozvoje neovaskularizací. Důležité jsou pravidelné kontroly zaměřené na pátrání po projevech neovaskularizací u pacientů s ischemickou formou okluze a to v prvních 6 měsících onemocnění v měsíčních intervalech [16, 23].

**Mřížková (Grid) laserkoagulace u makulárního edému:** CVOSG provedla studii [17], do které zařadila pacienty s KOSV s trváním minimálně 3 měsíce, NKZO  $\leq 20/40$ , s potvrzeným makulárním edémem a s fluoroangiograficky prokázaným kapilárním prosakováním. Dlouhodobé výsledky ukázaly, že mřížková laserkoagulace sice redukuje prosakování z kapilár, nebylo však pozorováno výraznější zlepšení zrakové ostrosti [17].

Tato laserová léčba chronického makulárního edému je tedy účinná u edému jiné etiologie než edému u KOSV. Doposud není jasné, proč mřížková laserkoagulace zlepší makulární edém u diabetické retinopatie nebo u větвовé okluze retinální vény, ale efekt u KOSV je nedostatečný [23].

**Laserem indukovaná venózní chorioretinální anastomóza:** Tato metoda usiluje o vytvoření kolaterálního odtoku krve z retinálního řečiště do choroidálních vén, čímž se snaží obejít překážku v odtoku centrální vény. McAllister a kol. [81] vytvořil pomocí vysoké laserové energie rupturu periferní retinální vény a současně i Bruchovy membrány. U poloviny takto ošetřených pacientů se pak v průběhu 3 až 32 týdnů vytvořila funkční anastomóza retinálního a choroidálního řečiště, která zlepšila stav. U této metody byly však popsány četné komplikace, jako např. subretinální krvácení, rozvoj subretinálních neovaskularizací, ale také okluze větve retinální vény distálně od anastomózy, která vedla ke vzniku ischemických okrsků sítnice. Vzhledem k uvedeným rizikům není v současnosti tato metoda doporučována v rutinní praxi a sám McAllister doporučuje doplnit další randomizované studie k posouzení efektu této léčby [81].

### 1. 7. 3 Chirurgická léčba

**Radiální neurotomie optiku:** V roce 1972 popsal profesor Klíma dekompresi optiku zevní cestou [61]. Opremcak [86] publikoval v roce 2001 výsledky u pacientů s KOSV léčených radiální neurotomií provedené cestou pars plana vitrektomie. Princip metody vychází z předpokladu, že většina trombů u KOSV je na úrovni lamina cribrosa, kde je vena a artérie v těsném kontaktu. Obe cévy zde sdílejí společnou adventicii a rigidita okolní pojivové tkáně neumožňuje véně uniknout před kompresí aterosklerotickou arterií. Chirurgické otevření sklerálního prstence v oblasti lamina cribrosa má tedy vést k dekompresi centrální vény a tím následně zlepšit perfuzi sítnice. Při standardně provedené prosté vitrektomii se z nasální strany papily zřakového nervu penetruje lamina cribrosa do hloubky přibližně 2 mm [109, 110]. Tato metoda však patří zatím k postupům experimentálním a nedosáhla všeobecného rozšíření v léčbě KOSV. Výsledky pilotní studie popsané Opremcakem [86] nebyly v následujících publikacích jednoznačně potvrzeny [80, 109]. Doposud největší soubor pacientů publikoval Hasselbach a kol. [46]. V této studii bylo u 107 pacientů s ischemickou KOSV pozorováno signifikantní zlepšení NKZO s předoperační hodnoty 0,05 na 0,08 pooperačně. U pacientů s okluzí starší než 90

dní však nedošlo ke zlepšení NKZO. Nejlepší funkční výsledky byly popsány u pacientů, u kterých se pooperačně v místě peripapilární incize rozvinuli chorioretinální kolaterály [46]. Toto pozorování podporuje názor dalších autorů [32, 85], kteří se domnívají, že účinnost radiální neurotomie není dána dekompresí centrální věny, ale právě rozvojem chorioretinálních anastomóz. Další diskutovanou otázkou je role samotné vitrektomie v rámci této léčby. Je známo, že prostá vitrektomie vede ke zlepšení oxygenace sítnice a tím i k jistému zlepšení NKZO [97, 98]. Doposud nebyla publikovaná studie, která by porovnávala výsledky u pacientů po provedené radiální neurotomii ve srovnání s funkčními výsledky po prosté vitrektomii.

Pro možná operační a pooperační rizika v podobě hemoftalmu, amoce sítnice, atrofie optiku a defektů zorného pole by měla být radiální neurotomie optiku prováděna výlučně u pacientů s ischemickou formou KOSV [28].

**Retinální endovazální trombolýza:** Tato metoda má za cíl dosáhnout trombolýzy trombu v lumen centrální věny pomocí trombolyticky působící látky. Nejčastěji bývá k tomuto účelu používán rekombinantní aktivátor tkáňového plazminogenu (rt-PA). Metoda byla poprvé popsána Weissem v roce 1998 [107] a navazuje řadu pokusů o trombolýzu u pacientů s KOSV, které byly uskutečňovány od 80-tých let minulého století. Systémová aplikace streptokinázy byla poprvé popsána v roce 1976 [62]. Následovaly pokusy o trombolýzu pomocí rt-PA [24], který je připravován synteticky, strukturou a působením je ale identický s tělu vlastním aktivátorem plazminogenu. Tím nedochází po aplikaci rt-Pa k antigenní odpovědi organismu a minimalizuje se riziko anafylaktických komplikací. Aktivací plazminogenu vzniká plazmin, který lyticky působí na fibrin a další komponenty trombu a vede k jeho degradaci. Uvedené studie se systémovou aplikací prokázaly sice úspěšnost trombolýzy [47], pro možné závažné celkové hemoragické komplikace, které mohou mít až letální následky však bylo od používání této léčby upuštěno [29]. Následovaly pokusy o trombolýzu pomocí intravitreálně aplikovaných trombolitik [25, 33, 66].

Retinální endovazální trombolýza popsána Weissem spočívá v provedení standardní pars plana vitrektomie a následným zavedením speciálního skleněného mikrokatetru do horní temporální větve pomocí čtvrté sklerotomie. Touto cestou se aplikuje několik mililitrů roztoku rt-PA o koncentraci 200 $\mu$ g/ml. Dosažené pozitivní výsledky vysvětluje autor nejenom působením fibrinolýzy, ale i vlivem „průplachu“ obliterované věny [108]. Pacienti zahrnutí do této studie vykazují ale heterogenitu vstupního nálezu, a proto je pro posouzení účinnosti metody nutné vyhodnotit větší a homogennější soubor pacientů.

V německy mluvících zemích lze pozorovat v poslední době odklon od této metody. Negativní postoj prezentovali zejména Feltgen a kol. [29], kteří ve studii zahrnující 13 pacientů s ischemickou formou KOSV neprokázali významné zlepšení NKZO. Pro vysoké procento komplikací studii předčasně zastavili a další provádění retinální endovazální trombolýzy vysloveně nedoporučují [28, 29].

**Intravitreální aplikace medikamentů:** Patří k progresivně se rozvíjejícím metodám léčby celé řady očních onemocnění a zejména díky věkem podmíněné makulární degeneraci se v posledních letech stala masově používanou [5]. Použití Triamcinolon acetátu k léčbě makulárního edému bylo již zmíněno výše. Celá řada studií referovala o pozitivních výsledcích a zlepšení NKZO u pacientů s KOSV léčených pomocí intravitreální aplikace Triamcinolonu [57, 83]. Výsledek je závislý na délce trvání edému, často je pouze přechodný a vyžaduje opětovnou aplikaci Triamcinolonu. Doposud nebyla publikovaná žádná randomizovaná, kontrolovaná studie, která by umožnila vyvodit doporučení pro klinickou praxi ohledně dávky a intervalů re-aplikace. Jako alternativa, která umožňuje snížit četnost re-aplikací se nabízejí depotní steroidy, např. preparát Posurdex [65]. Nesmíme zapomínat na možné nežádoucí účinky léčby steroidy v podobě progresse katarakty nebo sekundárního glaukomu. Nejzávažnější komplikací intravitreální aplikace léčiv je vznik pooperační endoftalmitidy. Tato komplikace hrozí i u léčiv, které jsou uvedeny v následující pasáži.

Nejnověji se v léčbě makulárního edému a neovaskularizací velice rychle prosazuje aplikace inhibitorů vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) [63]. Jejich použití vychází z poznatků, že ischemické okrsy sítnice produkují VEGF s cílem zlepšit jejich zásobení kyslíkem. Následkem zvýšené hladiny VEGF se tvoří neovaskularizace na sítnici a duhovce se všemi známými komplikacemi (hemoftalmus, sekundární glaukom nebo trakční odchlípení sítnice). VEGF dále zvyšuje permeabilitu kapilár, která vede k rozvoji makulárního edému. Aplikací inhibitorů VEGF lze tedy dosáhnout nejen regrese neovaskularizací, ale také ústupu makulárního edému. Iturrade a kol. [54] aplikovala u 16 očí s KOSV Bevacizumab (Avastin) a pozorovala signifikantní ústup makulárního edému prokázaný pomocí OCT. Stejně tak prokázala i signifikantní zlepšení NKZO z výchozí hodnoty logMÚR 1,48 na výslednou hodnotu 0,84 tři měsíce po aplikaci farmaka. Aplikace inhibitorů VEGF se jeví jako velice slibná metoda, neodstraňuje však samotnou příčinu onemocnění (poruchu krevního toku na podkladě trombu). Dosavadní zkušenosti je nutno hodnotit obezřetně vzhledem ke krátké sledovací době a nezapomínat na možné pozdní nežádoucí účinky a komplikace.

## **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 než 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 sítnice byla následně doplněna FAG k potvrzení diagnózy. FAG byla provedena za použití sítnicové kamery Canon CF-60Uvi. Pacientům bylo do vény v oblasti předloktí aplikováno 5 ml 15% fluoresceinu sodného, který byl připravován v ústavní lékárně FN Olomouc. Snímky byly v průběhu vyšetření zobrazovány na monitoru v reálném čase a následně uchovávány v paměti počítače digitálního zobrazovacího systému Eyecap.

Laboratorně byl vyšetřen krevní obraz, sedimentace erytrocytů, biochemický rozbor plazmy a vyšetření hemokoagulační kaskády. Uvedená biochemická vyšetření byla provedena na Oddělení klinické biochemie a hematologický rozbor krve byl proveden v laboratořích Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc. Všechny laboratorní analýzy byly provedeny podle platných interních standardů uvedených laboratoří. Vyšetření hemokoagulační kaskády 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 s retinálními venózními

okluzemi a kontrolním souborem. Dále byla prevalence těchto faktorů porovnána mezi skupinou pacientů mladších 55 let ( $\leq 55$  let) a skupinou starších než uvedená věková hranice ( $> 55$  let). Rozdělení pacientů do příslušných skupin proběhlo na základě jejich věku v době vzniku onemocnění.

Vlastní stanovení APC rezistence bylo provedeno po zředění vzorku v poměru 1:4 s diluční plasmou, v první fázi aktivací s aktivátorem faktoru V z hadího jedu (Daboia russelli). Koagulační reakce byla poté iniciována přidávkem faktor V dependentního aktivátoru z hadího jedu Notechis scutatus scutatus za absence kalciových iontů. Koagulační časy obou měření byly vyhodnocovány jako jejich poměr. Za APC rezistenci byly považovány hodnoty pod 1,95.

Hladina volného PS byla stanovena pomocí měření turbidity (metoda LIA - Latex Immuno Assay) vznikající aglutinací směsi latexových reagensů pokrytých monoklonální protilátkou citlivou na lidský PS. Deficit PS byl definován jako hladina volného PS u mužů nižší než 65% a u žen nižší než 57%.

Hladina PC byla měřena pomocí amidolytické metody využívající chromogenní substrát. Po inkubaci plasmy s aktivátorem PC a přidání syntetického chromogenního substrátu bylo z absorbance při vlnové délce 405 nm stanoveno množství uvolněného p-nitroanilinu. Deficit PC byl definován jako hladina tohoto faktoru nižší než 70% pro obě pohlaví. V případě záchytu deficitu PC nebo PS bylo u daných pacientů provedeno opakované kontrolní vyšetření s odstupem 8 týdnů.

AT III byl stanoven pomocí automatického koagulometru (Instrumentation Laboratory, USA) za použití „IL test<sup>TM</sup> Antitrombin Kit“. Deficit AT III byl definován jako hladina tohoto faktoru nižší než 75%.

Hladina protrombinu byla stanovena na základě modifikovaného protrombinového času. K předředěné plasmě pacienta (1:4) byla přidána plasma deficitní na protrombin. Pomocí kalibrační křivky byla určena aktivita protrombinu (v %), která je přímo úměrná naměřenému koagulačnímu času této deficitní plasmy. Za hypertrombinémií byly považovány hodnoty vyšší než 130 %.

Ke statistickému zpracování jsme použili Chí 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). Pravé oko bylo postiženo u 44 pacientů a levé oko u 49 pacientů. Pacienti byli sledováni v rozmezí 12 až 24 měsíců (průměrná doba 16,5 měsíce).

Anamnéza byla zaměřena na délku trvání obtíží a na přítomná celková a oční onemocnění. Dále byla stanovena 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 segmentu na šterbinové lampě, změřen nitrooční tlak aplanačním tonometrem a v arteficiální mydriáze (kombinací mydriatik Tropicamid 0,5% a Neosynephrin 5% oční kapky) čočkou Super Field (Volk, USA) provedeno biomikroskopické vyšetření očního pozadí. Byla provedena fotodokumentace nálezu na oční pozadí za použití sítnicové kamery Canon CF-60Uvi. Barevné a red-free snímky jsou v digitální formě archivovány v zobrazovacím systému Eyecap. Následně byla provedena FAG metodikou popsanou v kapitole 3.1.

Všichni pacienti byli komplexně vyšetřeni na Interní klinice FN Olomouc za účelem diagnostiky a případně léčby celkových rizikových faktorů pro KOSV. Interní vyšetření zahrnovalo komplexní anamnézu, status praesens, měření krevního tlaku, elektrokardiogram (EKG), RTG srdce a plic, zhodnocení základních biochemických a hematologických parametrů zahrnující vyšetření popsaná v kapitole 3.1. Dále bylo u všech pacientů provedeno vyšetření moče chemicky a sedimentu a v případě potřeby provedena další specializovaná vyšetření dle indikace vyšetřujícího lékaře z odboru vnitřního lékařství.

V předložené studii byla hodnocena prevalence následujících rizikových faktorů: arteriální hypertenze, diabetu mellitu, kouření, hyperlipidémie, anginy pectoris, centrální mozkové příhody, infarktu myokardu a u žen užívání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie. Arteriální hypertenze byla definovaná jako opakovaně naměřené (minimálně 3krát) hodnoty krevního tlaku nad 140/90 mm Hg nebo pokud

pacient užíval pravidelně antihypertenzní léčbu pro již dříve diagnostikovanou hypertenzi. Diabetes mellitus byl diagnostikován na základě hladiny glukózy v séru nalačno převyšující 5,5 mmol/l a prokázanou patologickou glykemickou křivkou u orálního glukózového tolerančního testu. Hyperlipidémie byla definována jako nález celkových triacylglyceridů nad 2 mmol/l nebo celkového cholesterolu nad 5 mmol/l. Jejich hladiny byly stanovovány opakovaně v séru po minimálně osmihodinovém lačnění. V případě patologického nálezu bylo provedené podrobné vyšetření jednotlivých sérových lipidových frakcí. Kouření bylo považováno za rizikový faktor, pokud se jednalo o pacienta, který kouřil pravidelně minimálně 1 cigaretu denně, nebo přestal pravidelně kouřit před méně než 12 měsíci.

Jako další rizikový faktor byla sledována prevalence glaukomu. Za rizikové byli považováni pacienti léčení lokální antiglaukomovou terapií s glaukomovými změnami papily a/nebo zorného pole s dále pacienti, s doposud nediodagnostikovaným glaukomem, ale s uvedenými morfologickými a funkčními glaukomovými změnami.

Pacientům bylo doporučeno přestat kouřit a u všech ovlivnitelných rizikových faktorů bylo ve spolupráci se specialistou z oboru vnitřního lékařství dbáno na co nejlepší kompenzaci těchto faktorů.

### **3. 2. 2 Klasifikace nálezu a hodnocení výsledků**

Na základě nálezu na FAG byli pacienti rozděleni dle kritérií CVOSG definujících ischemickou KOSV (viz kapitola 1. 2) 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 logMÚR  $\geq 1,0$ )
- 1.B Vstupní NKZO  $\geq 6/12$  (ETDRS logMÚR  $\leq 0,3$ )

Další samostatnou podskupinu očí tvořili pacienti s pretrombózou. Ta byla charakterizovaná následovně: NKZO zpravidla normální nebo jen lehce alterována,

dilatované a tortuózní vény, ojedinělé intraretinální hemoragie, na FAG bez nálezu ischemických ložisek, žádný nebo minimální edém makuly.

Pacienti byli sledováni v poradně pro venózní sítnicové okluze Oční kliniky FN Olomouc. Zvláštní pozornost byla věnována vizitě po 3, 6, 12 a 18 měsících od zařazení do studie. Údaje o NKZO v den těchto kontrol byly použity pro statistické zpracování vývoje zrakových funkcí v průběhu terapie. Jako hlavní sledované kritérium léčby KOSV pomocí warfarinu byla ve všech uvedených skupinách pacientů hodnocena NKZO zjištěná 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 logMÚR  $\geq 1,0$ )
2. Druhou skupinu tvořili pacienti s výslednou NKZO při poslední kontrole  $> 6/60$  (ETDRS logMÚR  $\leq 1,0$ ) a to bez ohledu na vstupní NKZO nebo rozsah ischemie sítnice při zařazení nebo v průběhu studie.

U pacientů, kteří byli na základě vstupní FAG zařazení do skupiny neischemických okluzí byla dále v průběhu studie sledována prevalence progresse do ischemické formy. Definice ischemické formy odpovídala kritériím CVOSG uvedeným v kapitole 1. 2. FAG byla standardně provedena po 12 měsících od zařazení do studie a při posledním vyšetření (za 18 měsíců) na závěr studie. Dále byla FAG provedena při zhoršení morfologického nálezu na očním pozadí nebo při podezření na rozvoj neovaskularizací.

U pacientů s iniciálně diagnostikovanou ischemickou formou a rovněž u pacientů s progresí onemocnění z primárně neischemické do ischemické formy, byla v průběhu studie sledována prevalence komplikací. Byl hodnocen rozvoj neovaskularizací sítnice a duhovky, neovaskulárního glaukomu a rozvoj bolestivé ftízy bulbu.

### **3. 2. 3 Léčba pacientů**

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

Po vyloučení celkových kontraindikací v rámci vstupního celkového interního vyšetření (viz kapitola 3. 2. 1.) 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 až 3,5 a Quickova času 20-25 % byla denní dávka Warfarinu nastavena za hospitalizace. Pacientům byla současně podávána léčba nízkomolekulárním heparinem (Enoxaparin, preparát Clexane™) ve formě subkutánních injekcí aplikovaných do břišní oblasti. Dávkování této léčby bylo závislé na hmotnosti pacienta a vycházelo ze schématu 2krát denně 1mg/kg. Aplikované dávky enoxaparinu u pacientů ve sledovaném souboru zobrazuje tabulka č. 4. Aplikace enoxaparinu byla ukončena po dosažení výše uvedené cílové hladiny koagulačních parametrů.

Tabulka č. 4: Dávkování Enaxaparinu v iniciální terapii za podmínek hospitalizace

Hmotnost pacienta	Aplikační schéma (množství Clexane v ml/den)
méně než 60 kg	1 x 0,6 ml
60 – 80 kg	2 x 0,4 ml
80 – 100 kg	1 x 0,8 ml
více než 100 kg	2 x 0,6 ml

V průběhu hospitalizace byli pacienti 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 okamžitého vysazení warfarinu a 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 trvala 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/den). Před zahájením této léčby byl pro vyloučení celkových kontraindikací konzultován praktický lékař pacienta.

Průběžné hodnoty NKZO v jednotlivých sledovaných skupinách pacientů s KOSV a prevalence komplikací u pacientů s ischemickou formou KSOV byly porovnány s údaji neléčených pacientů publikovanými v dostupných studiích. Pro statistické hodnocení rozdílů byl zvolen soubor pacientů publikovaný Quinlanovou a kol. [88]. Důvodem byla odpovídající velikost souboru, rozdělení pacientů podle NKZO a podrobnému popisu struktury sledovaného souboru.

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

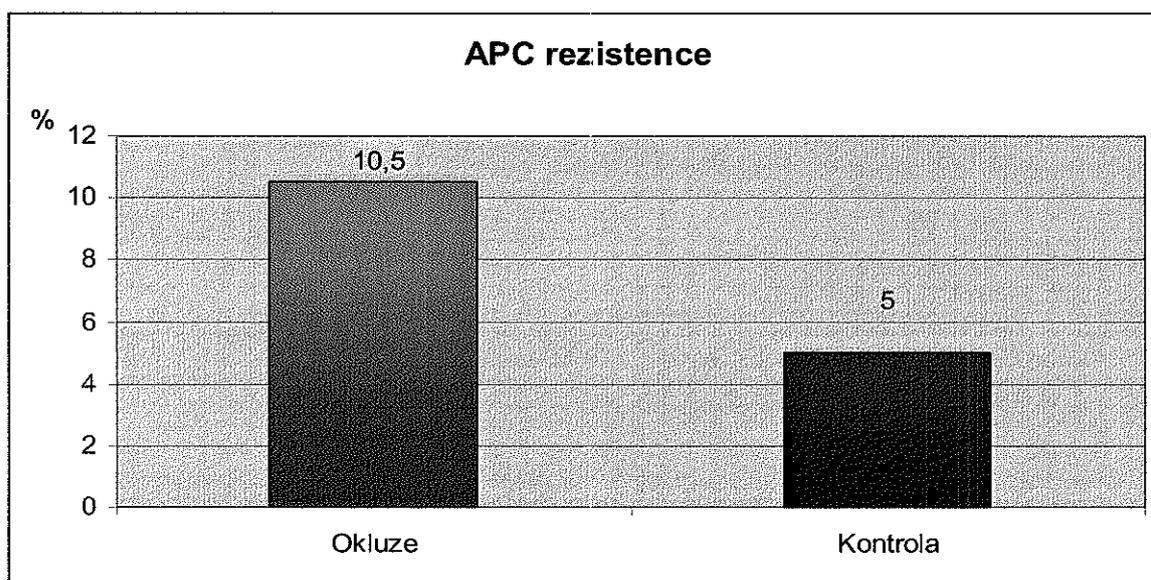
## 4 Výsledky

### 4.1 Část A: Prevalence hemokoagulačních poruch

Následující grafy č. 1 až 4 a tabulka č. 5 přináší výsledky analýz prevalence jednotlivých hyperkoagulačních stavů u pacientů s okluzí sítnicové vény a srovnání s jejich prevalencí v kontrolním souboru.

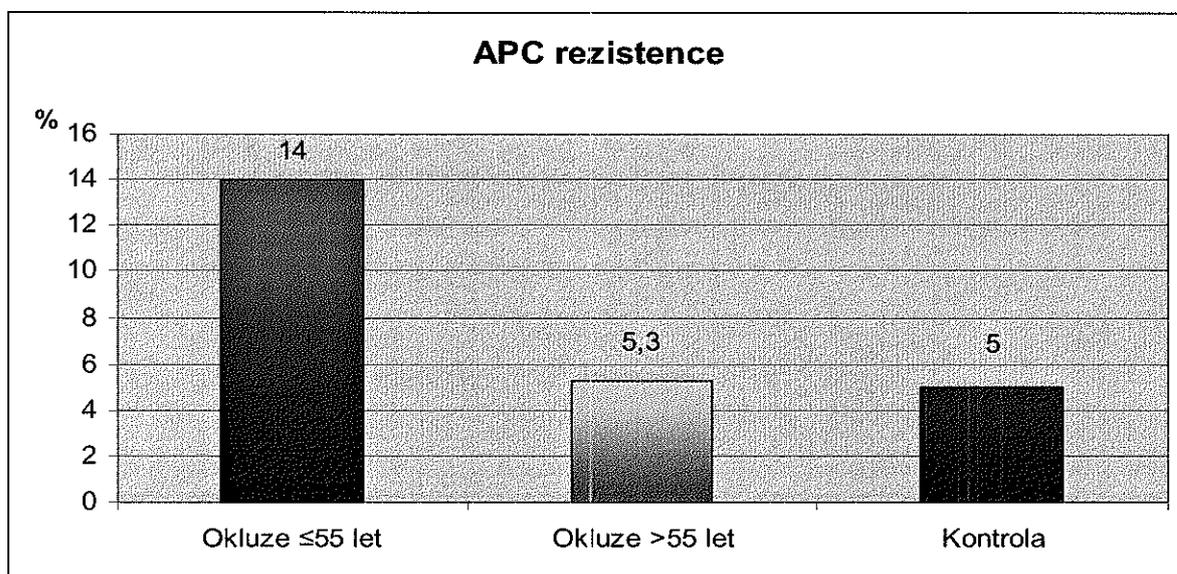
Prevalenci APC-rezistence u pacientů s okluzí sítnicové vény a v kontrolní skupině zobrazuje graf č. 1. Ve skupině všech pacientů s venózní okluzí sítnice byla APC-rezistence prokázána u 10 pacientů (10,5%) a v kontrolní skupině u 2 pacientů (5%). Statistické porovnání prevalence APC-rezistence v uvedených skupinách neprokázalo signifikantní rozdíl ( $P=0,353$ ).

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



Graf č. 2 znázorňuje prevalenci sledované koagulační poruchy po rozdělení skupiny pacientů podle věkové hranice 55-ti let v době vzniku onemocnění. Ve skupině pacientů mladších než 55 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. 2: Prevalence APC-rezistence u pacientů s retinální okluzí dle věku a v kontrolním souboru

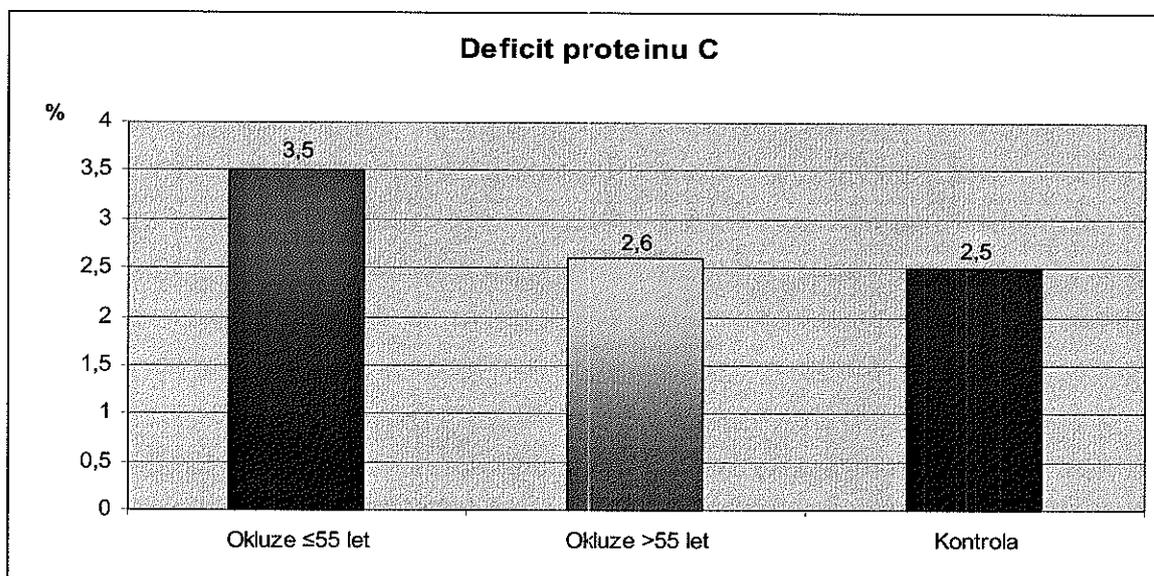


Vyšetření absolutní hladiny PC prokázalo jeho deficit u 3 pacientů se sítnicovou venózní okluzí (3,1 %). Ve skupině pacientů mladších 55-ti let byl deficit PC nalezen u 2 pacientů (3,5 %), ve skupině pacientů starších 55-ti let u jednoho pacienta (2,6%). V kontrolním souboru byl tento hyperkoagulační stav prokázán u jednoho pacienta (2,5%). Přehledné zobrazení prevalence deficitu PC zobrazuje graf č. 3.

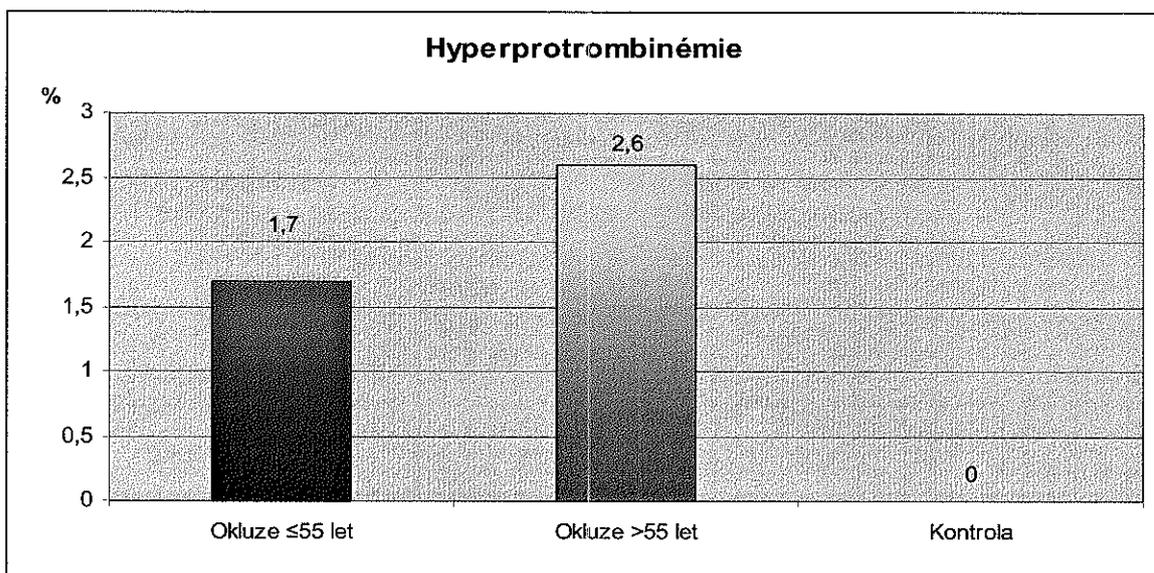
Vyšetření hladiny volného PS prokázalo jeho deficit u 2 pacientů s okluzí sítnicové vény (2,1 %) a u žádného probanda v kontrolním souboru (viz tabulka č. 5). Oba pacienti s deficitem PS byli mladší než 55 let.

Hyperprotrombinémie byla nalezena u 2 pacientů (2,1%) se sítnicovou venózní okluzí (viz graf č. 4), 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.

Graf č. 3: Prevalence deficitu proteinu C u pacientů s retinální okluzí dle věku a v kontrolním souboru.



Graf č. 4: Prevalence hyperprotrombinémie u pacientů s retinální venózní okluzí dle věku a v kontrolním souboru.



Ve skupině pacientů se sítnicovou venózní okluzí stejně jako v kontrolním souboru nebyl prokázán deficit AT III.

Tabulka č. 5 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.

Tabulka č. 5: Souhrn prevalence všech vyšetřovaných hyperkoagulačních stavů v jednotlivých skupinách pacientů (počet pacientů / [%])

Koagulační porucha	Skupina všech pacientů	Pacienti ≤55-ti let	Pacienti > 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

Výsledky analýzy rizikových faktorů ve skupině pacientů s KOSV zobrazuje tabulka č. 6. Nejčastěji zjištěným rizikovým faktorem byla arteriální hypertenze, která byla diagnostikována u 44 (47,3 %) ze všech 93 pacientů s KOSV. Rozdíl v prevalenci hypertenze mezi oběma sledovanými věkovými skupinami nedosáhl hladiny statistické signifikace. Podobně tomu bylo i u všech dalších sledovaných rizikových faktorů s výjimkou anginy pectoris. Z tabulky č. 6 je vidět, že prevalence rizikových faktorů KOSV je vyšší u pacientů, u kterých se onemocnění rozvinulo po 55. roce života. Rozdíl není statisticky signifikantní, s výjimkou anginy pectoris.

Při hodnocení role hormonální terapie jako rizikového faktoru KOSV u žen jsme zjistili užívání hormonální antikoncepce u 2 pacientek. Obě pacientky s neischemickou KOSV byly mladší než 30 let a byly aktivní kuřačky. Další rizikové faktory jsme nezjistili a po

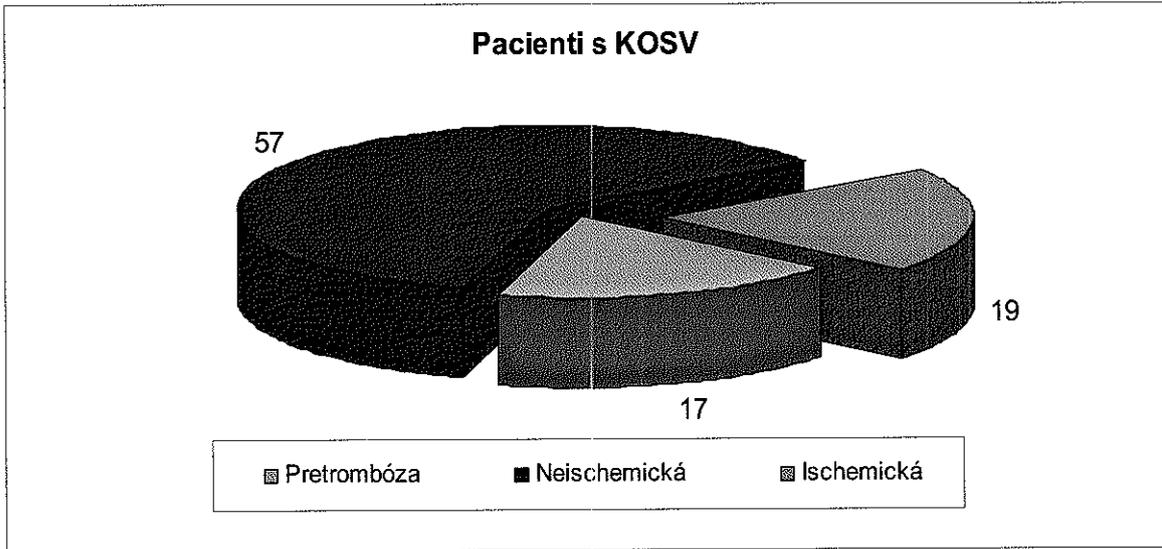
vysazení antikoncepce a zahájení antikoagulační léčby nastala rychlá úprava nálezu na očním pozadí a zlepšení NKZO. Na základě těchto skutečností lze s velkou pravděpodobností považovat kombinaci hormonální antikoncepce a kouření za etiologickou příčinu KOSV u uvedených dvou pacientek. Jedna 60-ti letá pacientka užívala hormonální substituční terapii. Současně u ní byla prokázána arteriální hypertenze a hyperlipidémie a nově diagnostikovaný diabetes mellitus. Roli samotné hormonální substituce nelze tedy jednoznačně posoudit.

Tabulka č. 6: Prevalence sledovaných rizikových faktorů u pacientů s KOSV (CMP= centrální mozková příhoda; HA= hormonální antikoncepce)

	<b>Všichni pacienti</b>	<b>Pacienti ≤55-ti let</b>	<b>Pacienti &gt; 55-ti let</b>
Počet pacientů (n)	93	49	44
Angina pectoris	18 (19,3 %)	5 (10,2 %)	13 (29,5 %)
CMP	11 (11,8 %)	4 (8,2 %)	7 (16 %)
Infarkt myokardu	12 (12,9 %)	4 (8,2 %)	8 (18,2 %)
Kouření	27 (29 %)	17 (34 %)	10 (22,7 %)
Hypertenze	44 (47,3 %)	21 (42,8 %)	23 (52 %)
Diabetes mellitus	11 (11,8 %)	4 (8,2 %)	7 (16 %)
Hyperlipidémie	12 (12,9 %)	4 (8,2 %)	8 (18,2 %)
HA (% z počtu žen)	3/45 (6,6 %)	2/22 (9 %)	1/23 (4,3 %)
Glaukom	4 (4,3 %)	2 (4 %)	2 (4,5 %)

Soubor pacientů s KOSV v naší studii tvořilo celkem 93 očí 93 pacientů. Žádný z pacientů neprodělal v průběhu léčby žilní okluzi na druhém oku. Dva sledovaní pacienti měli v anamnéze větrovou okluzi sítnicové vény, která byla léčena několik let před zařazením do studie mimo naše pracoviště. Ze sledovaných 93 očí se u 74 z nich jednalo o neischemickou formu KOSV (viz graf č. 5). Ze skupiny neischemických KOSV jsme vyčlenili samostatnou podskupinu 17 očí s pretrombózou (kritéria viz kapitola 3. 2. 2). Zbylých 19 očí splňovalo při vstupním angiografickém vyšetření kritéria pro zařazení do skupiny ischemické KOSV

Graf č. 5: Rozdělení očí podle formy KOSV



Prevalence rizikových faktorů u pacientů a jednotlivých forem KOSV se nachází v tabulce č. 7. Mediánový věk pacientů s pretrombózou činil 50 let (rozpětí 19-69), u pacientů s neischemickou KOSV 64 let (rozpětí 38-79) a u pacientů s ischemickou KOSV 72 (rozpětí 45-87). Prevalence anginy pectoris a cévní mozkové příhody byla signifikantně četnější ve skupině ischemické KOSV ve srovnání ke skupině pretrombóz. U ostatních rizikových faktorů nebyl nalezen rozdíl dosahující hladiny statistické významnosti.

Tabulka č.7: Prevalence rizikových faktorů u jednotlivých forem KOSV (CMP= cévní mozková příhoda; HA= hormonální antikoncepce)

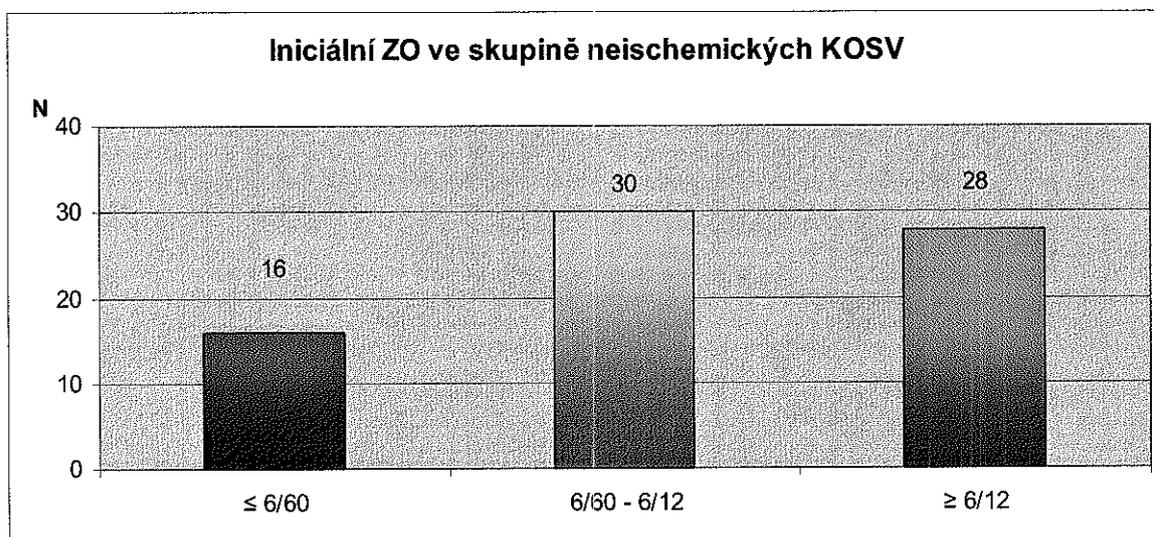
	<b>Pretrombóza</b>	<b>Neischemická KOSV</b>	<b>Ischemická KOSV</b>
Počet pacientů (n)	17	57	19
Mediánový věk (rozptyl)	50 (19-69)	62 (38-79)	72 (45-87)
Angina pectoris	2 (11,7 %)	9 (15,8 %)	8 (42,2 %)
CMP	1 (5,9 %)	6 (10,5 %)	4 (21 %)
Infarkt myokardu	2 (11,7 %)	5 (8,8 %)	5 (26,3 %)
Kouření	6 (35,3 %)	16 (28 %)	5 (26,3 %)
Hypertenze	7 (41,2 %)	27 (47 %)	10 (52,6 %)
Diabetes mellitus	2 (11,7 %)	5 (8,8 %)	4 (21 %)
Hyperlipidémie	2 (11,7 %)	6 (10,5 %)	4 (21 %)
HA (% z počtu žen)	1/4 (25 %)	2/29 (6,9 %)	0/12 (0 %)
Glaukom	0 (0 %)	3 (5,3 %)	1 (5,2 %)

Hodnocení dosažených funkčních výsledků bylo provedeno zvláště pro jednotlivé typy KOSV. Sledována byla NKZO při vstupním vyšetření a dále při kontrole po 3, 6, 12 a pokud byl údaj dostupný, tak i po 18 měsících.

### **Neischemické KOSV**

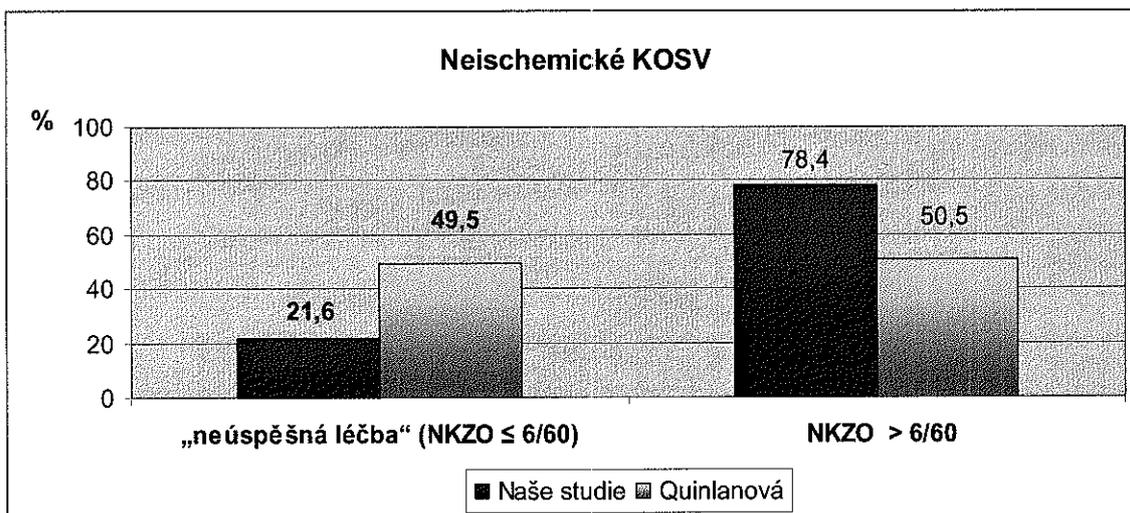
Vstupní NKZO při vstupním vyšetření u pacientů s neischemickou KOSV zobrazuje graf č. 6. Ze 74 očí byla NKZO  $\leq 6/60$  (ETDRS logMÚR  $\geq 1,0$ ) u 16 očí. NKZO  $\geq 6/12$  (ETDRS logMÚR  $\leq 0,3$ ) byla zjištěna u 28 očí. Ve skupině 17 očí s pretrombózou byla vstupní NKZO  $\geq 6/12$  u 14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

Graf č. 6: Nejlépe korigovaná zraková ostrost očí s neischemickou KOSV při vstupním vyšetření (N=počet pacientů)



Pro účely statistického srovnání výsledné NKZO při antikoagulační léčbě warfarinem s NKZO neléčených pacientů byly námi dosažené výsledky porovnány s výslednou NKZO u pacientů s přirozeným průběhem KOSV publikovaným Quinlanovou a kol. [88]. 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 byla u zbylých 58 očí (84,2%)  $> 6/60$ . Statistické porovnání výsledků dosažených antikoagulační léčbou warfarinem ve srovnání s přirozeným průběhem u neléčených očí s KOSV (viz graf č. 7) prokázalo u léčených pacientů signifikantně menší podíl očí s výslednou NKZO  $\leq 6/60$  ( $P=0,0001$ ).

Graf č. 7: Statistické porovnání ZO u očí s neischemickou KOSV léčených warfarinem se skupinou neléčených očí publikovaného Quinlanovou [88] (červeně jsou značené významné rozdíly).



Porovnání dosažených výsledků ve skupině našich pacientů s výsledky skupiny pacientů publikovaných Quinlanovou v jednotlivých skupinách podle vstupní NKZO zobrazuje tabulka č. 8 a graf č.8. Tabulka č. 8 porovnává výsledky u pacientů se vstupní NKZO  $\geq 6/12$  ( $\log M\acute{U}R \leq 0,3$ ). V této podskupině pacientů jsme neprokázali významný rozdíl v podílu terapeutického úspěchu mezi léčenými a neléčenými pacienty ( $P=0,727$ ).

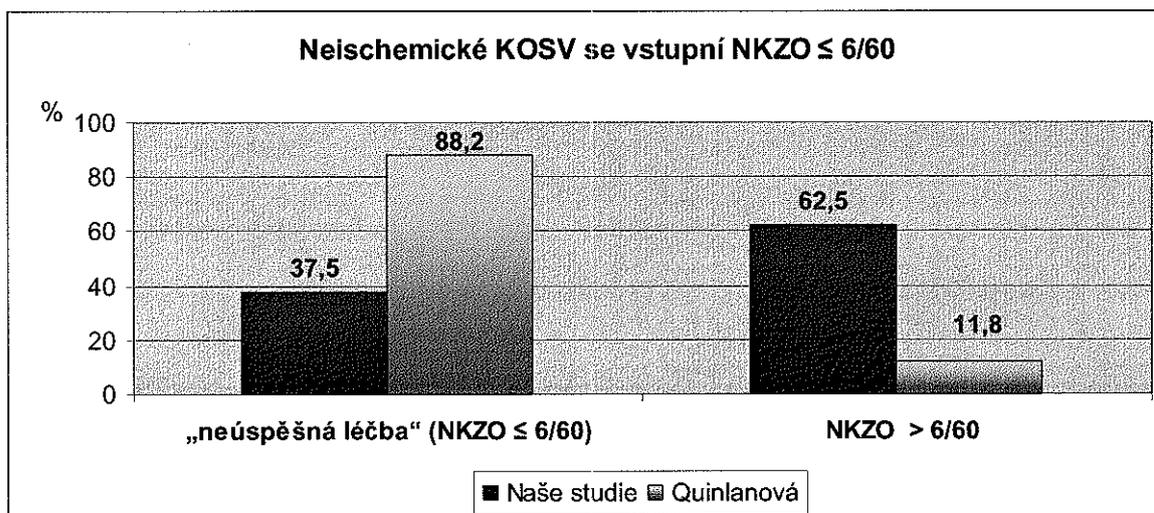
Tabulka č. 8: Statistické porovnání funkčních výsledků u pacientů s neischemickou KOSV a vstupní NKZO  $\geq 6/12$  léčených warfarinem a neléčených očí publikovaného Quinlanovou [88].

	Výstupná NKZO > 6/60	„Neúspěšná léčba“ (výstupná 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

Graf č. 8 srovnává výsledky pacientů se vstupní NKZO  $\leq 6/60$  ( $\log M\acute{U}R \geq 1,0$ ). Statistická analýza této podskupiny prokázala v souboru pacientů léčených antikoagulační

léčbou signifikantně menší podíl pacientů s výslednou NKZO  $\leq 6/60$  a větší podíl pacientů s výslednou NKZO  $> 6/60$  ( $P=0,0007$ ).

Graf č. 8: Statistické porovnání výsledné NKZO u pacientů s neischemickou KOSV a vstupní NKZO  $\leq 6/60$  léčených warfarinem a neléčených očí publikovaného Quinlanovou [88] (červeně značené signifikatní rozdíly).



Quinlanová [88] ve své práci uvádí 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  $\pm 3$  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 důvodu dosažení validity statistické analýzy byli porovnáváni pouze pacienti, kteří byli vyšetřeni po červenci 2005 a NKZO u nich byla 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 neléčených pacientů publikovaných Quinlanovou (viz tabulka č.9).

Tabulka č. 9: Porovnání změn NKZO u pacientů s neischemickou KOSV léčených warfarinem a pacientů s přirozeným průběhem KOSV publikovaných Quinlanovou [88] (NS= nesignifikantní rozdíl)

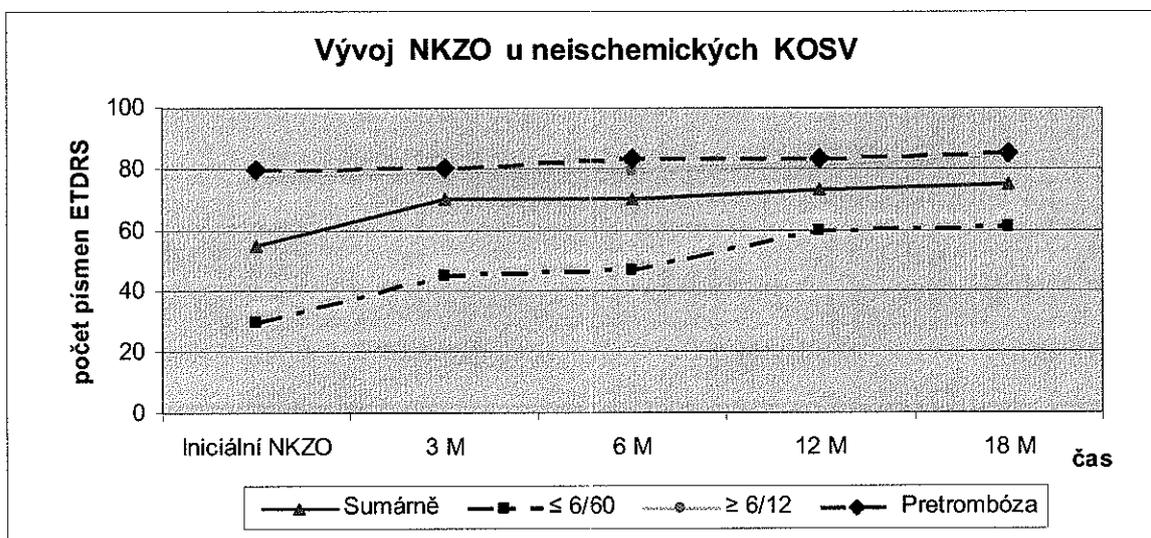
	<b>Zhoršení NKZO o více než 3 řádky [n/ (%)]</b>	<b>Stabilizace NKZO ± 3 řádky od původní NKZO [n/ (%)]</b>	<b>Zlepšení NKZO o více než 3 řádky [n/ (%)]</b>
Naše studie (n=51)	7 (14 %)	31 (61 %)	13 (25 %)
Quinlanová (n=107)	33 (31 %)	58 (54 %)	16 (15 %)
Statistická analýza	P=0,042	NS	NS

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).

Graf č. 9 zobrazuje časový průběh změn NKZO u výše uvedených 51 očí s neischemickou KOSV. Dále je zobrazen vývoj NKZO v jednotlivých podskupinách pacientů podle vstupní NKZO. První skupinu tvořili pacienti se vstupní NKZO  $\geq 70$  písmen ETDRS optotypů (ekvivalent 6/12 Snellenových optotypů) a druhou skupinu pacienti se vstupní ZO  $\leq 35$  písmen (6/60 Snellenových optotypů). Jako další podskupinu jsme vyčlenili pacienty s pretrombózou. Podrobný přehled hodnot NKZO v jednotlivých sledovaných skupinách a sledovaných měsících obsahuje tabulka č. 10.

Kontrolní vyšetření po 12 měsících absolvovali všichni pacienti. Po 18 měsících bylo vyšetřeno 45 z celkového počtu 51 očí (88 %). Mediánová vstupní NKZO byla 55 písmen ETDRS optotypů (standardní odchylka SD= $\pm 17$  písmen). V následném průběhu se NKZO pozvolna zlepšuje na mediánovou hodnotu 70 písmen ETDRS, SD= $\pm 20$  ve 3. měsíci. Až do 6. měsíce se NKZO významně neměnila. Ve 12. měsíci se NKZO statisticky nevýznamně zvyšuje na mediánovou hodnotu 73 písmen; SD= $\pm 18$ . U pacientů, kteří se dostavili na kontrolu po 18 měsících od zařazení do studie, jsme pozorovali další zlepšení mediánu NKZO na hodnotu 75 písmen ETDRS; SD= $\pm 19$ . Celkově se tedy NKZO signifikantně zlepšila z 55 písmen na hodnotu 75 ETDRS písmen.

Graf č. 9: Vývoj NKZO v časovém průběhu u pacientů s neischemickou KOSV léčených antikoagulační léčbou warfarinem.



Tabulka č. 10: Vývoj mediánové NKZO vyjádřené počtem správně určených písmen ETDRS ve sledovaném období v jednotlivých podskupinách pacientů s neischemickou KOSV

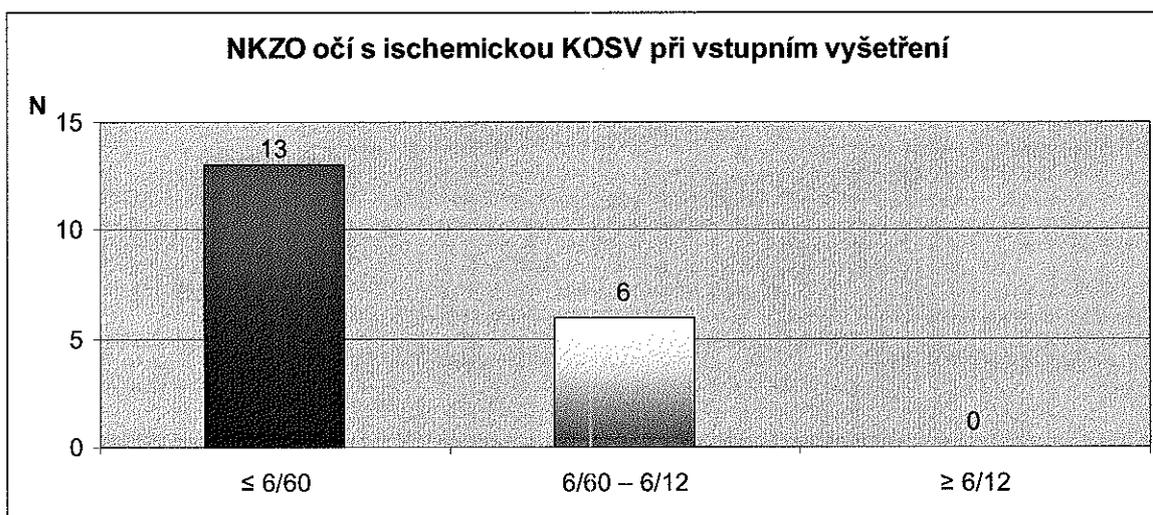
	Medián zrakové ostrosti v jednotlivých měsících sledování				
	Vstupní	3. měsíc	6. měsíc	12. měsíc	18. měsíc
Vstupní ZO ≤ 6/60 (n=10)	30	45	47	60	61 (n=8)
Vstupní ZO ≥ 6/12 (n=22)	78	79	79	82	85 (n=18)
Pretrombóza (n=15)	79	80	83	83	85 (n=12)

Ze 74 očí klasifikovaných na základě angiografického nálezu při vstupním vyšetření jako neischemická KOSV progredoval oční nález u 8 očí (10,8%) do ischemické formy v průběhu sledovacího období v délce minimálně 12 měsíců. V souboru 101 očí sledovaných Quinlanovou [88] nastala konverze do ischemické formy u 10 (9,9%) očí. Tento rozdíl není statisticky významný ( $P=0,844$ ).

## Ischemické KOSV

Vstupní NKZO u pacientů s ischemickou KOSV zobrazuje graf č. 10. Z 19 očí byla NKZO  $\leq 6/60$  ( $\log\text{MÚR} \geq 1,0$ ) u 13 očí. Ani u jednoho pacienta z této skupiny nebyla vstupní NKZO  $\geq 6/12$  ( $\log\text{MÚR} \leq 0,3$ ).

Graf č. 10: NKZO očí s ischemickou KOSV při vstupním vyšetření.



Výsledná NKZO byla hodnocena u všech očí za 12 měsíců od zahájení léčby. U 16 pacientů (84,2%) bylo sledovací období 18 měsíců.

U 16 z 19 očí (84,2%) s ischemickou KOSV byla výsledná NKZO u poslední kontrolní vizity  $\leq 6/60$  a tyto oči byly klasifikovány jako „neúspěšná léčba“. Pouze 3 oči (15,8%) dosáhly výsledné NKZO  $\geq 6/60$ . Statistické porovnání výsledků dosažených antikoagulační léčbou s přirozeným průběhem neléčených očí ze studie Quinlanové [88] (tabulka č. 11) neprokázalo statisticky významné rozdíly ( $P=0,436$ ).

Tabulka č. 11: Porovnání změn ZO u očí s ischemickou KOSV léčených warfarinem se skupinou neléčených očí Quinlanové [88]

	<b>Výsledná NKZO ≥6/60</b>	<b>„neúspěšná léčba“ (výsledná NKZO ≤6/60)</b>	<b>Počet očí</b>
Naše studie	3 (15,8 %)	16 (84,2 %)	19
Quinlanová	4 (6,6 %)	57 (93,4 %)	61

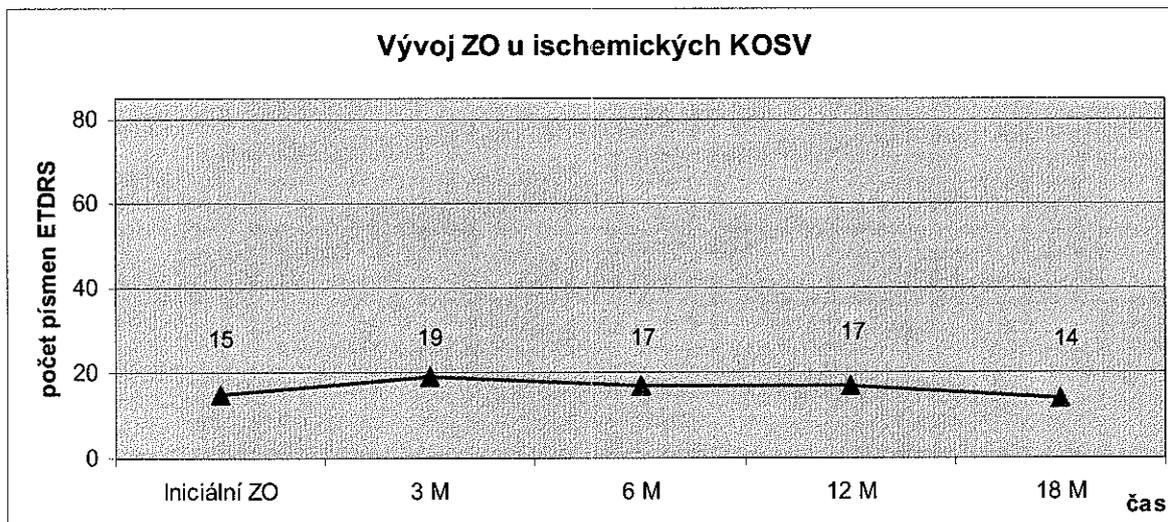
Porovnání změn výsledné NKZO vůči výsledná NKZO bylo možné provést u 12 očí, u kterých byla ZO stanovena na ETDRS optotypových tabulích. Zlepšení NKZO u poslední kontroly o minimálně 3 řádky jsme pozorovali u 3 pacientů (25 %), zhoršení o více než 3 řádky u 3 očí (25 %) a u 6 pacientů (50 %) zůstala NKZO stabilní ( $\pm 3$  řádky od hodnoty vstupní NKZO). Statistické porovnání s výsledky neléčených pacientů popsanych Quinlanovou [88] neprokázalo statisticky významné rozdíly (tabulka č. 12).

Tabulka č.12: Porovnání změn NKZO u pacientů s ischemickou KOSV léčených warfarinem a pacientů s přirozeným průběhem KOSV publikovaných Quinlanovou [88]

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

Graf č. 11 zobrazuje vývoj změn mediánu NKZO uvedených 12 očí s ischemickou KOSV. Vyšetření po 18 měsících od zařazení do studie absolvovalo 9 (75 %) pacientů. Mediánová vstupní NKZO byla 15 písmen ETDRS optotypů;  $SD=\pm 9$  písmen. V průběhu celého následujícího období NKZO kolísala jen nevýznamně v oblasti kolem této hodnoty.

Graf č. 11: Změny mediánové NKZO u ischemických KOSV v průběhu studie



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 jednoho z 8 původně neischemických očí, u kterých v průběhu studie progredoval nález do ischemické formy. U jednoho oka s ischemickou KOSV (anamnesticky s trváním 3 měsíců) byly neovaskularizace sítnice přítomny již při vstupním vyšetření. Všechny oči s neovaskularizacemi byly ošetřeny panretinální laserfotokoagulací. 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 Kasuistiky

### 5.1 Kasuistika 1

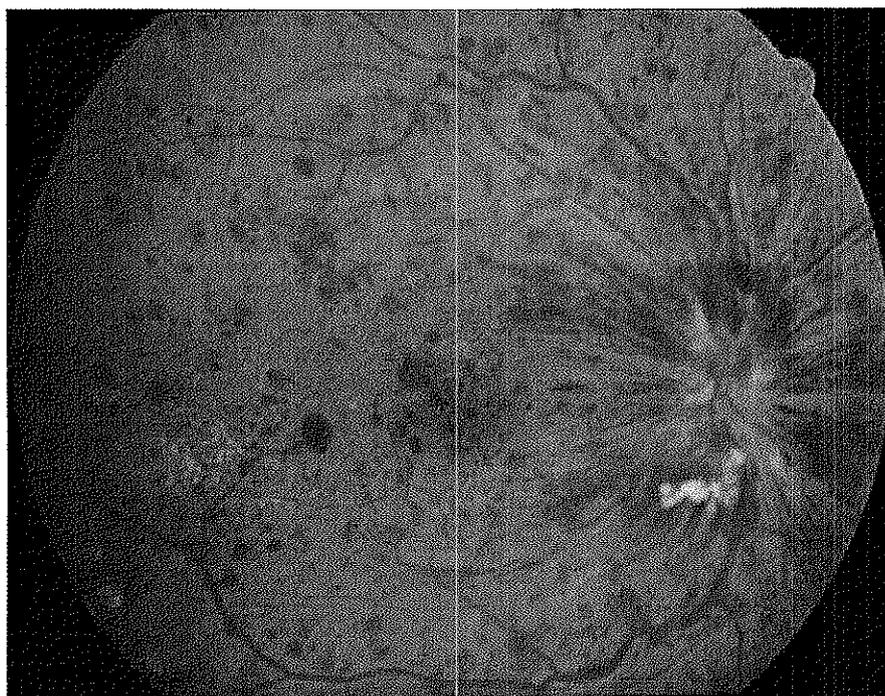
V září 2003 se na oční kliniku FN v Olomouci dostavil 57-letý muž, který udával zhoršení zraku a deformitu obrazu na pravém oku trvající asi tři týdny. NKZO: 6/18 na pravém oku a 6/6 na levém oku.

Při funduskopickém vyšetření pravého oka byl zjištěn neostrý terč zrakového nervu s cirkulárním hemoragickým lemem a měkkými exsudáty na jeho dolním okraji, makulární edém a v periferii četné sítnicové hemoragie ve všech čtyřech kvadrantech (Obr. č. 4). FAG prokázala neischemickou KOSV pravého oka (Obr. č. 5).

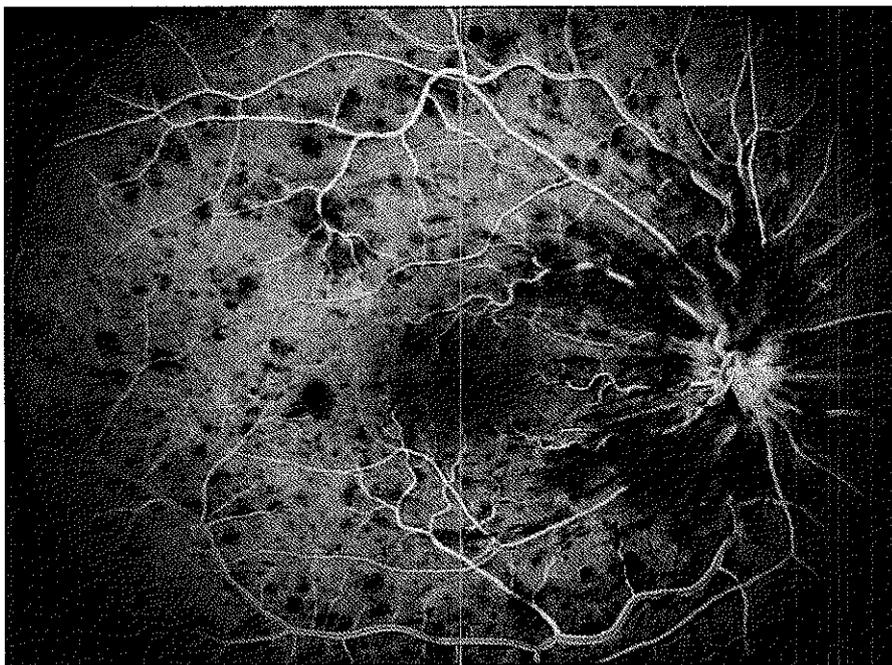
Pacient byl kompenzovaný hypertonik na dvojkombinaci antihypertenzív, další rizikové faktory ani poruchy hemokoagulační kaskády nebyly nalezeny. Po vyloučení celkových kontraindikací jsme zahájili warfarinizaci a podpůrnou léčbu agapurinem a ascorutinem.

Při kontrolním vyšetření po 3 měsících se zlepšila NKZO pravého oka na 6/9, také subjektivně pacient udává zlepšení zraku a vymizení metamorfopsií. Na očním pozadí (Obr. č. 6) ustupuje makulární edém a výrazně se redukuje množství sítnicových hemoragií.

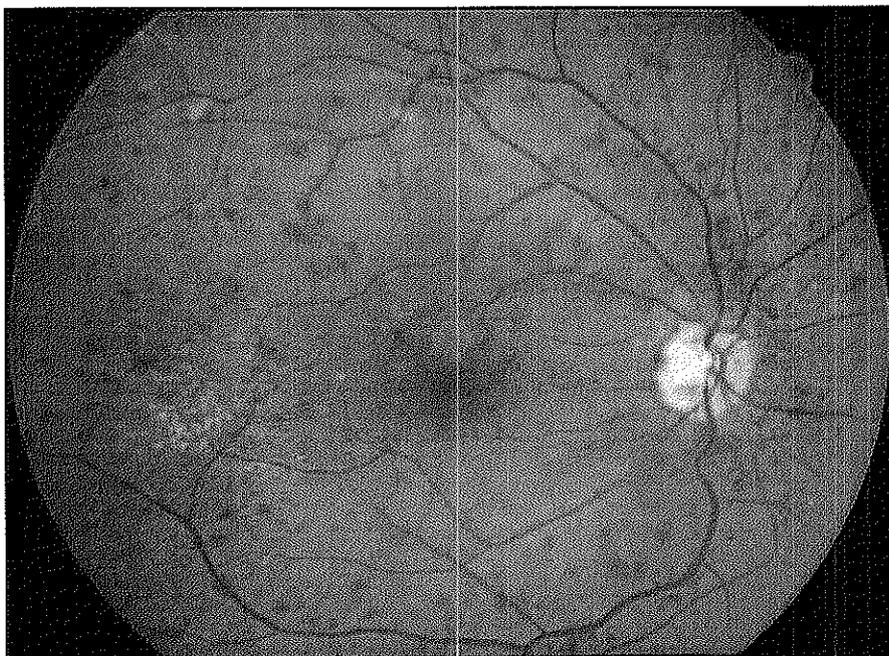
Obr. č. 4: Foto očního pozadí pravého oka při vstupním vyšetření



Obr. č. 5: FAG při vstupním vyšetření. Nález neischemické KOSV na pravém oku



Obr. č. 6: Nález na očním pozadí po 3 měsících od zahájení léčby (NKZO 6/9)



K naprosté úpravě nálezu dochází v průběhu 9 měsíců od zahájení léčby (Obr. č. 7), kdy se NKZO zvyšuje na 6/6. Warfarinizace byla ukončena dle studijního protokolu po uplynutí jednoho roku.

Obr. č. 7: Nález na očním pozadí 9 měsíců od zahájení léčby (NKZO 6/6)



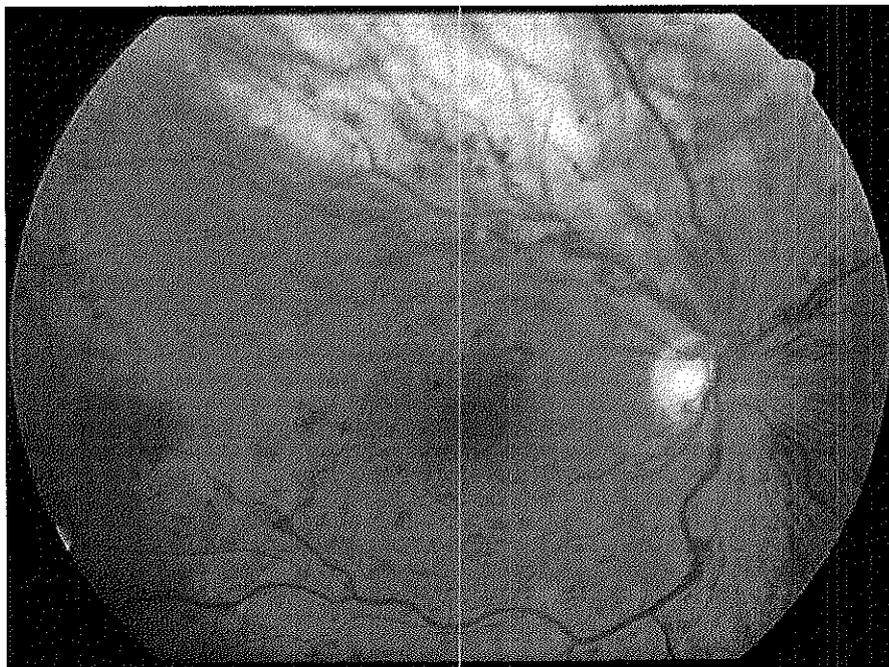
## 5. 2 Kasuistika 2

V listopadu 2003 se na oční kliniku FN v Olomouci dostavil 60-letý muž, který udával zhoršení zraku na pravém oku trvající asi 2 týdny. NKZO na pravém oku byla anamnesticky redukována již asi 3 roky po proběhlé okluzi větve sítnicové vény sledované na jiném pracovišti. NKZO při vstupním vyšetření 6/18 na pravém oku; 6/6 na levém oku. Funduskopicky byl na pravém oku diagnostikován neostrý terč zrakového nervu v jeho horní temporální části s peripapilárními hemoragiemi, diskretní makulární edém, sítnicové hemoragie ve všech čtyřech kvadrantech (dominující více v horních kvadrantech) a myopické změny periferní sítnice (Obr. č. 8). FAG prokázala neischemickou KOSV pravého oka (Obr. č. 9), odpovídající definici pretrombózy.

Pacient byl kompenzovaný hypertonik, diabetik na dietě a před 5 lety byl u něj diagnostikován primární glaukom otevřeného úhlu, který byl léčen lokálními beta-

blokátory. Poruchy hemokoagulační kaskády nebyly v rámci vstupního vyšetření nalezeny. Byla zahájena warfarinizace a podpůrná léčba agapurinem a ascorutinem.

Obr. č. 8: Foto očního pozadí pravého oka při vstupním vyšetření

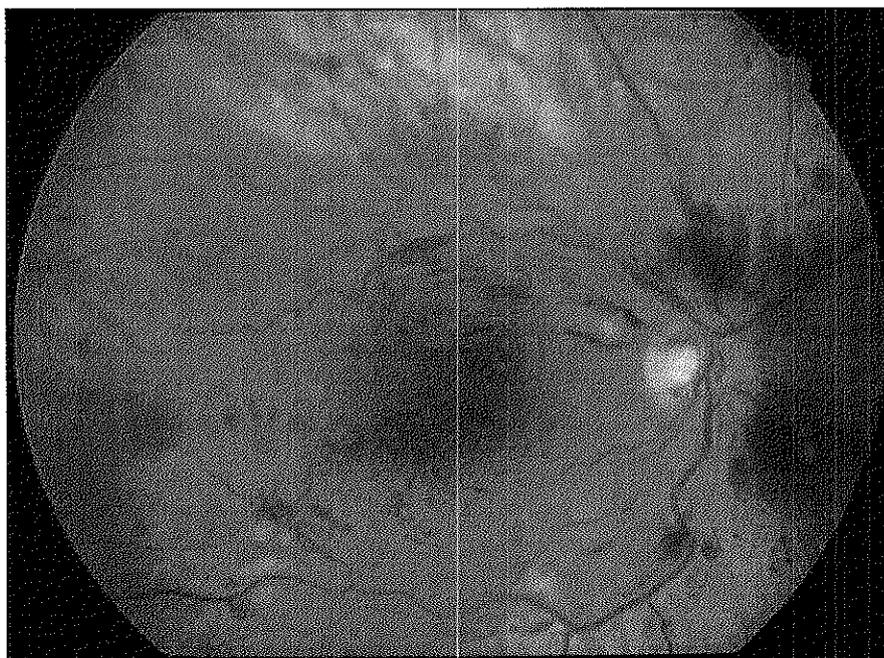


Obr. č. 9: FAG při vstupním vyšetření prokazující neischemickou KOSV



Kontrolní vyšetření po 6 měsících prokázalo na pravém oku zhoršení NKZO na 6/36; funduskopicky přibyly sítnicové hemoragie, objevily se měkké exsudáty a výrazně se zhoršil makulární edém (Obr. č. 10).

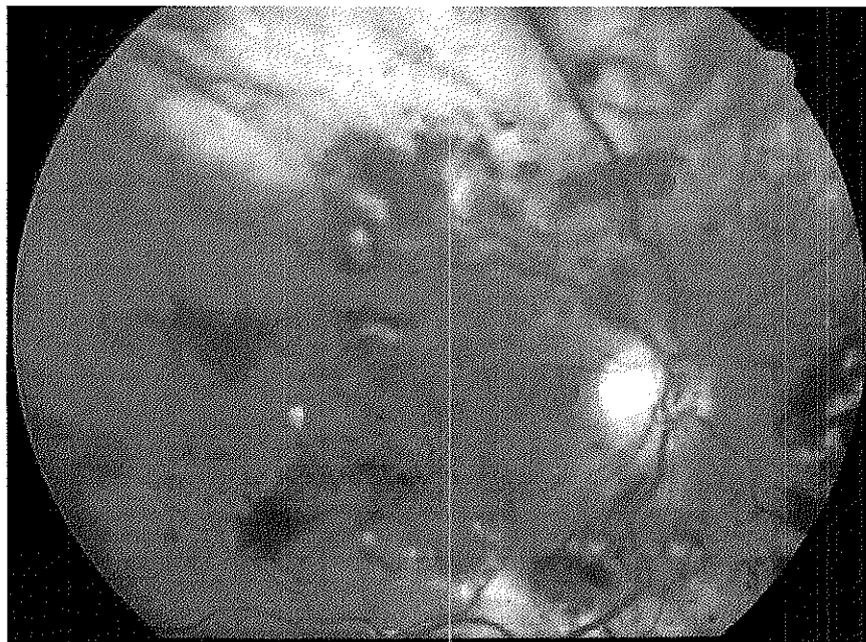
Obr. č. 10: Foto očního pozadí 6 měsíců od zahájení léčby (NKZO 6/36)



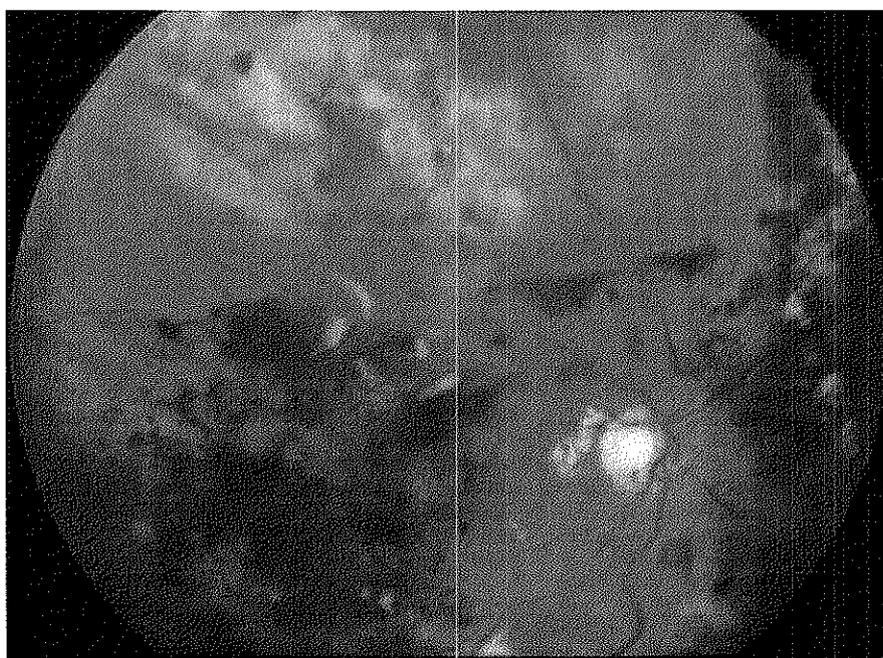
Při vyšetření po 12 měsících jsme zaznamenali další progresi nálezu na pravém oku se zmnožením sítnicových hemoragií a měkkých exsudátů (Obr. č. 11) a poklesem NKZO na 6/60. Warfarinizace byla ukončena a výsledek klasifikován jako neúspěšná léčba.

Po vysazení antikoagulační léčby se funduskopický nález dále zhoršoval (Obr. č. 12). Po 18 měsících poklesla NKZO na počítání prstů ze 2 metrů. Kontrolní FAG prokázalo konverzi do ischemické KOSV (Obr. č. 13). V dalším průběhu se objevují neovaskularizace sítnice, pro které byla zahájena panretinální laserfotokoagulace.

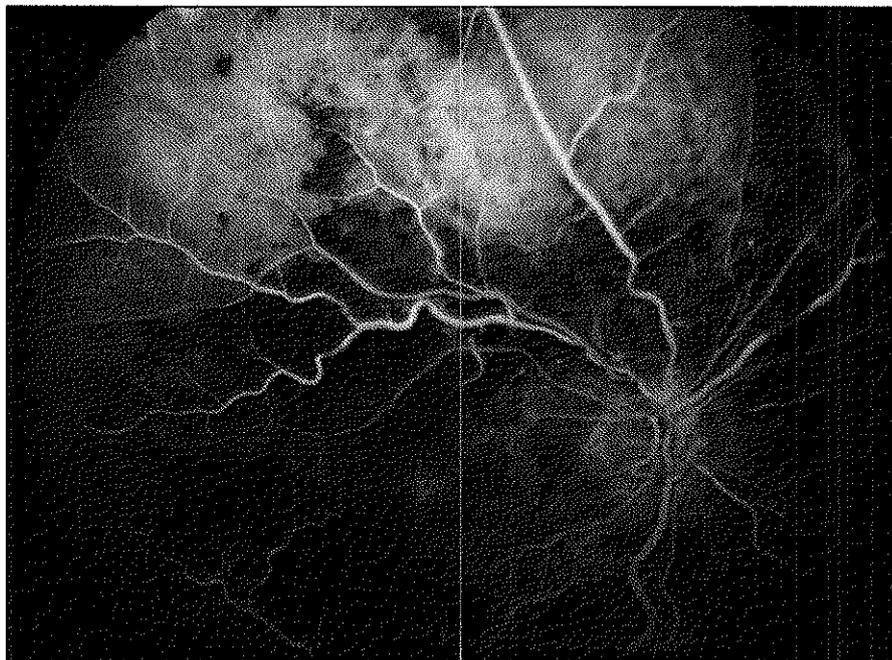
Obr. č. 11 Foto očního pozadí 12 měsíců od zahájení léčby (NKZO 6/60)



Obr. č. 12: Foto očního pozadí 18 měsíců od zahájení léčby (NKZO: prsty ze 2 metrů)



Obr. č. 13: FAG po 18 měsících – konverze do ischemické formy KOSV



## 6 Diskuse

Okluze centrální sítnicové žíly je multifaktoriální onemocnění a jeho souvislost s poruchami koagulační kaskády je diskutována již několik desetiletí, ale doposud nebyla jednoznačně objasněna [53].

Cílem této práce bylo objasnit, zda se poruchy hemokoagulační kaskády podílejí na etiologii sítnicových venózních okluzí a zda pacienti s KOSV dosáhnou antikoagulační terapií lepší výsledné NKZO v porovnání s neléčenými pacienty. Naše cíle vycházejí z hypotézy, že u sítnicové venózní okluze se jedná o trombózu, jejíž etiologie a rizikové faktory vykazují značnou podobnost s trombózou v jiné lokalizaci [2, 23]. Rozhodně ale nesmí být opomenuta anatomická unikátnost průběhu centrální sítnicové žíly a její úzký vztah k sítnicové artérii, se kterou sdílí společnou adventicii.

Mezi nejčastěji uváděné poruchy hemokoagulační kaskády v souvislosti s tromboembolickými příhodami patří deficit PC, PS a AT III, hyperprotrombinémie a nejvíce pozornosti bylo věnováno APC-rezistenci a roli Leidenské mutace [103, 105].

APC-rezistence je obecný pojem zahrnující několik poruch hemokoagulační kaskády, které se projeví nepřítomností fyziologické deaktivace faktoru Va prostřednictvím aktivovaného proteinu C. Kromě nejčastější příčiny APC-rezistence: Leidenské mutace, způsobují uvedenou poruchu i další stavy, například antifosfolipidový syndrom, užívání hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie [37, 73]. Leidenskou mutaci prokazujeme genetickým vyšetřením pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 95% pacientů s APC-rezistencí [8]. Z pohledu laboratorní diagnostiky je důležitá metodika, kterou je Leidenská mutace prokazována. První metodou, kterou popsal v roce 1993 Dählbäck a kol. [19], bylo stanovení Leidenské mutace pomocí koeficientu APC-rezistence. Tato metoda byla však zatížena vysokým procentem falešné positivity. Výrazné zlepšení laboratorní diagnostiky Leidenské mutace přinesli v roce 1996 Trossaert a kol. [102]. Metoda vychází z původního stanovení APC-rezistence, využívá však plasmy s deplecí faktoru V. Svensson a kol. [100] prokázali, že u 97 % pacientů testovaných uvedenou metodou se výsledky shodují se závěry genetického vyšetření Leidenské mutace. Proto lze výsledky studií, ve kterých byla Leidenská mutace vyšetřena pomocí stanovení APC-resistence s deplecí faktoru V, srovnávat s výsledky studií používajících přímo metodu PCR. Metoda s deplecí faktoru V byla použita i u pacientů v naší studii a pro svoji specifitu a senzitivitu je její použití oprávněné pro screening APC-rezistence a tím Leidenské mutace. Přímý genetický průkaz Leidenské mutace byl

proveden jen u pacientů, u kterých bylo toto vyšetření indikováno specialistou z oboru hematologie po zvážení všech laboratorních výsledků.

Role APC-rezistence v etiologii sítnicových venózních okluzí je dodnes předmětem odborné diskuze [95]. Řada studií prokázala kauzální souvislost mezi APC-rezistencí (a Leidenskou mutací) a sítnicovými venózními okluzemi [7, 40, 64, 69, 77, 101]. Proti nim stojí ale několik studií, které tuto souvislost vyvracejí, nebo zpochybňují [6, 11, 18, 21, 39, 105]. V posledních letech se objevují názory, že koagulační poruchy hrají roli v etiologii sítnicových okluzí pouze u mladších pacientů [7, 64, 67]. Přesná věková hranice není určena, pohybuje se mezi 45 až 55 lety. Tato hypotéza vychází z poznatku, že hlavním rizikovým faktorem pro vznik sítnicové venózní okluze jsou aterosklerotické změny cév. Mezi rizikové faktory, které potencují progresi aterosklerózy patří kouření, hypertenze, hyperlipidémie a diabetes mellitus [15]. Lze předpokládat, že u mladších pacientů, u kterých nejsou cévní změny ještě natolik 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 % [8]. Prevalence APC-rezistence byla u pacientů mladších 55-ti let 14 % a u pacientů starších 55-ti let 5,3 %. U starších pacientů je prevalence APC-rezistence takřka identická s prevalencí v kontrolním souboru. Naše výsledky dokumentují výrazný rozdíl v prevalenci této koagulační poruchy mezi pacienty v uvedených věkových skupinách. Při statistickém zpracování však nebyl uvedený rozdíl statisticky signifikantní. Důvodem je zřejmě malý počet pacientů ve skupinách. Problém nedostatečné velikosti souborů vyšetřovaných pacientů je jedním ze zásadních faktorů, které ovlivňují výsledek studií posuzujících roli trombofilních stavů u pacientů s okluzemi sítnicových vén a bude podrobněji rozebrán v následujících odstavcích. Naše studie potvrzuje závěry publikovaných prací, které neprokázaly roli APC-rezistence v etiologii okluze sítnicových vén [6, 11, 18, 21, 39, 105].

Deficit PC nebo PS posouvá fyziologickou hemokoagulační rovnováhu na stranu trombofilie. Oba faktory jsou spolu s AT III silná, přirozená antikoagulanca [9]. PS a fosfolipidy jsou kofaktorem pro PC, jehož fyziologické působení bylo probráno již v kapitole 1.3.3. Důležité je, že PS se v plasmě vyskytuje ve dvou formách. Asi 40 %

představuje volná a tedy skutečně aktivní frakce, která plní své funkce v regulaci hemokoagulační kaskády. Zbýlých 60 % je vázáno na složku komplementu (protein C4b) a tvoří neaktivní formu PS. Podíl vázané a tedy pro koagulaci neaktivní frakce se zvyšuje za podmínek zánětu. Z tohoto důvodu je pro objektivní hodnocení role PS v etiologii trombolických příhod nutné vyšetřovat pouze množství volného PS [11]. Tak tomu bylo i v naší studii. I přes to nelze vyloučit ovlivnění výsledků změnami, ke kterým dochází za podmínek zánětlivé nebo stresové reakce. V případě nálezu patologických hodnot PS je nutné provést jeho opakované měření s odstupem nejméně 6 týdnů. Několik kazuistik nebo malých skupin pacientů bez kontrolního souboru ukázalo, že deficit PC nebo PS se může podílet na etiologii okluze sítnicové vény [2, 101]. Výsledky jiných studií však nepotvrdily, že by prevalence deficitu PC a PS byla u pacientů s okluzí sítnicové vény významně vyšší než v kontrolním souboru [9, 37, 40, 67]. V našem souboru byla prevalence deficitu PC 3,1 % u pacientů se sítnicovou okluzí a 2,5 % v kontrolní skupině. Deficit volného PS byl prokázán u 2 pacientů (2,1 %), přičemž oba byli mladší než 55-ti let. U probandů z kontrolního souboru nebyl deficit PS prokázán. Uvedené rozdíly nedosáhly hladiny statistické významnosti a naše studie tedy nepotvrdila, že by deficit PC nebo PS byl rizikovým faktorem pro okluzi sítnicové vény.

Hyperprotrombinémie je dalším diskutovaným hyperkoagulačním stavem v etiologii sítnicových žilních okluzí [56]. Naše výsledky a ostatní publikované studie neprokázaly vyšší prevalenci hyperprotrombinémie u pacientů v porovnání s kontrolním souborem. Hyperprotrombinémii jsme zjistili pouze u 2 pacientů (2,1 %) s KOSV. V kontrolním souboru nebyla diagnostikovaná, rozdíl není statisticky významný.

Posledním hyperkoagulačním stavem, který jsme testovali, byl deficit AT III. Ten je spolu s PC a PS klíčovým přirozeným antikoagulačním faktorem. Publikované studie neprokazují podíl deficitu AT III na etiologii okluze sítnicové žíly [9, 37, 40, 67]. V našem souboru nebyl deficit AT III nalezen ani u jednoho pacienta nebo probanda z kontrolního souboru.

Naše studie tedy neprokázala vyšší prevalenci ani jedné testované poruchy hemokoagulační kaskády 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 dokumentovaná [13, 56], 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. Naše studie zahrnovala 95 pacientů s okluzí sítnicové vény a 40 probandů, kteří tvořili kontrolní soubor. Ve srovnání s dalšími doposud publikovanými studii se tak náš soubor řadí mezi ty větší. Dosud největší publikovaný soubor tvořilo 294 pacientů [40], 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 2007). To je ale v praktických podmínkách nesmírně obtížné. Malé studijní skupiny vyšetřovaných pacientů jsou také příčinou protichůdných výsledků. Za těchto podmínek hraje pro průkaz statistické významnosti velkou roli míra náhody, s jakou se v souboru pacientů nebo kontrol sejdou osoby s relativně vzácnou hematologickou poruchou. Naše výsledky ukazují, že ze sledovaných poruch byla pouze u APC-rezistence (Leidenské mutace), prevalence u pacientů s okluzí sítnicové vény u pacientů mladších 55-ti let výrazně vyšší, než v kontrolním souboru. Rozdíl však nebyl statisticky signifikantní, pravděpodobně z důvodu malé velikosti souboru. Nevýznamné změny 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. Druhou možností, jak dosáhnout potřebného počtu pacientů je provedení meta-analýzy již publikovaných studií. Janssen a kol. [56] prokázali tímto zpracováním, že Leidenská mutace je rizikovým faktorem pro retinální venózní okluze, i když je její role jen malá. Počet pacientů zahrnutých do jejich souboru však nedosahoval potřebné hranice 1500 osob. V budoucnu bude potřebné provést další studie nebo rozsáhlejší meta-analýzy 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 metodu, která splňuje kritéria „evidence based medicine“ a je obecně akceptována, je panretinální laserfotokoagulace u pacientů s přítomnými nitroočními neovaskularizacemi [83]. Tato léčba se tedy týká pacientů s ischemickou formou KOSV. Profylaktické provádění PRP u všech ischemických KOSV není na základě výsledků CVOGS indikováno [16]. Provedení PRP má za cíl zabránit

vzniku komplikací: hemoftalmu nebo trakčního odchlípení sítnice, avšak zlepšení zrakových funkcí 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 pentoxyfilin 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 [31].

Warfarin je kumarinový derivát, který působí na syntézu vitamin K-dependentních hematokoagulačních faktorů, z nichž k nejvýznamnějším patří protrombin a faktory VII, IX a X. Léčba působí také na přirozená antikoagulantia: protein C a protein S [31, 87].

Účinek warfarinu se neprojeví ihned po první dávce, ale teprve po vyčerpání již v plazmě přítomných zásob koagulačních faktorů. Proto je léčba warfarinem v úvodu standardně kombinována s podáváním nízkomolekulárního heparinu, což zabezpečí okamžitý antikoagulační terapeutický účinek. Nízkomolekulární heparin má výhodu v rychlém nástupu účinku, stabilní terapeutické hladině a snadné aplikaci ve formě subkutánních injekcí. Další pozitivní vlastností nízkomolekulárního heparinu je jeho současné trombolytické působení. Tím brání dalšímu narůstání trombu a zároveň podporuje jeho aktivní lýzu. Léčba warfarinem trombolytický účinek nemá, pouze brání dalšímu srážení krve a tedy narůstání krevního trombu, k jehož postupné lýze tedy dochází pouze vlastními přirozenými mechanismy organismu [87].

Jedním z cílů naší studie bylo posoudit přínos antikoagulační léčby u pacientů s KOSV na výslednou NKZO. Protože měření makulárního edému pomocí OCT bylo provedeno pouze u části sledovaných pacientů, nebyly anatomické výsledky statisticky hodnoceny. Na podkladě chronického makulárního edému se u pacientů s KOSV výrazně mění struktura neuroretiny a retinálního pigmentového epitelu. Tyto změny jsou pak často příčinou snížené NKZO i při anatomické redukci makulárního edému potvrzené pomocí OCT. Proto jsme v naší studii hodnotili pouze dosaženou NKZO. Dosud nebyla publikovaná prospektivní studie hodnotící vliv antikoagulační léčby u KOSV. Existující kazuistiky referují pouze o podávání antikoagulantů u pacientů s prokázanou poruchou hemokoagulace [4, 99, 111].

Jelikož v našem souboru byli všichni pacienti léčeni warfarinem, použili jsme pro statistické porovnání jako kontrolní soubor údaje z již publikovaných studií o přirozeném

vývoji NKZO u neléčených pacientů. Pro dosažení validních výsledků takového srovnání je nesmírně důležité pečlivě vybrat studii, která poslouží jako kontrolní soubor. Ta musí obsahovat podrobné údaje o sledovaných pacientech, jejich celkových onemocněních, provedených vyšetřeních, četnosti kontrol a případné adjuvantní léčbě. Dále by měly být podobné také velikosti porovnávaných souborů obou studií. Tato kritéria nejlépe splňuje práce publikovaná Quinlanovou a kol. [88].

Skupina neléčených pacientů v práci Quinlanové obsahovala celkem 168 očí, z toho 107 s neischemickou KOSV a 71 očí s primárně ischemickou KOSV. Náš soubor léčených pacientů tvořilo 74 očí s neischemickou a 19 očí s ischemickou formou KOSV. Quinlanová a kol. [88] sledovali četnost očí s výslednou NKZO 20/200 a horší. To odpovídá NKZO  $\leq 6/60$  ( $\log MÚR \geq 1,0$ ) a námi definované „neúspěšné léčbě“. Porovnali jsme podíl pacientů s finální 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 se vstupní NKZO 6/60 až 6/12 nelze dosažené výsledky porovnat, neboť práce Quinlanové a kol. 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 se vstupní NKZO. Porovnávali jsme pouze oči, u kterých jsme vyšetřili NKZO na ETDRS optotypech. 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 koreluje, a tím podporuje naše výsledky o příznivém působení antikoagulační léčby u neischemické KOSV.

Z uvedených skutečností lze vyvodit závěr, že antikoagulační léčba přináší benefit pacientům 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 iniciální NKZO  $\geq 6/12$  a 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. 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 nevratným změnám sítnice a následně k atrofii buněk retinálního pigmentového epitelu [54]. I přesto považujeme antikoagulační léčbu warfarinem, doplněnou o agapurin a ascorutin za opodstatněnou i u ischemické KOSV s tím, že nelze očekávat zlepšení centrální ZO. Výrazně však klesá incidence neovaskulárního glaukomu, který je bezesporu závažnou komplikací [91]. 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 [82, 92].

Vstupní NKZO je podkládána za jeden z klíčových prognostických faktorů onemocnění [91], což potvrzují i naše výsledky. Medián vstupní NKZO u pacientů s pretrombózou byl 78 písmen ETDRS optotypů a v průběhu 12 až 18 měsíců se NKZO rychle navrátila na hodnoty plné ZO (85 písmen). Údaje o přirozeném průběhu vývoje ZO u pretrombózy nejsou k dispozici. Sám autor tohoto termínu – Řehák [91] předpokládá, že prognóza pacientů s pretrombózou je lepší než u ostatních forem KOSV. Řehák dále postuloval hypotézu, že pretrombóza představuje iniciální známky KOSV. Doporučuje právě v tomto stádiu zahájit antikoagulační léčbu a nečekat na rozvoj floridní okluze, kdy se prognóza výsledné ZO významně zhorší [91]. Tato hypotéza a doporučení jsou logické a z pohledu osobní klinické zkušenosti je určitě možno s nimi souhlasit. Z důvodu chybějící kontrolní skupiny pacientů s pretrombózou se však nelze na základě výsledků naší studie k těmto tvrzením vyjádřit.

Quinlanová a kol. ve své práci [88] skupinu pretrombózy nevyčleňuje. Pacienti s tímto nálezem spadají do skupiny neischemických KOSV. I v našem souboru neischemických okluzí zahrnutých pretrombózy, resp. pretrombózy vyčleňujeme ze skupiny neischemických KOSV. Je možné namítat, že případný vyšší podíl pacientů v našem souboru příznivě ovlivní výslednou NKZO, a tím způsobí uvedené signifikantně lepší výsledky léčené

skupiny. Skupině pretrombóz má v souboru Quinlanové nejbližší skupina očí se vstupní NKZO  $\geq 6/12$ . Pozitivní efekt léčby warfarinem však v této podskupině pacientů nebyl prokázán. Právě naopak efekt léčby jsme našli u pacientů s iniciální NKZO  $\leq 6/60$ . V této podskupině se nenacházel ani jeden pacient s pretrombózou.

Konverze do ischemické KOSV nastala v našem souboru u 8 ze 74 pacientů (10,8 %), u kterých byla při vstupním vyšetření diagnostikována neischemická forma onemocnění. V souboru Quinlanové došlo v průběhu sledovacího období, které bylo u všech očí minimálně 6 měsíců ke konverzi do ischemické formy u 10 ze 107 očí (9,9 %) z původně neischemické KOSV [88]. Srovnáním rozdílu v četnosti konverze do ischemické formy mezi souborem léčených a neléčených pacientů nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl. Přejít do ischemické formy KOSV je v dalších literárních zdrojích popisován u 5 až 33 % pacientů [14, 35, 49, 82]. Je možné, že údaj o pacientech, s konverzí může být zkreslen tím, že se ischemická forma rozvinula ještě před zařazením pacientů do studie, a ti byli klasifikováni jako primárně ischemické KOSV. Tak lze částečně vysvětlit velké rozdíly v údajích jednotlivých studií. Minturn a kol. [82] popisují, že konverze do ischemické formy nastává nejčastěji mezi 2. týdnem a 7. měsícem, průměrně za 4,5 měsíce od začátku onemocnění. Konverze nenastává náhle, ale postupně během několika týdnů. Klinicky se tyto změny projeví nárůstem počtu intraretinálních hemoragií a samozřejmě změnou angiografického obrazu s progresí ischemických okrsků.

V literatuře byly popsány případy pacientů, u kterých se KOSV rozvíjí, přestože již užívali warfarin z jiné indikace (nejčastěji po prodělané mozkové cévní příhodě nebo hluboké žilní trombóze) [12, 50, 84]. Browning a Fraser [12] našli v souboru 354 pacientů s KOSV 13 osob, u kterých dochází k rozvoji onemocnění navzdory warfarinizaci. V souboru 612 pacientů, který popsal Hayreh a kol. [50], 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 pozorovaná recidiva trombózy. Ve studii Browninga a Fräsera 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 [12]. 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 [91]. Při nižších hodnotách INR

jsme i v našem souboru pozorovali 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 podceněna. V naší studii podstoupili všichni pacienti před nasazením warfarinu komplexní interní vyšetření s cílem vyloučení celkových kontraindikací této léčby. Mezi nejdůležitější stavy, u kterých nelze warfarin podat patří: cévní mozková příhoda v posledních 6 měsících, přítomnost místního zdroje krvácení, ať už jde o vředovou gastrointestinální lézi, mozkové či aortální aneurysma, úraz či chirurgický výkon, jaterní a ledvinové selhání, krvácivý stav, akutní infekční endokarditidu nebo dekompenzovanou hypertenzi. Zde se uvádí arbitrární hodnota aktuálního tlaku 180/110. 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. Další kontraindikací léčby antikoagulancii představuje těhotenství a šestinedělí [87].

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.

## 7 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.

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.

## 8 Literatura

1. **Abildgaard, U.:** Antithrombin--early prophecies and present challenges. *Tromb. Haemost.*, 2007, 98: 97-104.
2. **Abu El-Asrar, A.M., Abdel Gader, A.G., Al-Amro, S. et al.:** Hypercoagulable states in patients with retinal venous occlusion. *Doc. Ophthalmol.*, 1998, 95: 133-143.
3. **Albisinni, R. :** Retinal vein occlusion and inherited conditions predisposing to thrombophilia. *Thromb. Haemost.*, 1998, 80: 702-703.
4. **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.
5. **Apte, R.S.:** Pegaptanib sodium for the treatment of age-related macular degeneration. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2008, 9: 499-508.
6. **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.
7. **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.
8. **Bertina, R.M., Koelemann, 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.
9. **Bertram, B., Remky, A., Arend, O. et al.:** Protein C, protein S, and antithrombin III in acute ocular occlusive diseases. *Ger. J. Ophthalmol.*, 1995, 4: 332-325.
10. **Bertram, B., Haase, G., Remky, A. et al.:** Anticardiolipin antibodies in vascular occlusions of the eye. *Anticardiolipin antibodies in vascular occlusions of the eye. Ophthalmologe*, 91: 768-771.
11. **Bombeli, T., Basic, A., Fehr, J.:** Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am. J. Hematol.*, 2002, 70: 126-132.
12. **Browning, D.J., Fraser, C.M.:** Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology*, 2004, 111: 1196-200.
13. **Cahill, M.T., Stinnett, S.S., Fekrat, S.:** Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B (12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am. J. Ophthalmol.*, 2003, 136: 1136-1150.

14. **Central vein occlusion study group:** Baseline and early natural history report. *Arch. Ophthalmol.*, 1993, 111: 1087-1095.
15. **Central vein occlusion study group:** Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, 114: 545-554.
16. **Central Vein Occlusion Study Group:** A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: the. *Ophthalmology*, 1995, 102: 1434–1444.
17. **Central Vein Occlusion Study Group:** Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion: the. *Ophthalmology*, 1995, 102: 1425–1433.
18. **Cruciani, F., Moramarco, A., Curto, T. et al.:** MTHFR C677T mutation, factor II G20210A mutation and factor V Leiden as risks factor for youth retinal vein occlusion. *Clin. Ter.*, 2003, 154: 299-303.
19. **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.
20. **David, R., Zangwill, L., Badarna, M. et al.:** Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*, 1988, 69: 69-74.
21. **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.
22. **De Sanctis, M.T., Cesarone, M.R., Belcaro, G. et al.:** Treatment of retinal vein thrombosis with pentoxifylline: a controlled, randomized trial. *Angiology*, 2002, 53 (Suppl.): S 35-38.
23. **Dithmar, S., Hansen, L.L., Holz, F.G.:** Venöse retinale Verschlüsse. *Ophthalmologe*, 2003, 100: 561-578.
24. **Elman, M.J.:** Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1996, 94: 471-504.
25. **Elman, M.J., Raden, R.Z., Carrigan, A.:** Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2001, 99: 594-599.
26. **Eye disease case-control study group:** Risk factors for retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.*, 1993, 116: 286-296.

27. **Faude, S., Faude, F., Siegemund, A. et al.:** Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion in comparison to patients with a history of deep-vein thrombosis and a healthy control group. *Ophthalmologie*, 1999, 96: 594-599.
28. **Feltgen, N., Agostini, H., Hansen, L.:** Surgical treatments for retinal vein occlusion. *Ophthalmologie*, 2007, 104: 279-284.
29. **Feltgen, N., Junker, B., Agostini, H., Hansen, L.L.:** Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. *Ophthalmology*, 2007, 114: 716-723.
30. **Fong, A., Schatz, H., McDonald, H.R. et al.:** Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis). *Retina*, 1992, 12: 3-11.
31. **Franchini, M., Venerik, D.:** Inherited thrombophilia: an update. *Clin. Lab.*, 2005, 51: 357-365.
32. **Friedman, S.M.:** Optociliary venous anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging*, 2003, 34: 315-317.
33. **Ghazi, N.G., Nouredine, B., Haddad, R.S. et al.:** Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retina vein occlusion. *Retina*, 2003, 23: 780-784.
34. **Glacet-Bernard, A., Zourdani, A., Milhoub, M. et.al.:** Effect of isovolemic hemodilution in central vein occlusion. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2001, 239: 909-914.
35. **Glacet-Bernard, A., Coscas, G., Chabanel, A. et al.:** Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology*, 1996, 103: 551-560.
36. **Glacet-Bernard, A., Coscas, G., Chabanel, A. et al. :** A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am. J. Ophthalmol.*, 1994, 118: 421-429.
37. **Glueck, C.J., Bell, H., Vadlamani, L. et al.:** Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.*, 1999, 117: 43-49.
38. **Gori, A.M., Marcucci, R., Fatini, C. et al. :** Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role for genetic determinants of PAI-1 levels. *Thromb. Haemost.*, 2004, 92: 54-60.
39. **Gottlieb, J.L., Blice, J.P., Mestichelli, B. et al.:** Activated protein C resistance, factor V Leiden, and central retinal vein occlusion in young adults. *Arch. Ophthalmol.*, 1998, 116: 577-579.

40. **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.
41. **Grenn, W.R., Chan, C.C., Hutschins, G.M. et al.:** Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1981, 79: 371-422.
42. **Hansen, L.:** Behandlungsmöglichkeiten bei retinalen Zentralvenenverschlüssen. *Ophthalmologe*, 1994, 91: 131-145.
43. **Hansen, L.L., Danisevskis, P., Arntz, H.R. et al.:** A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br. J. Ophthalmol.*, 1985, 69: 108–116.
44. **Hansen, L.L., Wiek, J., Wiederholt, M.:** A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br. J. Ophthalmol.*, 1989, 73: 895–899.
45. **Hansen, L., Kristensen, H.L., Bek, T. et al.:** Markers of trombophilia in retinal vein thrombosis. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2000, 78: 523-526.
46. **Hasselbach, H.C., Ruefer, F., Feltgen, N. et al.:** Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2007, 245: 1145-1156.
47. **Hattenbach, L.O.:** Systemische Lysetherapie bei retinalen Gefäßverschlüssen. *Ophthalmologe*, 1998, 95: 568-575.
48. **Hayreh, S.S.:** So-called „Central retinal vein occlusion“ I. Pathogenesis, terminology, clinical features. *Ophthalmologica*, 1976, 72: 1-13.
49. **Hayreh, S.S., Zimmermann, M.B., Podhajsky, P.:** Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am. J. Ophthalmol.*, 1994, 117: 429-441.
50. **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.
51. **Heinen, A., Brunner, R., Hossmann, V. et al.:** Changes in hemorheologic and physiologic coagulation parameters in different methods of therapy of retinal vascular disorders—a randomized double-blind study. *Fortschr. Ophthalmol.*, 1984, 81: 444–448.
52. **Houtsmuller, A.J., Vermeulen, J.A., Klompe, M. et al.:** The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents Actions Suppl.*, 1984, 15: 219–229.

53. **Chak, M., Wallace, G.R., Graham, E.M. et al.:** Thrombophilia: genetic polymorphisms and their association with retinal vascular occlusive disease. *Br. J. Ophthalmol.*, 2001, 85: 883-886.
54. **Iturralde, D., Spaide, R.F., Meyerle, C.B. et al.:** Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*, 2006, 26: 279-284.
55. **Jacques, P.F., Selhub, J., Bostom, A.G. et al.:** The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340: 1449-1454.
56. **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.
57. **Jonas, S.B., Kreissig, I., Degenring, R.F.:** Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central vein occlusion. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2002, 240: 782-783.
58. **Kadayifcilar, S., Özatli, D., Özcebe, O.I. et al.:** Is activated factor VII associated with retinal vein occlusion?, *Br. J. Ophthalmol.*, 2001, 85: 1174-1178.
59. **Keyser, B.J., Flaharty, P.M., Sergot, R.C. et al.:** Color doppler imaging of arterial blood flow in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1994, 101: 1357-1361.
60. **Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Meuer, S.M.:** The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2000, 98: 133-143.
61. **Klíma, M.:** Chirurgická léčba okluze centrální žíly sítnice: *Čs Oftalmol.*, 1972, 26: 94-99.
62. **Kohner, E.M., Pettit, J.E., Hamilton, A.M., Bulpitt, C.J., Dollery, C.T.:** Streptokinase in central retinal vein occlusion: a controlled clinical trial. *Br. Med. J.*, 1976, 1(6009): 550-553.
63. **Kriechbaum, K., Michels, S., Prager, F. et al.:** Intravitreal avastin for macular edema secondary to retinal vein occlusion - a prospective study. *Br. J. Ophthalmol.*, 2008, online 22.1.2008.
64. **Kuhli, C., Hattenbach, L.O., Scharrer, I. et al.:** High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2002, 240: 163-168.

65. **Kuppermann, B.D., Blumenkranz, M.S., Halley, J.A. et al. (Dexamethasone DDS Phase II Study Group):** Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch. Ophthalmol.*, 2007, 125: 309-317.
66. **Lahey, J.M., Fong, D.S., Kearney, J.:** Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic. Surg. Lasers.*, 1999, 30: 427- 434.
67. **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.
68. **Larsson, J., Hultberg, B., Hillarp, A.:** Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2000, 78: 340-343.
69. **Larsson, J., Olafsdottir, E., Bauer, B.:** Activated protein C resistance in young adults with central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.*, 1996, 80: 200-202.
70. **Larsson, J., Sellman, A., Bauer, B.:** Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.*, 1997, 81: 832-834.
71. **Lerche, R.C., Wilhelm, C., Eifrig, B. et al.:** Trombophiliefaktoren als Auslöser retinaler Gefäßverschlüsse. *Ophthalmologie*, 2001, 98: 529-534.
72. **Lentz, S.R.:** Homocysteine and vascular dysfunction. *Life Sci.*, 1997, 61: 1205-1215.
73. **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.
74. **Loewenstein, A., Goldstein, M., Winder, A., Lazar, M., Eldor, A.:** Retinal vein occlusion associated with methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Ophthalmology*, 1999, 106: 1817-1820.
75. **Luckie, A.P., Wroblewski, J.J., Hamilton, P. et al.:** A randomized prospective study of outpatient haemodilution for central retinal vein obstruction. *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.*, 1996, 24: 223–232.
76. **Mach, R.:** Izovolemická hemodiluce-jedna z možností léčby uzávěru vén sítnice. *Čes. a slov. Oftal.*, 1993, 49: 308-312.
77. **Marcucci, R., Bertini, L., Giusti, B. et al.:** Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb. Haemost.*, 2001, 86: 772-776.

78. **Marcucci, R., Brunelli, T., Giusti, B., Fedi, S., Pepe, G., Poli, D., Prisco, D., Abbate, R., Gensini, G.F.:** The role of cysteine and homocysteine in venous and arterial thrombotic disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2001, 116: 56-60.
79. **Marcucci, R., Giusti, B., Betti, I. et al.:** Genetic determinants of fasting and post-methionine hyperhomocysteinemia in patients with retinal vein occlusion. *Thromb. Res.*, 2003, 110: 7-12.
80. **Martínez-Jardón, C.S, Meza-de Regil, A., Dalma-Weiszhausz, J. et al.:** Radial optic neurotomy for ischaemic central vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.*, 2005, 89: 558-561.
81. **McAllister, I.L., Constable, I.J.:** Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.*, 1995: 456-462.
82. **Minturn, J., Brown, G.C.:** Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology*, 1986, 93: 1158-1162.
83. **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.
84. **Mruthyunjaya, P., Wirostko, W.J., Chandrashekhar, R., Stinnett, S., Lai, J.C., Deramo, V., Tang, J., Dev, S., Postel, E.A., Connor, T.B., Fekrat, S.:** Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. *Retina*, 2006, 26: 285-291.
85. **Nomoto, H., Shiraga, F., Yamaji, H., et al.:** Evaluation of radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion by indocyanine green videoangiography and image analysis. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, 138: 612-619.
86. **Opremcak, E.M., Bruce, R.A., Lomeo, M.D. et al.:** Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion, *Retina*, 2001, 21: 408-415.
87. **Phillips, K.W., Ansell, J.:** Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2008, 6: 57-70.
88. **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.
89. **Ring, C.P., Pearson, T.C., Sanders, M.D. et. al.:** Viskosity and retinal vein trombosis. *Br. J. Ophthalmol.*, 1976, 60: 397-410.

90. **Rehak, M., Rehak, J., Maresova, K.:** Carotis-Sinus Cavernosus-Fistel aus Sicht der Ophthalmologie. Moderne Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. ZPA., 2006: 18-26.
91. **Řehák, J., Chrapek, O.:** Venózní okluze sítnice. In: Rozsival, P. et al.: Trendy soudobé oftalmologie, svazek 2., Galén, 2005: 75-98.
92. **Řehák, J., Smečka, Z.:** A laser coagulation technic in central retinal vein occlusion. Cesk. Oftalmol., 1989, 45: 434-439.
93. **Řehák, J., Vymazal, M.:** Cryotherapy in treatment of neovascular glaucoma with closed chamber angle. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1994, 204: 20-23.
94. **Robertson, B., Greaves, M.:** Antiphospholipid syndrome: an evolving story. Blood Rev., 2006, 20: 201-212.
95. **Salomon, O., Moisseiev, J., Rosenberg, N. et al.:** Analysis of genetic polymorphisms related to thrombosis and other risk factors in patients with retinal vein occlusion. Blood. Coagul. Fibrinolysis, 1998, 9: 617-622.
96. **Schuchmann, S., Dörner, T.:** Antiphospholipid syndrome 2007. Current aspects of laboratory diagnostics and their therapeutic consequences. Z. Rheumatol., 2007 66: 198-205.
97. **Stefansson, E.:** The therapeutic effect of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. Acta Ophthalmol. Scan., 2001, 79: 435-440.
98. **Stefansson, E., Novack, R.L., Hatchell, D.L.:** Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1990, 31: 284-289.
99. **Sucak, G.T., Aki, Z., Or, M.:** Protein S deficiency with homozygous factor V Leiden mutation in central retinal vein occlusion. Can. J. Ophthalmol., 2007, 42: 632-663.
100. **Svensson, P.J., Zoller, B., Dahlback, B.:** Evaluation of original and modified APC - resistance tests in unselected outpatients with clinically suspected thrombosis and in healthy controls. Thromb. Haemost., 1997, 77: 332-335.
101. **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.
102. **Trossaert, M., Conard, J., Horellou, M.H. et al.:** The modified APC resistance test in the presence of factor V deficient plasma can be used in patients without oral anticoagulant. Thromb. Haemost., 1996, 75: 521-522.
103. **Vine, A.K.:** Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. Am. J. Ophthalmol., 2000, 129: 113-115.

104. **Vine, A.K., Samama, M.M.:** The role of abnormalities in the anticoagulant and fibrinolytic systems in retinal vascular occlusions. *Surv. Ophthalmol.*, 1993, 37: 283-292.
105. **Weger, M., Renner, W., Steinbrugger, I. et al.:** Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2005, 112: 1910-1915.
106. **Weger, M., Stanger, O., Deutschmann, H., Temmel, W., Renner, W., Schmut, O., Semmelrock, J., Haas, A.:** Hyperhomocyst(e)inemia and MTHFR C677T genotypes in patients with central retinal vein occlusion. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2002, 240: 286-290.
107. **Weiss, J.N.:** Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am. J. Ophthalmol.*, 1998, 126: 142-144.
108. **Weiss, J.N., Bynoe, L.A.:** Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2001, 108: 2249-2257.
109. **Weizer, J.S., Stinnett, S.S., Fekrat, S.:** Radial optic neurotomy as treatment for central retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.*, 2003, 136: 814-819.
110. **Williamson, T.H., Poon, W., Whitenfield, L. et al.:** A pilot study of pars plana vitrectomy, intraocular gas, and radial neurotomy in ischaemic central retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.*, 2003, 87: 1126-1129.
111. **Yap, Y.C., Barampouti, F.:** Central retinal vein occlusion secondary to protein S deficiency. *Ann. Ophthalmol.*, 2007, 39: 343-344.