

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

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Jaroslava Dusová

2012

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

Doktorský studijní program
Oční lékařství

Nové přístupy v léčbě makulárních edémů sítnice

(Intravitreální aplikace triamcinolon acetonidu)

New approaches in the treatment of macular edema
(Intravitreal triamcinolone acetonide application)

MUDr. Jaroslava Dusová

Školitel: Doc. MUDr. Dagmar Hejčmanová, CSc.

Hradec Králové, 15. 5 2012

Obhajoba dne:

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 15. 5. 2012

Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Pavlovi Rozsivalovi, CSc., FEBO, přednostovi oční kliniky LF UK a FN v Hradci Králové za umožnění vypracovat disertační práci na dané téma na mateřském pracovišti a za odborné vedení po celou dobu mé profesní kariery.

Děkuji doc. MUDr. Dagmar Hejmanové, CSc., své školitelce, za odborné vedení v průběhu mého postgraduálního studia a při vypracování disertační práce.

Děkuji Ing. Josefovi Kvasničkovi za statistické a grafické zpracování výsledků a ing. Aleši Federselovi za pomoc při konečné úpravě práce.

OBSAH

1. Úvod	9
1.1. Patofyziologie makulárního edému	11
1.2. Etiologie a klinický obraz	15
1.2.1. Diabetický makulární edém.....	15
1.2.2. Makulární edém při venosní oklusi	17
1.2.3. Cystoidní makulární edém po operaci katarakty	18
1.3. Diagnostika	20
1.3.1. Vyšetřovací metody detekující poruchu HRB.....	20
1.3.2. Vyšetřovací metody měřící tloušťku sítnice.....	21
1.3.3. Vyšetřovací metody hodnotící funkci sítnice	24
1.4. Léčba.....	25
1.4.1. Medikamentosní léčba.....	25
1.4.2. Chirurgická léčba	27
1.4.2.1. Laserová fotokoagulace	27
1.4.2.2. Pars plana vitrektomie.....	28
1.4.2.3. Intravitreální aplikace léčiv.....	31
2. Cíl práce	37
3. Soubor a metodika.....	38
3.1. Soubor pacientů	38
3.1.1. Diabetický makulární edém.....	38
3.1.2. Makulární edém při venosní oklusi	39
3.1.3. Cystoidní makulární edém po operaci katarakty.....	39
3.2. Metodika	40
4. Výsledky.....	43
4.1. Diabetický makulární edém.....	43
4.1.1. Změny NKZO.....	43
4.1.2. Změny makulární tloušťky	45
4.1.3. Počet aplikací IVTA	47
4.1.4. Výskyt nežádoucích účinků.....	47
4.1.5. Kasuistické sdělení	47
4.2. Makulární edém při venosní oklusi	52
4.2.1. Změny NKZO.....	52

4.2.2.	Změny makulární tloušťky	54
4.2.3.	Počet aplikací IVTA	56
4.2.4.	Výskyt nežádoucích účinků.....	56
4.2.5.	Kasuistické sdělení	56
4.3.	Cystoidní makulární edém po operaci katarakty	60
4.3.1.	Změny NKZO.....	60
4.3.2.	Změny makulární tloušťky	62
4.3.3.	Počet aplikací IVTA	64
4.3.4.	Výskyt nežádoucích účinků.....	64
4.3.5.	Kasuistické sdělení	64
4.4.	Porovnání anatomických a funkčních výsledků mezi skupinami.....	68
4.4.1.	Změny NKZO.....	68
4.4.2.	Makulární tloušťka	70
4.4.3.	Počty aplikací IVTA.....	75
4.4.4.	Nežádoucí účinky	75
5.	Diskuse	77
6.	Závěr.....	84
7.	Použitá literatura.....	86

Použité zkratky

AGE	advanced glycation endproducts – produkty pokročilé glykace
bFGF	basic fibroblast growth factor - základní růstový faktor fibroblastů
BRVO	branch retinal vein occlusion – uzávěr větve sítnicové žíly
CME	cystoidní makulární edém
CRVO	central retinal vein occlusion – uzávěr centrální sítnicové žíly
DM	diabetes mellitus
DME	diabetický makulární edém
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DR	diabetická retinopatie
DRCR.net	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network – klinický výzkum diabetické retinopatie
ERG	elektroretinografie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - studie pro včasnou léčbu DR
FAG	fluorescenční angiografie
FAZ	foveální avaskulární zóna
HRB	hemoretinální bariéra
IL-1	interleukin 1
ILM	internal limiting membrane - vnitřní limitující membrána
IVTA	intravitreal triamcinolone acetonide - intravitreální injekce triamcinolon acetonidu
KSME	klinicky signifikantní makulární edém
MCP 1	monocyte chemotactic protein 1 - monocytární chemotaktický protein 1
ME	makulární edém
mRNA	messenger RNA – jednovláknová nukleová kyselina
MT	makulární tloušťka
NKZO	nejlépe korigovaná zraková ostrost
NSAIDs	nonsteroidal antiinflammatory drugs - nesteroidní antiflogistika
NT	nitrooční tlak
OCT	optical coherence tomography - optická koherenční tomografie

PAD	perorální antidiabetika
PDGF	platelet derived growth factor – růstový faktor z trombocytů
PKC	proteinkinaza C
PPV	pars plana vitrektomie
RPE	retinal pigment epitel – pigmentový epitel sítnice
RTA	retinal thickness analyzer - analyzátor tloušťky sítnice
TGF- β	transforming growth factor β - transformující růstový faktor beta
TNF	tumor necrosis factor - tumor nekrotizující faktor
VEGF	vascular endothelial growth factor - vaskulární endoteliální růstový faktor
VPMD	věkem podmíněná makulární degenerace
ZO	zraková ostrost

1. Úvod

Makulární edém (ME) je jednou z nejčastějších a nejzávažnějších patologií sítnice. Vyskytuje se u velké řady sítnicových i celkových onemocnění a je častou příčinou zhoršení zrakové ostrosti. Vzniká nahromaděním tekutiny v sítnicových vrstvách, postihuje centrální krajinu sítnice (makulu) a pokud svým rozsahem zasáhne centrální foveu má za následek snížení centrální zrakové ostrosti s bezprostředním nepříznivým důsledkem na kvalitu pacientova života.

Název ME byl historicky dlouho neznámým pojmem. Ačkoliv se zprávy o poruše visu při normálním nálezu na předním očním segmentu objevovaly již v první polovině 19. století, teprve objev oftalmoskopu (Helmholz 1851) umožnil objektivní vyšetřování sítnice a diagnostiku makulárních změn. Jednou z prvních zpráv, která připomíná dnešní pojem „makulární edém“ byla práce Jaegera v r. 1856 „Retinitis in Glykosuria“, kde autor popisuje změny obdobné dnešní diabetické makulopatii. Většina úvodních prací, které popisují změny v makulární krajině a které jsou v současné době známé pod názvem ME, vycházela z diabetologické etiologie. Později se začala objevovat sdělení, která popisovala obdobné změny v makule i z jiných než diabetických příčin. V roce 1873 publikoval Berlin práci o edému sítnice následkem úrazu („Zur sogennanten Commotio retinae“) a Nuel v roce 1896 jako první použil termín „oedème maculaire“, když popisoval histopatologické vzorky makulární oblasti sítnice pacienta s retinitis pigmentosa.

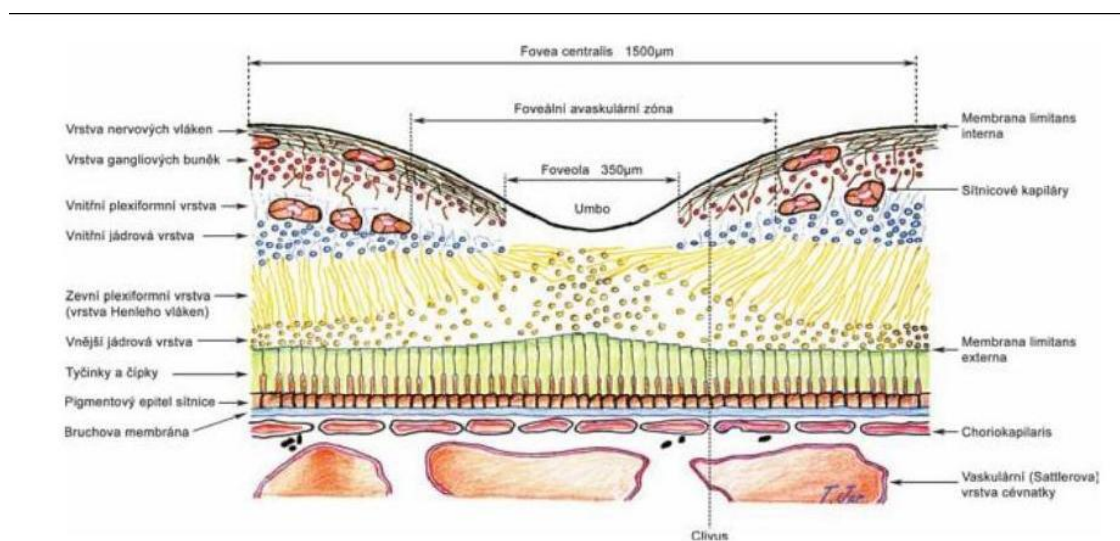
První patofyziologickou hypotézu, která vysvětluje nahromadění tekutiny na zadním polu oka, vyslovil Tartuferi v roce 1882, kdy ji popsal jako otok obalů fotoreceptorů. Na důležitost vyšetření makuly v bezčerveném světle pro detailní pozorování jemných změn upozornil v roce 1918 Alfred Vogt, který později popsal výskyt ME při iridocyclitidě nebo při oklusi sítnicové žíly [134]. Ballantyne jako první v roce 1943 poukázal na roli porušené stěny kapilár při vzniku diabetické makulopatie. S narůstajícím počtem operací šedého zákalu po 2. světové válce byly popsány i komplikace po těchto operacích. K. Hruby v roce 1950 ve své práci jako první upozornil na vznik ME po operaci katarakty. Irvine [63] poté poukázal v práci o vzniku cystoidního ME po operaci katarakty na roli uskřínutého sklivce v operační ráně s následným tahem za makulu. V roce 1966 Gass s Nortonem [45] demonstrovali pomocí fluorescenční angiografie (FAG) nahromadění tekutiny po operaci katarakty v cystických prostorech makuly.

Pokrok v poznacích ohledně ME byl ve druhé polovině minulého století dosažen nejen díky technickému rozvoji vyšetřovacích metod (vývoji optické koherenční tomografie, OCT), ale i díky rozvoji imunohistochemických technik, elektronové mikroskopii a molekulární biologii. K objasnění mechanismu vzniku ME přispěl výzkum hematoretinální bariéry (HRB) Ashtonem a Cunha-Vazem [4, 22]. Autoři studovali vliv histaminu na propustnost sítnicových cév a dospěli k závěru, že na rozdíl od jiných cév v oku i jinde v těle, jsou sítnicové cévy na histamin rezistentní obdobně jako cévy mozkové. Poukázali tak na podobnost HRB s barierou hematoencefalickou. Úloha funkce HRB je předmětem dalšího výzkumu, je však zřejmé, že endotel sítnicových kapilár i retinální pigmentový epitel (RPE) hrají zásadní roli při vzniku ME.

1.1. Patofyziologie makulárního edému

ME je patologickou reakcí sítnice, který vzniká následkem působení širokého spektra podnětů a je nespecifickým projevem různých očních i celkových onemocnění. Příčinou je abnormální propustnost perifoveolárních sítnicových kapilár, v jejímž důsledku dochází k expanzi extracelulárního a/nebo intracelulárního prostoru sítnice v oblasti makuly a k následnému ztluštění sítnicových vrstev. K udržení rovnováhy, bránící nahromadění extracelulární tekutiny a proteinů v sítnici, přispívají svojí interakcí různé faktory: osmotický tlak, hydrostatický tlak, propustnost kapilár a tkáňová compliance [116]. Výsledkem je, že množství kapilární filtrace je adekvátní množství tekutiny odstraněné z extracelulárních retinálních tkání. Proto jsou za fyziologických podmínek intersticiální prostory sítnice udržovány v „suchém“ stavu. Centrální krajina sítnice je přímo předurčena ke vzniku makulárního edému díky své unikátní anatomické stavbě (obr. č. 1).

Obr. č. 1: Topografie foveální oblasti sítnice - převzato z [80]



Makula je charakterizována extrémně vysokou koncentrací buněk, zvýšenou metabolickou aktivitou, vrstvou Henleových vláken, směřujících radiálně periferně od centrální fovey a foveální avaskulární zónou, která tvoří předěl mezi choroidální a retinální cirkulací, čímž je snižována možnost resorpce extracelulární tekutiny. Makulární krajina představuje možný reservoár pro nahromadění extravaskulární

tekutiny také díky tloušťce a volným vazbám vnitřních spojovacích vláken v zevní plexiformní vrstvě [21].

K pochopení patofyziologie vzniku ME je důležité si připomenout několik faktů z anatomie cévního zásobení oka. Na výživě sítnice, která má ze všech tkání lidského těla nejvyšší spotřebu kyslíku na jednotku objemové hmotnosti [111], a k pokrytí jejich vysokých metabolických nároků, se podílejí dva odlišné oběhové systémy: cévní řečiště sítnice a choroidální řečiště. Cévní řečiště sítnice je tvořeno větvemi arteria centralis retinae a zásobuje vnitřní dvě třetiny sítnice. Choroidální řečiště je tvořeno větvemi předních a zadních ciliárních arterií a vyživuje fotoreceptory a RPE. Oba oběhové systémy se svými anatomickými i fyziologickými vlastnostmi zásadně liší. Choroidální řečiště se vyznačuje vysokým krevním průtokem, proměnlivou rychlostí toku krve a možností volného přesunu metabolitů různých velikostí cévní stěnou do okolních tkání. Fenestrováný vysoce permeabilní charakter kapilár cévnatky je udržován působením vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), produkovaného buňkami RPE. Cévní řečiště sítnice se vyznačuje sice nižším, ale stabilnějším krevním průtokem. Vnitřní vrstvy sítnice jsou zásobovány ze tří plexů kapilár vycházejících ze sítnicových cév: plexus ve vrstvě gangliových buněk, povrchový plexus vnitřní jaderné vrstvy a hluboký plexus vnitřní jaderné vrstvy [105]. Při okraji fovey utvářejí všechny tři plexy pomocí anastomóz centrální kapilární prstenec a ponechávají centrální foveolární oblast avaskulární (foveální avaskulární zóna - FAZ). Přítomnost husté cévní sítě při okraji fovey napomáhá za fyziologických podmínek zásobování těl foveolárních fotoreceptorů laterální difúzí, ale za hypoxicko/ischemických a/nebo zánětlivých podmínek může způsobit výrazné prosakování séra v této oblasti. Narušení bariérových funkcí mezi oběma cévními výživnými systémy a sítnicí - narušení HRB - je považován za jeden z nejzávažnějších mechanismů, které vedou k prosakování tekutiny z cévního řečiště do sítnice a k rozvoji ME.

Hlavní úlohou HRB je oddělení krve od okolních tkání sítnice. HRB reguluje přívod proteinů z krevního oběhu do sítnice, udržuje stabilní koncentraci specifických látek a iontů, reguluje intraretinální průnik toxinů krevního oběhu a hormonů, které mohou negativně ovlivnit funkci nervových buněk. Reguluje také intraretinální průnik leukocytů při vzniku zánětu. HRB je tvořena dvěma systémy - vnitřním a zevním a zajišťuje tak stabilní mikroprostředí sítnice.

Vnitřní HRB je tvořena především endotelem sítnicových cév. Cévní endotel představuje jedna vrstva buněk, která vystylá povrch intimy krevních cév. Mezi membránami endotelových buněk retinálních kapilár se nacházejí četná pevná spojení (tight junctions, zonulae occludentes), která jsou velmi stabilní a jsou podobná pevným spojením mozkových cév, které tvoří hematoencefalickou bariéru v mozku. Tato pevná spojení zabraňují přestupu makromolekul z cévního lumen do intersticia sítnice i naopak z extracelulárního prostoru sítnice či sklivce do cévního lumen.

Sítnicové cévy v makule jsou obklopeny koncovými výběžky Müllerových buněk glie, které regulují bariérové vlastnosti endotelových buněk. Buňky glie mohou uvolňovat faktory, které buď zesilují (neurotrofní faktor) nebo oslabují (TGF- β , bFGF, TNF) pevnost bariéry cévních endotelií. Jednou z nejdůležitějších molekul, které regulují bariérové vlastnosti endotelových buněk je VEGF. VEGF je schopen zvýšit cévní propustnost 50 000krát silněji než histamin [116]. VEGF je uvolňován do sítnice, kde má odlišné funkce v zevní a vnitřní HRB. Vnitřní HRB je vystavena působení VEGF pouze za hypoxických podmínek, kdy Müllerovy buňky zvyšují sekreci VEGF. Tento VEGF odvozený z Müllerových buněk může za hypoxicko/ischemických podmínek přispívat k patologické permeabilitě vnitřní HRB.

Zevní HRB tvoří RPE, Bruchova membrána a choriokapilaris. Ve srovnání s kapilárami sítnicových cév jsou choroidální cévy více propustné, jejich endotelie obsahují četné fenestrace a jejich bariérová úloha je tak jenom minimální. Bruchova membrána slouží jako bariéra volné difúze jen pro velké molekuly. Základní bariéru pro látky pocházející z cévnatky tvoří RPE, v jehož buňkách se nacházejí četné zonulae occludentes, podobně jako je tomu mezi endoteliemi retinálních kapilár. V zevní části HRB normální zdravé sítnice je VEGF produkován buňkami RPE a je uvolňován zejména jejich bazální stranou tak, aby udržoval fenestrováný a vysoce permeabilní charakter endotelií vaskulatury cévnatky.

S poruchou HRB - ať vnitřní či vnější - je přímo spojen vznik extracelulárního edému. Zvětšený objem tkáně je způsoben narůstáním extracelulárního sítnicového prostoru. Pro tento typ edému je platný Starlingův zákon, upravující pohyb tekutiny přes různé bariéry. Progrese ME po zhroucení HRB je přímo závislá na rozdílu hydrostatického a osmotického tlaku. Celý proces je spouštěn atakou např. hypoxie/ ischemie či zánětu a situace může být dále zhoršována chronickými stavy, které způsobí celkové oslabení či poškození HRB, jako je diabetes mellitus, hypertenze či další vaskulární onemocnění nebo aktivní uveitida. Po narušení HRB prosakují do intersticia sítnice sérové proteiny,

kteře svým osmotickým tlakem nasávají k sobě tekutinu a způsobují tak vznik extracelulárního edému. Zhroucení HRB lze prokázat prosakováním fluoresceinu při flouroangiografickém vyšetřeni. Narušení HRB je zprostředkováno zánětlivými mediátory, jakými jsou prostaglandiny, cytokiny a VEGF. Za jejich zdroje jsou pokládány leukocyty adheřující na endotel cévy, buňky mikroglie, Müllerovy buňky a RPE. Další šířeni proteinů a tekutiny nahromaděných v intersticiu sítnice a podmiňující extracelulární edém je omezeno dvěma bariérami, které vykazují výraznou rezistenci proti pohybu tekutiny: vnitřní a zevní plexiformní vrstvou sítnice. Průnik sérových proteinů a tekutiny může nastat na třech úrovních sítnicové tloušťky s různým následkem: 1. pronikne-li sérum z kapilárního plexu na úrovni gangliových buněk, mohou být proteiny i tekutina snadno rozptýleny do sklivce přes vnitřní limitující membránu (ILM) a ve vrstvě gangliových buněk není pozorována tvorba cystických formací. Podle nových studií [21, 110] nemá ILM signifikantní vliv na pohyb tekutin. To mimo jiné znamená, že chirurgické odstranění ILM pohyb tekutin neovlivňuje. 2. pokud pronikne sérum v cévních plexech vnitřní jaderné vrstvy bipolárních buněk, zůstává edém omezen na tuto vrstvu a působí zde cystické změny. To je příklad cystoidního makulárního edému (CME) u Irvinova-Gassova syndromu. 3. dojde-li k průniku séra na úrovni RPE, prostupuje pak sérum do zevních vrstev sítnice a vytváře cystické změny ve vrstvě Henleových vláken (tj. v zevní plexiformní vrstvě - ve vrstvě nervových vláken vnitřního úseku čípků). To je příklad např. chronického CME při pigmentové degeneraci sítnice.

Intracelulární edém sítnice vzniká při neporušené HRB a je dán otokem buněk glie - především Müllerových buněk. Sítnicové buňky nabývají na objemu poruchou distribuce iontů, v jejímž důsledku se excesivně nahromadí sodíkové ionty Na⁺ uvnitř buňky, spojenou se zvýšeným vychytáváním glutamátu. Tento edém je znám jako edém cytotoxický a bývá vyvolán právě hromaděním neurotransmiterů (glutamátu), kyseliny mléčné nebo může být přímým důsledkem ischemie, traumatického či toxického postižení [21]. Např. dominantně dědičný CME je považován za následek primární poruchy Müllerových buněk, kdy byly nelezeny degenerující Müllerovy buňky a porušená bazální membrána v okolí téměř intaktního endotelu cév sítnice.

1.2. Etiologie a klinický obraz

ME může vést k závažné, klinicky významné poruše zrakových funkcí a projevuje se bezbolestným, jednostranným snížením zrakové ostrosti. Může se - v závislosti na etiologii - vyskytnout i oboustranně. Pacienti mohou být bez potíží, pokud ME nezasahuje přímo centrum makuly. Většina pacientů má potíže při čtení, centrální skotom, při přítomnosti subretinální tekutiny a separaci fotoreceptorů má i metamorfopsie a mikropsii.

V makulární krajině oftalmoskopicky detekujeme radiálně orientované cystické prostory obsahující čirou tekutinu. Tyto jsou charakterizovány změnou reflexu světla se snížením centrálního reflexu a tenkými, vysoce reflexními okraji [131].

Nejčastěji se s ME setkáváme u diabetických pacientů, ale ME se vyskytuje i u celé řady dalších onemocnění - tab. č. 1.

Tab. č. 1 - Výskyt ME

Diabetes mellitus	Vitreomakulární trakční syndrom	Stavy po operaci sítnice
Venosní okluse sítnice	Radiační retinopathie	Autosomálně dominantní CME
Irvinův-Gassův syndrom	Parafoveolární teleangiectae	Po léčích - Latanaprost, Epinefrin
VPMD	Uveitis	Choroidální tumory
Retinitis pigmentosa	Morbus Coats	Arteriální hypertenze
Epiretinální membrány	Morbus von Hippel-Lindau	Morbus Crohn

Ve své disertační práci jsem se detailněji zabývala třemi nejčastějšími typy makulárních edémů: diabetickým makulárním edémem (DME), ME při venosním uzávěru a CME po operaci katarakty (Irvinův-Gassův syndrom).

1.2.1. Diabetický makulární edém

Patogeneze DME je na rozdíl od jiných typů ME mnohem složitější a multifaktoriální. DME se může vyvinout v jakémkoliv stadiu diabetické retinopatie.

Obecně platí, že výskyt DME souvisí s délkou trvání diabetu mellitu (DM) a stupněm postižení DR. Výskyt DME při 10ti letém trvání diabetu je 20,1% u pacientů s DM I. typu, 13,9% u diabetiků II. typu na PAD a 25,4% u pacientů s DM II. typu léčených inzulinem [79]. U neproliferativní DR je uváděn výskyt DME v 38%, zatímco u proliferativní DR se DME vyskytuje až v 71%. Podle biomikroskopického vyšetření dělíme DME na fokální, difusní a cystoidní. DME vzniká následkem zhroucení HRB, což způsobí nahromadění tekutiny a sérových makromolekul v intercelulárním prostoru. Kvantitativní hodnocení funkce HRB pomocí fluorofotometrie sklivce prokázala poruchu HRB dříve, než jsou na sítnici klinicky viditelné kapilární uzávěry a mikroaneurysmata [23]. Zhroucení HRB lze prokázat prosakováním fluoresceinu při FAG. Vznik DME je často potencován neodloučenou zadní hyaloidní membránou i bez zjevné trakce. Je známo, že u pacientů s odloučenou zadní hyaloidní membránou se DME vyskytuje zřetelně méně často [93].

Fokální DME je ohraničen na lokalizované oblasti ztlustělé sítnice vyvolané únikem tekutiny z vaskulárních abnormalit, doprovázené výskytem tvrdých exsudátů.

Difusní DME je způsoben generalizovaným průnikem tekutiny z dilatovaných sítnicových kapilár na celém zadním polu sítnice a je obvykle pozorován symetricky na obou očích. Obvykle je DME definován jako retinální ztlustění či přítomnost tvrdých exsudátů v dosahu 1 papilárního průměru (1500 mikronů) od centra makuly.

Výzkumná skupina pro léčbu diabetické retinopatie (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - ETDRS) definovala klinicky signifikantní makulární edém (KSME) pro zdůraznění makulárního edému, který bezprostředně ohrožuje foveu a centrální zrakovou ostrost. KSME představuje základní prahovou úroveň k zahájení léčby DME laserkoagulací. KSME je přítomen, je-li splněno alespoň jedno ze tří následujících kritérií: - ztlustění sítnice v rozsahu 500 μm od centra makuly, - tvrdé exsudáty v rozsahu 500 μm od centra makuly, které jsou doprovázeny ztlustěním přilehlé sítnice nebo - oblast sítnicového ztlustění v rozsahu nejméně jedné plochy terče zrakového nervu v jakékoli lokalizaci vzdálené od centra makuly jeden průměr terče zrakového nervu [34].

Patofyziologie diabetické retinopatie (DR) a makulopatie je studována mnoho desítek let, přesto zůstává přesný biochemický a molekulární mechanismus jejich vzniku stále nejasný. Důležitým patologickým jevem je ztráta pericytů v sítnicových kapilárách vedoucí k jejich zvýšené permeabilitě [39]. Ačkoli se etiopatogeneticky DM I. typu a DM II. typu zřetelně liší, mají společný faktor, který je zodpovědný za

vznik a rozvoj DR a DME. Tímto společným patologickým agens je kolísání hladiny cukru, především hyperglykémie [10,21,121]. Dalším rizikovým faktorem, který se podílí na vzniku DR a DME je systémová hypertenze a hyperlipidémie. Hyperglykémii provází oxidační stres, jehož následkem je nerovnováha mezi volnými radikály a buněčným antioxidačním obranným mechanismem. Aktivuje se proteinkináza C (PKC) a vznikají pokročilé, konečné produkty neenzymatické glykace (advanced glycation end-products - AGE) [14]. Nadměrné hromadění AGE přispívá k mikrovaskulárním změnám sítnicových cév, mění jejich rigiditu a poškozují pojivovou tkáň. In vitro byla prokázána jejich toxicita na pericyty i mitogenní působení na endotelové buňky. Tento proces pak má za následek hypoxii, ischemii, zánět a alteraci vitreomakulárního rozhraní. Zánět stimuluje zvýšenou produkci VEGF, endoteliální dysfunkci, leukocytární adhezi a produkci PKC. PKC významně ovlivňuje cévní permeabilitu, krevní průtok a angiogenezi. Leukocytární adheze zvyšuje zánětlivou odpověď tkání. Adheze leukocytů na cévní stěnu je stimulem k sekreci monocytárního chemotaktického proteinu 1 (MCP 1), který napomáhá leukocytárnímu transportu přes cévní stěnu do tkání. V tkáních pak leukocyty secernují celou řadu zánětlivých mediátorů včetně interleukinu 1 (IL-1), TNF alfa a VEGF. U pacientů s DME byla prokázána vyšší hladina VEGF ve sklivci [1]. Přítomnost zánětlivých mediátorů dále stimuluje produkci z těchto molekul a vede k rozšíření zánětlivé odpovědi [14]. V současné době je diabetická makulopatie považována za stav podobný nízkému stupni zánětu [119]. Lepší pochopení patofyziologie DME a odhalení rozhodující role zánětlivé kaskády v jeho patogenezi přispělo k zavedení kortikosteroidů do léčby tohoto onemocnění.

1.2.2. Makulární edém při venosní okluzi

Uzávěr centrální sítnicové žíly nebo uzavěr větve sítnicové žíly je příčinou ME obvykle cystoidního charakteru. Cirkulační porucha v důsledku okluse sítnicové žíly nebo její větve se projevuje zvýšenou transsudací intravaskulární tekutiny do extravasálního prostoru sítnice. Prosakování je způsobeno porušením cévní stěny v důsledku přeneseného tlaku na perifoveolární kapiláry a turbulencí krevního toku. Hlavním a rozhodujícím faktorem v rozvoji ME u pacientů s okluzí sítnicové žíly je ischemie. Sítnicová ischemie vede nejen k otevření vnitřní HRB s následným vznikem extracelulárního edému, ale i k poruše transmembránového transportu, zodpovědného

za vznik intracelulárního edému. Za fyziologických podmínek je sítnice dehydratována prostřednictvím buněk glie (vnitřní sítnice) a buněk RPE (zevní sítnice a subretinální prostor). Buňky glie i buňky RPE transportují vodu pomocí speciálních kanálů - aquaporinů, transport iontů je uskutečňován přes hlavní membránové kanály. Bylo prokázáno, že za podmínek sítnicové ischemie nastávají změny v expresi genů pro aquaporiny i iontové kanály [111]. U okluse sítnicové vény dochází za místem uzávěru ke zvýšení hydrostatického tlaku, v jehož důsledku se zhoršuje integrita endotelových buněk. To má za následek zhroucení vnitřní HRB a následně vzniká sekundární zánět se zvýšením sekrece VEGF, interleukinu-6, TNF a celé řady prostaglandinů. V experimentech byl krysám s laserem indukovanou kmenovou okluzí sítnicové vény aplikován triamcinolon intravitálně. Pomocí molekulárně-genetických technik pak bylo prokázáno, že po aplikaci triamcinolonu se zvýší exprese iontových kanálů a tím se zrychlí resorpce ME [15,106].

1.2.3. Cystoidní makulární edém po operaci katarakty

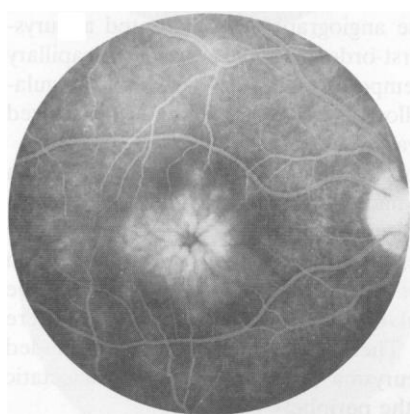
CME po operaci katarakty byl prvně popsán Irvinem [63] a později propracován Gasseem [45] v 50-60tých letech minulého století. Rozvoj nových, moderních, chirurgických technik zaváděných od té doby v operativě katarakty snižuje výskyt pooperačního CME. Technika operace katarakty malým řezem s minimální traumatizací nitroočních tkání a implantací nejlépe měkké nitrooční čočky do pouzdra je standardem zajišťujícím rychlou zrakovou rehabilitaci, přesto problém, známý pod pojmem Irvinův - Gassův syndrom přetrvává dodnes. CME je obvykle diagnostikován za 3 - 12 týdnů po operaci šedého zákalu. Jen výjimečně se objeví dříve - v prvních dvou týdnech po operaci. Incidence se pohybuje mezi 0,1 - 2,35% [21]. Hope-Ross [59] uvádí incidenci 2,5-18%. Incidence je vyšší (až 20%), při operačních komplikacích s roztržením zadního pouzdra čočky, ztrátě sklivce či vzniku pooperačního dráždění [21]. Mezi další rizikové faktory patří modré duhovky, DM, ischemické srdeční onemocnění [59], uveitis, přítomnost epiretinální membrány, systémová hypertenze, Latanoprost a stav po žilní okluzi [21].

CME po operaci katarakty na jednom oku zvyšuje riziko výskytu CME po operaci druhého oka až na 50% [59].

Mechanismus vzniku CME po operaci katarakty je vysvětlován operačním traumatem. Vlivem chirurgické manipulace během operačního zákroku v přední oční komoře

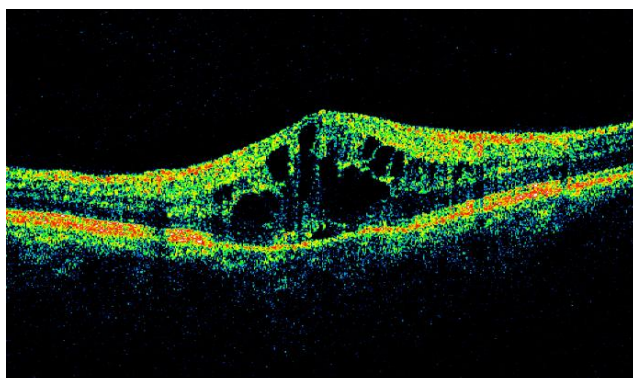
dochází v buňkách tkání duhovky, ciliárního tělesa a epiteliálních buňkách čočky k syntéze prostaglandinů a jejich uvolňování do komorové tekutiny, kde následně naruší přední hemato - okulární bariéru (bariéra mezi komorovou tekutinou a krví). To má za následek uvolnění a difúzi prostaglandinů, cytokinů a dalších mediátorů zánětu do sklivcového prostoru. Tyto mediátory mají schopnost alterovat vnitřní i vnější hemato-retinální bariéru. Po narušení HRB prosakují do intersticia sítnice sérové proteiny, které svým osmotickým tlakem nasávají k sobě tekutinu a způsobují tak extracelulární edém. Při vyšetření FAG je CME charakterizován zvolna narůstající akumulací fluoresceinu v sítnici. Zvláště charakteristická je petaloidní formace prosakování barviva (obr. č. 2).

Obr. č. 2: FAG u CME - převzato z [44]



Při vyšetření OCT se CME manifestuje ztluštěním a snížením reflektivity vrstev neuroretiny, v níž jsou přítomny cystoidními prostory minimální reflektivity (obr. č. 3). Podle místa lokalizace edému v různých vrstvách sítnice je ovlivněna v různé míře zraková ostrost postižených pacientů. Někteří mají edém převážně ve vnitřních vrstvách sítnice, s malým postižením fotoreceptorových vláken a poměrně malou poruchou zrakové ostrosti. Jiní mají edém lokalizovaný v zevních vrstvách sítnice, kdy na OCT nerozeznáme hranici mezi vnitřními a zevními segmenty fotoreceptorů a i při malém edému v této lokalizaci dochází k větší poruše zrakové ostrosti [30,56].

Obr. č. 3: Cystoidní makulární edém na OCT snímku



Spontánní resorpci CME po operaci katarakty s následnou úpravou zrakových funkcí pozorujeme až u 80% pacientů v průběhu 3 - 12 měsíců.

1.3. Diagnostika

Základní a tradiční vyšetřovací metodou v diagnostice ME je biomikroskopické vyšetření na šterbinové lampě s použitím kontaktní Goldmannovy čočky (přímá biomikroskopie) či nekontaktních 90 - dpt či 70 - dpt čoček (nepřímá biomikroskopie). Použití úzkého paprsku světla šterbinové lampy nám umožňuje detekovat cystoidní prostory ztlustělé sítnice. Mezi tradiční vyšetřovací metody, které se používají v diagnostice ME patří i barevná stereo-fundusfotografie.

Klinický obraz ME lze potvrdit pomocí širokého spektra vyšetřovacích metod, které rozdělujeme do tří kategorií podle toho, zda objasňují vyvolávající příčinu makulárního edému - poruchu HRB, zda detekují vliv ME na tloušťku sítnice, či zda sledují vliv ME na zrakové funkce.

1.3.1. Vyšetřovací metody detekující poruchu HRB

Porušenou HRB lze po kvalitativní stránce určit pomocí fluorescenční angiografie, po kvantitativní stránce prostřednictvím fluorofotometrie sklivce [131].

Klinicky nejrozšířenější a standartní vyšetřovací technikou je FAG očního pozadí, která umožňuje sledovat retinální a choroidální cirkulaci. FAG je založena na principu fluorescence a poskytuje dynamické informace o stavu HRB. Míra průsaku fluoresceinu závisí na dysfunkci endotelových buněk sítnicových cév. Vlastní FAG spočívá v rychlé i. v. injekci 5 ml roztoku 10% sodné soli fluoresceinu do kubitální žíly

a obraz sítnice je snímán funduskamerou s filtrem propouštějícím jen emitované světelné záření. Hodnotí se dynamika fluoresceinu v čase. Fluorescein absorbuje modré spektrum světla 465 - 490 nm a excitovaný fluorescein emituje paprsky blízké zelenému spektru 520 - 530 nm. 75% - 85% fluoresceinu se váže na proteiny krevního séra a krvinky a neodpovídá na excitační světlo, zbytek je volný a jeho záření pozorujeme jako fluorescenci [107]. Fluorescein se dostává do cévního řečiště sítnice centrální sítnicovou tepnou, barvivo prochází kapilárami a je odváděno zpět venózním systémem. Vnitřní i zevní hematoretinální bariéra jsou pro fluorescein neprostupné, fyziologicky prostupuje barvivo pouze fenestracemi stěny cév choriocapillaris, proudí do prostoru pod RPE, který ale jeho fluorescenci blokuje. Na rozdíl od cévnatky nemá sítnicové kapilární řečiště póry, takže není možný průnik fluoresceinu do sítnice za normálních podmínek. Abnormální angiografické nálezy se projeví hyperfluorescencí, hypofluorescencí nebo blokádou fluorescence.

Fluorofotometrie sklivce je technika kvantitativního stanovení průsaku fluoresceinu pomocí fluorofotometru na štěrbinové lampě. Jde o výzkumnou metodu, která není dosud do běžné rutinní praxe zavedena.

1.3.2. Vyšetřovací metody měřící tloušťku sítnice

K objektivnímu hodnocení tloušťky sítnice se nejčastěji používají dvě neinvazivní vyšetřovací techniky – OCT a analyzátor tloušťky sítnice.

Ve své práci jsem jako hlavní vyšetřovací metodu kvantifikace makulárního edému použila OCT, z toho důvodu ji věnuji v následujících řádcích větší pozornost.

OCT je neinvazivní, nekontaktní, diagnostická metoda, která zobrazuje biologické tkáně in vivo v jejich příčném průřezu, obdobně jako ultrazvukové vyšetření. Namísto akustické reflektivity ale využívá reflektivity optické. První práce o OCT byly publikovány v roce 1991 a první „in vivo“ OCT snímky zobrazující sítnicové struktury byly publikovány v r. 1993 [37].

Princip OCT je založen na zákonech odrazu a interference světla a byl vyvinut výzkumnou skupinou lékařů pod vedením profesora C. A. Puliafita ve spolupráci se skupinou fyziků a matematiků vedenou profesorem J. Fujimotem v Bostonu, USA. Zdrojem infračerveného záření vlnové délky 850 nm (OCT I, II), 820 nm (OCT III) a 800 nm (Ultra High Resolution OCT) je superluminescentní dioda. Přístroj se skládá ze štěrbinové lampy, zdroje světla, senzoru odraženého záření a interferometru nebo

spektrometru, který měří časové rozdíly v odrazu paprsku od struktur sítnice a od referenčního zrcadla. Ve zvolené délce vyšetřovací linie se od jednotlivých, pod sebou ležících struktur sítnice odráží 100 (OCT I a II) či 512 (OCT III) paprsků [97]. U starších přístrojů (OCT I a II) probíhala analýza v časové doméně, kdy byl postupně hodnocen a porovnáván každý jednotlivý odražený signál a vyšetření bylo časově náročnější. V současné době používáme přístroje 3. generace založené na principu spektrálních domén (Cirrus HD - OCT - obr. č. 4), kdy probíhá analýza celého spektra odražených signálů najednou, vyšetření je velmi rychlé, dokonale zobrazuje tkáň a má vysokou rozlišovací schopnost - 5 μm .

Porovnání technických parametrů přístrojů uvádí tab. č. 2.



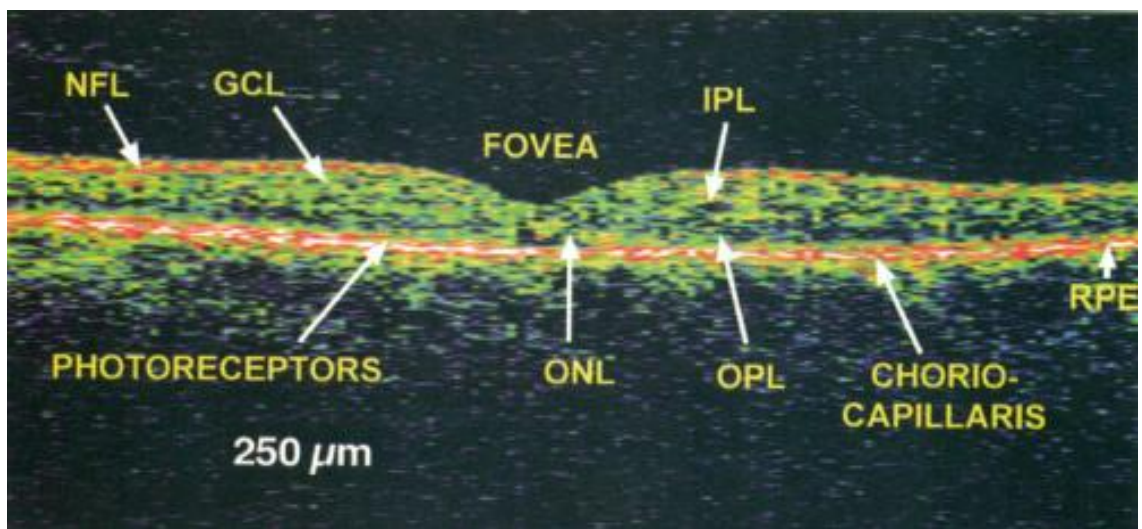
Obr. č. 4: Cirrus HD - OCT - převzato z [13].

Tab. č. 2 - Porovnání technických parametrů přístrojů OCT

	Rok zavedení	Skenovací linie	Počet scanů /s	Rozlišení
OCT	1995	100 A-scanů á 500 bodů	100	20 μm
OCT 2	2000	100 A-scanů á 500 bodů	100	20 μm
OCT 3 (Stratus)	2002	512 A-scanů á 1024 bodů	500	10 μm
HD-OCT (Cirrus)	2007	4096 A-scanů á 1024 bodů	27 000	5 μm

Každá vyšetřovaná vrstva tkáňe má odlišné optické vlastnosti, záleží také na uspořádání jednotlivých elementů vrstvy. Obecně vertikální uspořádání (fotoreceptory) je méně reflexivní, naopak horizontální uspořádání (RPE) je více odrazivé, tedy

vykazuje vyšší reflexivitu. Optická reflexivita jednotlivých struktur tkáně je počítačově zpracována s přiřazením falešné barevné škály, kdy tkáň s vyšší reflexivitou má barvu červenou až bílou (odpovídá intenzitě signálu -50dB) a tkáň s nižší reflexivitou má barvu modrou až černou (odpovídá intenzitě signálu -95dB). Mezi těmito póly pak leží struktury zobrazované žlutozeleně. Reflexivitu normálních sítnicových vrstev můžeme rozdělit na vysokou (nervová vlákna, pigmentový epitel), střední (plexiformní a nukleární vrstvy) a nízkou (fotoreceptory). Na fyziologickém retinogramu je v centru makuly foveální deprese, rozlišíme jednotlivé vrstvy sítnice, linii RPE a zevních segmentů fotoreceptorů a vnitřní část cévnatky (obr. č. 5).



Obr. č. 5: Normální OCT nález makuly: NFL - vrstva nervových vláken, GCL - gangliové buňky, IPL - vnitřní plexiformní vrstva, ONL - zevní nukleární vrstva, OPL - zevní plexiformní vrstva. Převzato z [13].

Na patologické stavy nahlížíme komplexně, tomogram hodnotíme kvalitativně a kvantitativně. Při kvalitativní analýze se zaměřujeme na morfologické změny a změny reflexivity. V morfologických změnách hodnotíme deformace křivky sítnice, změny kontinuity jednotlivých vrstev sítnice a sítnicového povrchu, cystoidní změny a edematická prosáknutí zvláště zevních vrstev sítnice a morfologické změny RPE. Důležitým kvalitativním parametrem OCT vyšetření je míra odrazu světla - reflexivita. Změny reflexivity - její pokles či zvýšení, případně výskyt „stínů“ za vysoce reflexními vrstvami - jsou průvodním jevem různých patologií. Při přítomnosti serózní tekutiny ve vrstvě neuroretiny je snížena její reflexivita se zvětšenou tloušťkou a vymizením foveální deprese. Při kvantitativním hodnocení tomogramu využíváme možnost měření

tloušťky a objemu sítnice a jejích vrstev, distanční měření rozměrů patologických ložisek, možnost konstrukce topografických map a exaktní hodnocení dynamiky změn. *Analyzátor tloušťky sítnice (RTA)* poskytuje topografii sítnice a přímé měření tloušťky sítnice. U RTA se používá princip počítačového laserového biomikroskopu, kde světelným zdrojem je He-Ne laser o vlnové délce 543,3 nm a energii 0,180 mW. Vyšetření se provádí v arteficiální mydriase a pro dosažení co nejpřesnějších výsledků je nutno do přístroje zadat údaje o refrakci a keratometrii vyšetřovaného oka [97]. Z četných řezů sítnice je pak rekonstruován trojrozměrný obraz retiny. Hlavní výhodou RTA je možnost skenovat v krátkém čase relativně rozsáhlou oblast sítnice [131].

1.3.3. Vyšetřovací metody hodnotící funkci sítnice

Testy určující makulární funkce jsou využívány k hodnocení jak efektu léčby makulárního edému, tak ke sledování jeho vývoje v čase. Nejčastěji je funkce makuly hodnocena vyšetřováním zrakové ostrosti. Mezi další metody patří vyšetření kontrastové citlivosti, elektroretinografické vyšetření a mikroperimetrie.

Porucha citlivosti na kontrast je častou příčinou potíží pacientů s pseudofakickým CME i při dobrém visu [110].

Elektroretinografie (ERG) zaznamenává elektrickou odpověď sítnice vyvolanou světlem. U pacientů s makulárním edémem má význam provádět jak fokální foveální ERG, tak multifokální ERG vyšetření. Fokální foveální ERG poskytuje objektivní informace o přítomnosti nebo absenci organického poškození makuly a vzniká jako odpověď foveálních čípků na krátký záblesk světla zaměřený na foveu [90]. U pacientů s KSME je ve srovnání se zdravými jedinci významně prodloužen průměrný implicitní čas (doba od počátku stimulu k vrcholu b-vlny). Obecně platí, že se fokální ERG mění v závislosti na tíži a stádiu makulárního edému [90]. Multifokální ERG reflektuje nejen odpovědi čípků, ale i vnitřních sítnicových vrstev včetně Müllerových a bipolárních buněk [135].

Mikroperimetrie je metoda, která poskytuje v jednom vyšetření přesný korelát funkčního a anatomického postižení. Součástí přístroje je digitální nemydriatická fundus kamera, která umožňuje zobrazení očního pozadí infračerveným světlem živě v průběhu perimetrie a po ukončení vyšetření je vyhodnocena 45st. fotografie. Trackingový systém eliminuje nepřesnosti způsobené ztrátou fixace. Systém monitoruje polohu oka a v případě jeho pohybu posune vyšetřovaný bod zorného pole příslušným směrem. Tím se

dosáhne při kontrolních vyšetřeních vždy vyšetření citlivosti stejných bodů sítnice. Mikroperimetrie je tak přínosným vyšetřením nejen při hodnocení progresu makulárního edému, ale i při sledování efektivity léčby. Nevýhodou tohoto vyšetření je, že výsledek může být ovlivněn i diskretními změnami ve zrakové dráze neboť perimetrií není vyšetřována jen makulární oblast, ale zraková dráha jako celek.

1.4. Léčba

Léčba ME závisí na jeho etiologii. U očí, kde příčinou ME je celkové onemocnění (DM, hypertensní nemoc) či uveitida, je předpokladem úspěšné léčby ME kompenzace celkového onemocnění resp. jeho systémová léčba. Dokonce bylo popsáno více případů, kdy resorpce ME nastala dobrou kompenzací základního onemocnění bez další zvláštní oční léčby [21].

1.4.1. Medikamentosní léčba

V terapii zejména chronického a déle než 6 měsíců přetrvávajícího ME je optimální postupný terapeutický přístup. Je nutno mít vždy na paměti možné vedlejší účinky různých efektivních, ale potenciálně toxických farmaceutických přípravků.

Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) - účinnost NSAIDs je založena na potlačení enzymu cyklooxygenasy, což brání tvorbě (produkci) prostaglandinů, degradačního produktu kyseliny arachidonové v oku. Lokální NSAIDs se stala základem pro léčbu zánětlivého CME. K dispozici máme např. indomethacine 1%, ketorolac tromethamin 0.5% a diclofenac 1%. Klinická účinnost lokálních NSAIDs potvrzuje své opodstatnění v podávání jak k léčbě, tak k prevenci CME [21].

U pseudofakického CME je kombinace lokálně aplikovaného ketorolacu s prednisolonem účinnější než monoterapie každým z uvedených léčiv samostatně, neboť jejich synergické působení vede k rychlejšímu vstřebání symptomatického CME [57].

Inhibitory karboanhydrasy - byly do klinického užití zavedeny před více než dvaceti lety. Mechanismus jejich účinku spočívá ve změně polarity systémů iontového transportu v pigmentovém epitelu sítnice a následném zvýšení transportu tekutiny ze subretinálního prostoru přes RPE do cévnatky. Inhibitory karboanhydrázy mají také přímý vliv na funkci buněk sítnice i RPE tím, že indukují acidifikaci subretinálního

prostoru, snižují klidový potenciál a zvyšují adhezivitu sítnice k cévnatce [110]. Celkově je podáván acetazolamid (Diluran), lokálně jeho derivát dorsolamid (Trusopt). *Kortikoidy* jsou v oftalmologii používány od poloviny minulého století v celkové i lokální aplikaci. Gordon v roce 1956 jako první publikoval práci, v níž použil prednison a prednisolon v léčbě různých očních onemocnění, od episkleritidy až po sympatickou oftalmii. Mimo jiné léčil celkovým podáním hydrocortisonu pacienta s centrální serosní chorioretinopatií [50]. V posledních letech - od přelomu století - prožívají kortikoidy v oftalmologii renesanci. Ve snaze vyhnout se nežádoucím účinkům celkového podání jsou vyvíjeny účinné, lokální, oční steroidy včetně různých způsobů jejich aplikace. Kortikoidy mají různou úroveň účinnosti v závislosti na jejich chemickém složení. Všechny vycházejí ze struktury sterolu, ale liší se silou účinku a biologickým poločasem. Novější, synteticky vyráběné sloučeniny (triamcinolon, dexamethazon, flucinolon) vykazují až 25-ti násobné zvýšení aktivity ve srovnání s kortisonem [21]. Kortikosteroidy inhibují zánětlivou reakci i angiogenezi, mají antiedematosní, imunosupresivní a antiproliferativní účinek. Prostupují přes buněčnou membránu a v cytoplasmě se váží na specifické receptory. Komplex kortikosteroid-receptor se dostává do jádra buňky, kde se váže na DNA (chromatin), podněcuje transkripci mRNA a následnou syntézu proteinů inhibičních enzymů, které odpovídají za protizánětlivý účinek. Kortikoidy inhibují, stejně jako NSAIDs, tvorbu prostaglandinů. To se ale v případě kortikoidů děje na vyšší úrovni biochemické kaskády, blokádu enzymu fosfolipázy A₂, který katalyzuje přeměnu membránových lipidů na kyselinu arachidonovou. Kortikoidy tak inhibují syntézu jak prostaglandinů, tak i leukotrienů. Kromě této inhibice se na protizánětlivém účinku kortikoidů podílí i blokáda leukocytární adheze na cévní stěně. Imunosupresivní účinek kortikoidů spočívá v inhibici protilátkové imunologické reakce časného typu (potlačení chemotaxe lymfocytů a monocytů). V pozdější fázi zánětu nastává vlivem kortikoidů inhibice mitotické aktivity keratinocytů, fibroblastů i buněk tukové tkáně. Ve fibroblastech je inhibována syntéza kolagenu a mukopolysacharidů, čímž se vysvětluje účinek antiproliferativní. Steroidy snižují produkci VEGF [35, 94] a stabilizací endoteliálních vazeb přispívají ke stabilizaci HRB [21,36]. Tím je vysvětlována jejich antiangiogenní aktivita a antiedematosní účinek. V léčbě ME jsou kortikoidy užívány v různém podání - lokálně, v subtenonské injekci, intravitreální injekci nebo ve formě implantátu, který léčivo ve sklivci pomalu uvolňuje.

1.4.2. Chirurgická léčba

Chirurgickou léčbu lze rozdělit na laserovou fotokoagulaci sítnice, pars plana vitrektomii (PPV) a intravitreální aplikaci léčiv.

1.4.2.1. Laserová fotokoagulace

Laserová fotokoagulace sítnice byla do klinické praxe zavedena v 60tých letech minulého století a dodnes zůstává standardní léčbou mnoha sítnicových onemocnění včetně proliferativní diabetické retinopatie, DME, vaskulárních okluzí, centrální serosní chorioretinopatie a jiných onemocnění.

Mnohé klinické studie demonstrovaly pozitivní efekt laserové fotokoagulace v léčbě DME. Výsledky ETDRS studie ukázaly ve dvouletém sledování zlepšení ZO v 16%, nezměněnou ZO v 77% a zhoršení ZO v 7% ve skupině laserem léčených očí s DME oproti zlepšení ZO v 11%, nezměněnou ZO v 73% a zhoršení ZO v 16% ve skupině očí neléčených. Ve tříletém sledování byla ztráta ZO o více než 15 písmen u 12% laserem léčených očí oproti 24% ve skupině očí neléčených. Jen 3% pacientů s DME mělo po fokální laserkoagulaci zlepšení zrakové ostrosti o 3 a více řádků [34].

Principem působení laserové léčby je absorpce intenzivního světelného záření pigmentovými buňkami a přeměna světelné energie v tepelnou. Teplo pak koaguluje cílové buňky a okolní tkáň.

Indikací k zahájení laserové léčby je KSME [34]. Mezi dvě základní možnosti ošetření makuly laserem patří fokální a mřížková fotokoagulace. Při fokálním laserovém ošetření makuly aplikujeme laserové body cíleně do oblasti fokálního edému a prosakujících mikroaneurysmat dle angiogramu získaného při předchozím FAG vyšetření. Mřížkovou (nebo-li grid) fotokoagulaci volíme u difusního edému a ošetřujeme jí celou oblast prosakování. Při laserovém ošetření makuly je nutné dodržovat správné zásady této léčby: nepřibližovat laserový bod k centru makuly na vzdálenost menší než 500 μm od centra fovey, velikost koagulační stopy by neměla být menší než 100 μm , proto aby v místě koagulace malého okrsku tkáně nenastalo proražení vrstvy RPE a Bruchovy membrány, což by mohlo mít za následek vznik submakulární neovaskularizace. Doba pulzu by měla být 0,1s a počáteční výkon záření volíme tak, abychom dosáhli správné intenzity právě viditelné laserové stopy - cca 80 mW. Při provádění mřížkové fotokoagulace ponecháváme rozestup mezi jednotlivými stopami 1,5 průměru stopy.

Zatímco fokální ME reaguje na laserovou léčbu dobře a často nastává po léčbě úplná resorpce edému, difusní ME je na laserovou léčbu často rezistentní, a proto jsou hledány nové přístupy v jeho léčbě. U ischemického makulárního edému není laserová léčba indikována vůbec.

Vliv laserové fotokoagulace na vstřebání makulárního edému není dosud zcela objasněn a je vysvětlován několika hypotézami. Laserová léze vyvolá přechodné zhroucení hemato-retinální bariéry s následnou reparací, kdy proliferující buňky RPE v okolí zásahu nahradí nekrotické buňky. Nové buňky RPE utvářejí mezi sebou v průběhu několika týdnů pevná spojení (tight junction), čímž se obnoví integrita bariéry pigmentového epitelu sítnice [130]. Alternativní hypotéza efektu laserové fotokoagulace na resorpci makulárního edému uvádí, že mřížková koagulace redukuje prostřednictvím destrukce fotoreceptorů nároky na spotřebu kyslíku vnějšími vrstvami sítnice a umožní tak difúzi kyslíku z cévnatky do vnitřních vrstev sítnice, kde nastává vzestup jeho parciálního tlaku a zmírnění hypoxie [124].

Základním přístrojem používaným k laserové léčbě ME byl donedávna argonový laser vyzařující dva vrcholy světelného spektra - v modrozelené (488 nm) a zelené části spektra (514 nm). S rozvojem moderních technologií byly dřívější lasery, kde zdrojem záření byly vzácné plyny, nahrazeny diodovými lasery. Proti dřívějším modelům se vyznačují možností efektivnějšího využití energie. Jejich největší výhodou je minimalizace poškození zdravé funkční sítnice v bezprostředním okolí laserového zásahu. Souvisí to s posunem vlnové délky použitého spektra k vyšším hodnotám. Nejnověji je k léčbě DME a ME po venosním uzávěru používán mikropulsní diodový laser o vlnové délce 810 nm, s velmi krátkou dobou pulzu - 100 mikrosekund (0,1msec). Krátký expoziční čas laserového paprsku limituje termální poškození přímo na RPE a šetří přilehlé vrstvy tkání, především fotoreceptory [40,91,132]. Laserové stopy jsou klinicky neviditelné, nejsou prokazatelné ani při FAG vyšetření. Plnému klinickému rozšíření zatím brání skutečnost, že nejsou dosud standardizované laserové parametry a v různých studiích jsou udávány v různém rozpětí [11].

1.4.2.2. *Pars plana vitrektomie*

K provedení PPV v léčbě makulárního edému přistupujeme tehdy, pokud je přítomna vitreomakulární trakce, epiretinální membrány či pevně lnoucí zadní hyaloidní membrána. První povzbuzující výsledky po vitrektomii u DME s trakcí byly publikovány v r. 1992 [83]. PPV uvolní předozadní a tangenciální trakční síly vedoucí

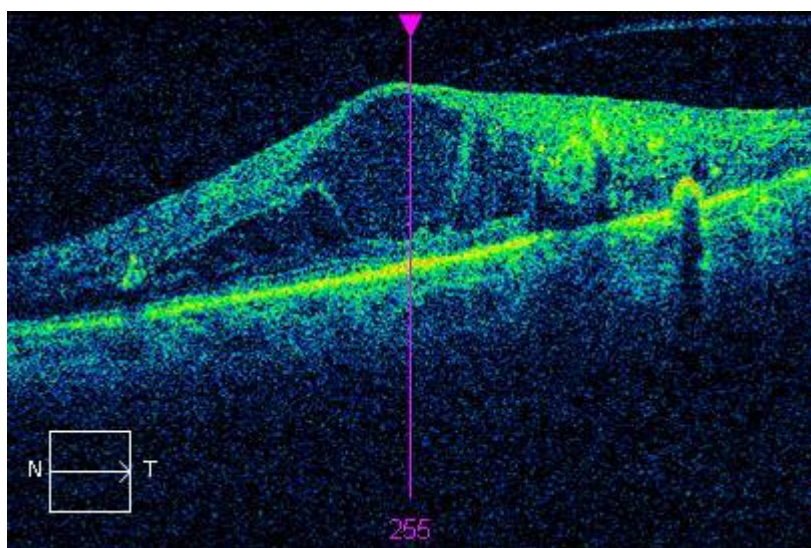
k makulárnímu edému. Uvolněním tahu za makulu se sníží gradient hydrostatického tlaku a sníží se tok vody z cév do sítnicových tkání [125]. Několik klinických studií prokázalo, že vitrektomie s odstraněním zadní hyaloidní membrány zlepší zrakovou ostrost o 2 a více řádků u 38% - 92% očí [43,55,76,83,101].

Novější výzkumy prokazují, že vitrektomie je v léčbě makulárních edémů účinná nejen při přítomnosti vitreomakulární trakce, ale i tam, kde není přítomna deformace makuly. To platí zejména pro makulární edémy vaskulárního původu - DME a edém makuly po venosní okluzi. Efekt vitrektomie se v těchto případech vysvětluje jednak zlepšenou oxygenací sítnice u vitrektomovaných očí, jednak tím, že kompletní vitrektomie odstraní exces v produkci růstových faktorů (VEGF, IL-6, PDGF), který vzniká u proliferativních vaskulopatií typu diabetické proliferativní retinopatie a venosní sítnicové okluze [99], s následným požadovaným vlivem na obnovu funkce HRB [21,125].

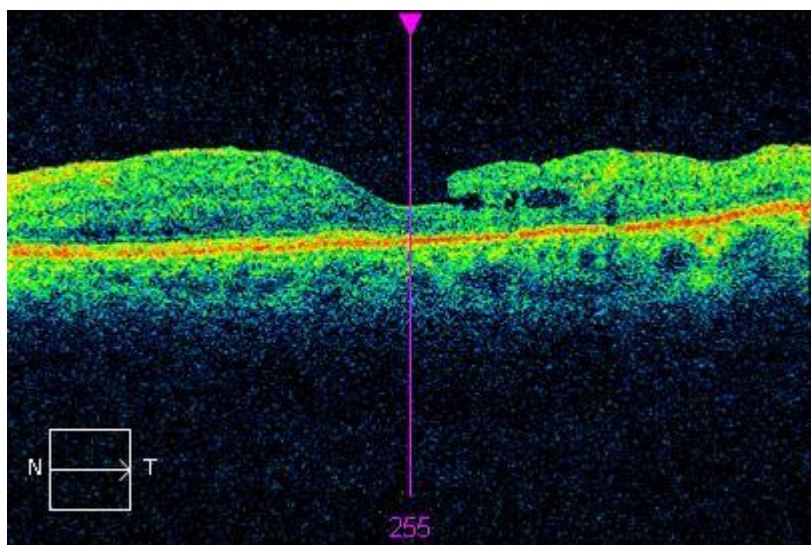
Nutnost sloupnutí ILM při vitrektomii pro ME zůstává stále nejistá [77], ale většina autorů se k němu přiklání [31,43,77,126]. Při sloupnutí ILM se nejedná o pouhé odstranění ILM a přilnavých kolagenních vláken, odpovědných za metamorfózu a edém, ale je také navozena buněčná odpověď na úrovni Mülleroých buněk, což hraje důležitou roli v regeneraci nervových vláken [31]. Na našem pracovišti provádíme vitrektomie pro DME se sloupnutím ILM a současným podáním triamcinolonu peroperačně.

Výsledky OCT vyšetření před a po PPV s aplikací triamcinolonu peroperačně a s odstraněním ILM ukazují obr. č. 6a, 6b, 7a, 7b. (operatér J. D.). Obr. 6a, 6b dokumentuje změny na OCT levého oka u 74-leté pacientky J. K. s DME. NKZO se zlepšila z původních 0,125 na 0,25.

Obr. č. 6a: Před PPV, NKZO 0,125

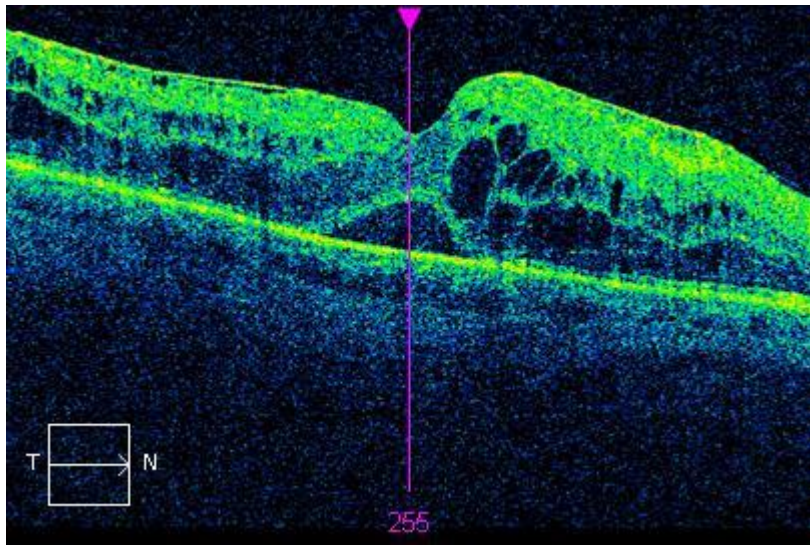


Obr. č. 6b: 5 měs. po PPV, NKZO 0,25

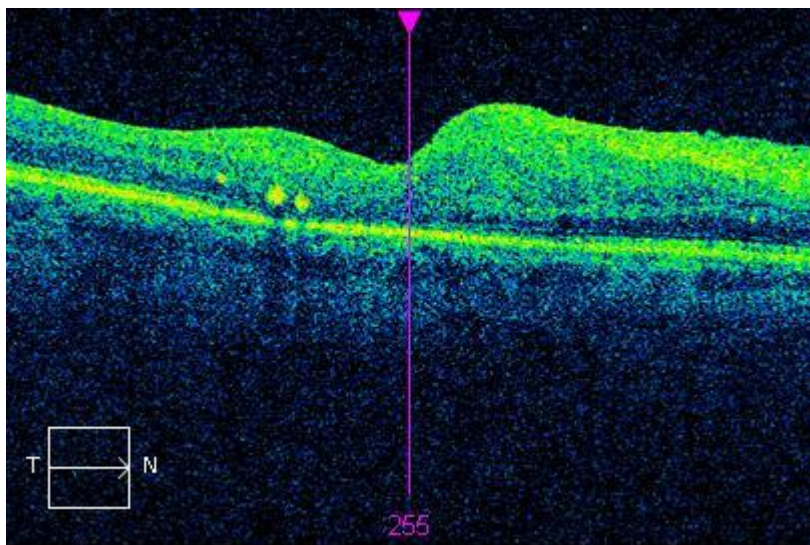


Následující obr. č. 7a, 7b prokazuje výrazný vliv PPV s odstraněním ILM u 54 letého pacienta Z. Ř. s DME. NKZO se v souladu s morfoloickým nálezem zlepšila 3 týdny po provedené operaci z původních 0,25 na 1,0.

Obr. č. 7a: Před PPV, NKZO 0,25



Obr. č. 7b: 3 týdny po PPV, NKZO 1,0



1.4.2.3. Intravitreální aplikace léčiv

S narůstajícím výskytem zrak ohrožujících makulárních edémů (především DME) a očí, které nereagují na fokální nebo grid laserkoagulaci jako standardní léčbu DME, jsou v posledních desetiletích vyvíjeny více efektivní alternativy v léčbě makulárních edémů. Ve snaze vyhnout se nežádoucím účinkům celkového podání těchto léčiv se

klade důraz na aplikaci antiangiogenních a protizánětlivých látek přímo do sklivce. V současné době jsou v léčbě ME injekčně podávány do sklivce triamcinolon acetonid a anti VEGF preparáty (Macugen, Lucentis a Avastin). Ve formě implantátu, ze kterého je léčivo postupně do sklivce uvolňováno, jsou v léčbě makulárních edémů aplikovány intravitreálně Ozurdex (dexamethazon) a Iluvien (flucinolon acetonid). Historie intravitreálních injekcí je stará 100 let, kdy v roce 1910 byla poprvé aplikována do sklivce injekce vzduchu v léčbě odchlípené sítnice. V letech 1943-1947 byly publikovány práce, které popisují intravitreální aplikaci antibiotik v léčbě endoftalmitid, v roce 1962 byl prvně do sklivcové dutiny implantován silikonový olej v léčbě odchlípené sítnice a v roce 1982 5 - fluorouracil k inhibici fibroblastické proliferace u pacientů s proliferativní vitreoretinopatií. V roce 1987 byla publikována práce o intravitreálním podání gancicloviru pro cytomegalovirovou retinitidu u pacienta s AIDS a v roce 1991 se objevují první práce, které hodnotí účinnost dexamethazonu podaného do sklivce v léčbě diabetické retinopatie [64]. Výsledky pilotní studie o účinnosti intravitreálně podaného triamcinolon acetonidu v léčbě exsudativní makulární degenerace byly publikovány v roce 1995 [104]. První výsledky klinických studií, které hodnotily účinnost intravitreální aplikace anti VEGF preparátů v léčbě vlhké formy VPMD byly publikovány v letech 2002 a 2003 [64].

Triamcinolon acetonid

Triamcinolon, fluorovaný derivát prednizolonu, je syntetický, středně až dlouhodobě působící glukokortikoid. Terapeuticky se využívají především jeho účinky antiflogistické, antifibroplastické, antiedematózní, antialergické, imunosupresivní a antiproliferativní. Jedná se o suspenzi steroidu málo rozpustnou ve vodě - tím je dán jeho prolongovaný účinek. Biologický poločas 4 mg intravitreálně aplikovaného triamcinolonu u očí, u kterých nebyla provedena vitrektomie, je 18,6 dne, u očí po vitrektomii 3,2 dne. Ve sklivci byla naměřena ještě měřitelná koncentrace triamcinolonu za více než 3 měsíce po intravitreální injekci [9].

Intravitreální injekce triamcinolon acetonidu (IVTA) byla prvně použita jako metoda inhibice proliferativní vitreoretinopatie v r. 1980 [129]. Následovalo přechodné období využití IVTA v léčbě exsudativní makulární degenerace - ještě před érou anti VEGF preparátů [48,69,74,104,122]. Velkého rozšíření se IVTA dočkala v první dekádě našeho století, kdy byly publikovány četné práce o využití IVTA v léčbě makulárních

edémů a to jak vaskulární [32,38,62,71,72,84,128], tak zánětlivé etiologie [12,25,33,85,114].

Triamcinolon inhibuje expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a přispívá ke stabilizaci hematoretinální bariéry [84,94,102]. V experimentech byl krysám s laserem indukovanou kmenovou okluzí sítnicové vény aplikován triamcinolon intravitreálně a molekulárně-genetickými technikami pak bylo prokázáno, že po aplikaci triamcinolonu dochází ke zvýšení exprese iontových kanálů a tím k rychlejší resorpci ME [106].

Bezpečnost IVTA byla studována na zvířecích modelech i v klinických studiích a bylo prokázáno, že triamcinolon nemá toxický vliv na nitrooční tkáň [58,81,87]. Často se diskutuje možný toxický vliv prezervancií v triamcinolonu, způsobující sterilní endoftalmitidu. V práci Dierkse [29] ale nebyla prokázána snížená ERG odpověď, která by ukázala na potenciálně toxický účinek vehicula.

Mezi nežádoucí účinky léčby IVTA patří hlavně zvýšení nitroočního tlaku (NT) a vznik katarakty. Obojí jsou poměrně časté a budu se jim detailněji věnovat v diskusi své práce. Ostatní nežádoucí účinky jako krvácení do sklivce, trhlina v sítnici, vznik odchlípení sítnice či endoftalmitidy se vyskytují srovnatelně po všech intravitreálních injekcích a nejsou specifické pro IVTA. Ve snaze vyvarovat se výše zmíněným častým nežádoucím účinkům IVTA se rozšířilo podání triamcinolonu i do subtenonského prostoru, především u zánětlivých očních onemocnění. V porovnání subtenonského podání triamcinolonu a IVTA byla prokázána větší efektivita IVTA [136].

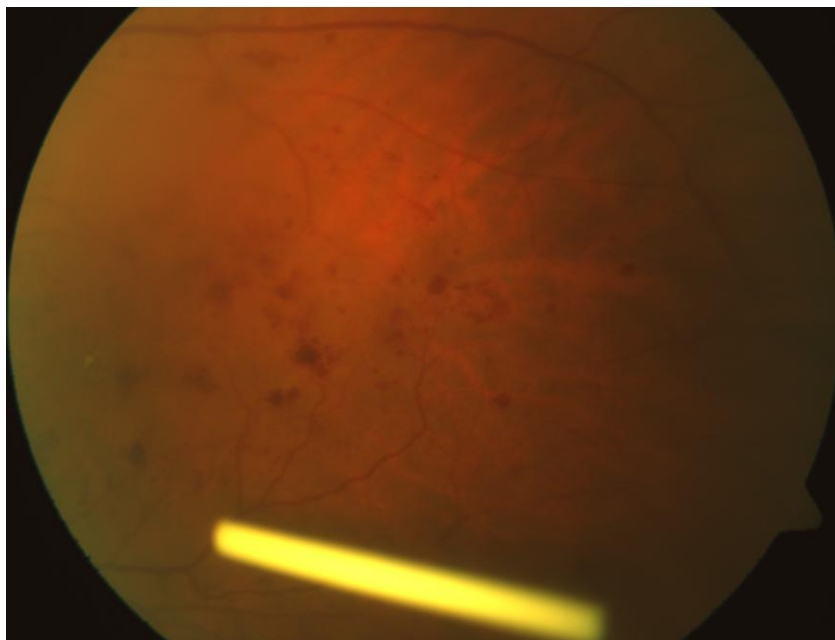
Své opodstatnění a velkou oblibu mezi vitreoretinálními chirurgy má použití triamcinolonu ve vitreoretinální chirurgii [42]. Po aplikaci do sklivcové dutiny v průběhu pars plana vitrektomie triamcinolon bíle obarví zbytky sklivce, zvýrazní zadní hyaloidní membránu a usnadňuje tak její kompletní odloučení.

Sklivcové implantáty uvolňující steroidy

Na základě poznatků, že IVTA sice redukuje makulární edém a má i příznivý vliv na zrakovou ostrost, ale že tento účinek není trvalý a pro zachování účinku je nutné opakované podání, jsou v posledních letech vyvíjeny nové léčebné systémy. Jedná se o sklivcové implantáty, ze kterých jsou pomalu uvolňovány steroidy do nitra oka. Ty zajišťují pomalý, dlouhodobý přísun účinné látky do makulární krajiny sítnice. V rámci klinických studií jsem měla možnost aplikovat Posurdex (Allergan Inc., Irvine, Calif., USA) (obr. č. 8) - biodegradabilní intravitreální implantát s obsahem

dexamethazonu v dávce 350 μg nebo 700 μg - pacientům s DME [52], nemocným s ME při venosní oklusi sítnice [53,54] i pacientům s ME při uveitidě. Na základě výsledků klinických studií byl tento přípravek schválen ke klinickému použití a pod názvem *Ozurdex* je v současné době registrován k léčbě ME při venosních okluzích sítnice.

Obr. č. 8: Posurdex - Ozurdex ve sklivci pacienta s DME.



Dalším sklivcovým implantátem, který uvolňuje steroidy je *Iluvien* (Alimera Sciences, USA). Po implantaci do sklivce je z implantátu pozvolna uvolňován flucinolon acetonid v konstantní denní dávce po dobu 2-3 roky. V nedávné době byly zveřejněny dvouleté výsledky tříleté klinické studie, která testuje účinnost implantátů s denní dávkou 0,2 μg a 0,5 μg flucinolon acetonidu ve dvou skupinách pacientů s DME. Výsledky prokázaly po dvou letech signifikantní zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO) u obou skupin pacientů [18]. Ke klinickému použití zatím nebyl tento preparát schválen.

Anti VEGF preparáty

VEGF je homodimerický glykoprotein, který patří do skupiny růstových faktorů a vyskytuje se v několika izoformách. Výzkumy ukázaly, že ze všech izoform VEGF jsou nejsilnější a nejčastěji se vyskytují izoformy 165 a 121. Oftalmologicky nepříznivá izoforma 165 je zodpovědná za patologickou neovaskularizaci v oku a izoforma 121 je důležitá pro fyziologickou obnovu cévního systému. VEGF je

nezbytný pro podporu kapilár v řadě orgánů. V oku je nezbytný pro trofiku choriokapilaris, má neuroprotektivní vliv na sítnici při retinální ischemii. Z patologického hlediska má VEGF zásadní význam pro rozvoj očních neovaskularizací, protože je nejsilnějším známým stimulatorem angiogeneze. Kromě toho je nejsilnějším induktorem vaskulární permeability a přispívá k rozvoji zánětlivé reakce. Byla prokázána zvýšená koncentrace VEGF ve sklivci pacientů s vlhkou formou VPMD, pacientů s proliferativní diabetickou retinopatií a u pacientů s DME [41].

Použitím anti-VEGF protilátek jako léčebného prostředku se blokuje novotvorba cév a zároveň působí antiedematózně potlačením prosakování tekutiny z cév. Léky registrovanými v České republice pro použití v oftalmologii k podání do sklivce jsou v současné době ranibizumab (Lucentis) a sodná sůl pegaptanibu (Macugen). Neregistrovaným lékem pro použití v oftalmologii, přesto oftalmology často používaným v „off-label“ léčbě, je bevacizumab (Avastin).

Pegaptanib sodný (Macugen, Eyetech, Pfizer) je chemicky syntetizovaný oligonukleotid, který se s vysokou afinitou váže na izoformu VEGF 165. Svým působením se podobá protilátce, protože znemožní molekule VEGF navázat se na její receptor na buněčné membráně. Doporučená dávka při injekční intravitreální aplikaci je 0,3 mg, lék se podává v šestitýdenních intervalech. Macugen je registrován pro léčbu VPMD. V klinických studiích je zkoumána jeho účinnost i pro léčbu DME. Nedávno byla ukončena randomizovaná, dvojitě slepá, dvouletá klinická studie EOP1013, ve které jsem se osobně účastnila jako vedoucí jednoho z výzkumných týmů „Macugen EOP Study Group“. Tato studie srovnávala účinnost pegaptanibu sodného oproti placebo u pacientů s DME.

V 54. týdnu mělo ZO zlepšenou o více než 10 písmen 36,8% pacientů s pegaptanibem proti 19,7% pacientů ve skupině s placebem. Na konci 2. roku sledování bylo průměrné zlepšení ZO ve skupině s pegaptanibem 6,1 písmeno oproti 1,3 písmene ve skupině s placebem ($P < 0,01$) [127]. K léčbě makulárních edémů však zatím Macugen schválen nebyl.

Ranibizumab (Lucentis, Genentech) je fragment monoklonární protilátky proti VEGF a neutralizuje všechny aktivní izoformy VEGF-A. Má třetinovou molekulární hmotnost než původní molekula celé protilátky, bezpečně prochází všemi vrstvami sítnice a má 100x rychlejší systémovou eliminaci oproti kompletní protilátce. Doporučená dávka při injekční intravitreální aplikaci je 0,5 mg, lék je podáván ve čtyřtýdenních intervalech. Do klinické praxe byl zaveden v r. 2006 pro léčbu vlhké formy VPMD a v roce 2011

byl na základě výsledků klinických studií READ, RESOLVE a RESTORE schválen k použití i pro léčbu DME [21]. Na našem pracovišti ho pacientům s DME aplikujeme zatím v rámci probíhajících klinických studií, zkoumajících různá schemata podání - monoterapie ranibizumabem nebo kombinace s jinými terapeutickými postupy.

Bevacizumab (*Avastin*, Genentech) je monoklonální protilátka proti VEGF. Váže se na všechny jeho izofomy. Jde o původní molekulu celé protilátky, ze které byl fragmentizován ranibizumab. Preklinické studie na zvířecích modelech totiž ukázaly špatnou prostupnost velké molekuly bevacizumabu přes retinální bariéry. Až klinická praxe ukázala účinnost bevacizumabu na resorpci ME a redukci subretinální neovaskularizace. Avastin není registrovaným lékem a oftalmology je používán v „off-label“ terapii. Obvykle je podáván v dávce 1,25 mg ve čtyřtýdenních intervalech.

Při všech způsobech intravitreální aplikace léčiv je třeba dodržovat jisté zásady a principy aplikace [64,65]. Intravitreální aplikace léčiv by měla být prováděna za přísných aseptických podmínek, nejlépe na operačním sále. Je na zvážení lékaře, zda se rozhodne pro aplikaci antibiotik do spojivkového vaku v období několika dnů před samotnou intravitreální injekcí, pokud není přítomen infekční zánět, který by užití těchto antibiotik vyžadoval. Jako optimální se jeví kapat po dobu 3 dnů, 4krát denně, širokospektré antibiotikum a bezprostředně před injekcí dezinfikovat okolí oka a spojivkový vak ředěným roztokem povidon iodinu (Betadinu). Při dodržení zásad správné aplikace léčiva a péče o pacienta je riziko závažných očních komplikací, jako je endoftalmitida, odchlípení sítnice, nitrooční krvácení a poranění čočky redukováno na minimum.

2. Cíl práce

Ve své disertační práci jsem se zabývala třemi nejčastějšími typy ME. Cílem bylo zjistit účinnost intravitreálně aplikovaného triamcinolonu (IVTA) v léčbě ME ve třech skupinách pacientů rozdělených dle etiologie vzniku ME.

1. skupina - diabetický makulární edém
2. skupina - makulární edém po venosní okluzi sítnice
3. skupina - cystoidní makulární edém po operaci katarakty (Irvinův-Gassův sy)

V jednotlivých skupinách:

- prokázat redukci ME pomocí OCT
- zjistit vliv IVTA na zrakovou ostrost
- stanovit nutný počet aplikací k udržení stabilizovaného nálezu
- sledovat výskyt nežádoucích účinků IVTA

Porovnat účinnost IVTA léčby mezi skupinami - zjistit, na který z typů makulárních edémů je intravitreální podání triamcinolonu nejúčinnější.

3. Soubor a metodika

3.1. Soubor pacientů

Celkem je v souboru sledováno 54 očí s makulárním edémem v prospektivní studii po dobu 12-ti měsíců po IVTA. Podle etiologie vzniku makulárního edému je soubor rozdělen do tří skupin - 1) s diabetickým makulárním edémem, 2) s makulárním edémem při uzávěru sítnicové žíly a 3) s makulárním edémem po operaci katarakty. Indikací k zařazení do souboru byla přítomnost jednoho ze tří zmíněných typů makulárního edému, nereagující na předchozí léčbu podle etiologie a trvající nejméně 2 měsíce, se zrakovou ostrostí 0,5 a horší a s měřenou centrální tloušťkou makuly 330 μ m a více na OCT. Vylučovacím kritériem byla hodnota nitroočního tlaku nad 20 mm Hg a oči po předchozí operaci sítnice. Přehledně jsou vstupní data jednotlivých skupin pacientů uvedena v tabulce č. 2.

Tab. č. 2 - Vstupní data

	DME	ME po oklusi	Pooperační CME
počet očí	30	16	8
mužů/žen	23/7	8/8	6/2
průměrný věk	62	59	57
čočka (fakie/IOL)	25/5	13/3	0/8
primární glaukom	2	2	0
trvání ME (měs)	8 (5 - 14)	5 (2 - 11)	7,5 (5 - 14)
předchozí léčba	laser	antiagregační th, laser	Indocollyre, Diluran
průměrná vstupní ZO (interval)	0,19 (0,08 - 0,40)	0,19 (0,00 - 0,50)	0,22 (0,06 - 0,40)
průměrná vstupní MT (μ m)	518 (382 - 868)	476 (332 - 682)	537 (378 - 682)

3.1.1. Diabetický makulární edém

Skupinu s DME tvořilo 30 očí 30ti pacientů s difusním a cystoidním DME. Jednalo se o 7 žen a 23 mužů ve věkovém rozmezí 23 - 76 let. Průměrný věk byl 62 let. Doba trvání diabetu byla průměrně 17,5 let (2 - 28). Interval mezi stanovením diagnózy DME a aplikací triamcinolonu byl průměrně 8 měsíců v rozmezí 5 - 14 měsíců.

Inzulínem bylo léčeno 22 pacientů (73,3%), na PAD bylo 8 pacientů (26,7%), hodnoty glykémie se pohybovaly v rozpětí 3,2 - 22 mmol/l. DM I. typu měli 2 pacienti, DM II typu 28 pacientů. U všech pacientů byla léčba IVTA zahájena minimálně 3 měsíce po předchozí neúspěšné grid laserkoagulaci centra sítnice. Fakických bylo 25 očí, 5 očí bylo primárně pseudofakických - ve všech 5ti případech předcházela nekomplikovaná operace katarakty provedená nejméně 1 rok před aplikací triamcinolonu. U dvou pacientů byl přítomen chronický primární glaukom, dlouhodobě dobře kompenzovaný při léčbě Timoptolem. Průměrná vstupní NKZO byla 0,19 v rozmezí 0,08-0,40. Průměrná vstupní centrální makulární tloušťka byla 518 μm v rozmezí 382 - 868 μm .

3.1.2. Makulární edém při venosní oklusi

Skupinu s ME při venosní oklusi tvořilo 16 očí, 16-ti pacientů. Jednalo se o 8 žen a 8 mužů ve věkovém rozmezí 46 - 74 let. Průměrný věk byl 59 let. Venosní okluse byla u 15-ti očí větвовá (BRVO), z toho u 13 očí byla postižena horní temporální větev centrální sítnicové žíly a u 2 očí dolní temporální větev centrální sítnicové žíly. U jednoho oka byla přítomna kmenová žilní okluse (CRVO). Průměrný interval od diagnózy žilní okluse s následným makulárním edémem k aplikaci IVTA byl 5 měsíců, v rozmezí 2 - 11 měsíců. Ve všech případech byla zahájena antiagregační a vasodilatační léčba (Anopyrin, Agapurin) v den stanovení diagnózy, pacient s kmenovou oklusi byl warfarinizován. Devět očí bylo před aplikací triamcinolonu ošetřeno grid laserkoagulací, u dvou z nich byla provedena i arteriolární konstriktce laserem. Sedm očí nebylo před aplikací triamcinolonu laserem ošetřeno pro vysoký makulární edém. Fakických bylo 13 očí, 3x byla přítomna pseudofakie minimálně jeden rok po nekomplikované operaci katarakty. U dvou pacientů byl přítomen chronický primární glaukom, dlouhodobě dobře kompenzovaný léčbou Timoptolem. Průměrná vstupní NKZO byla 0,19 v rozmezí pohyb ruky - 0,50 a průměrná vstupní centrální makulární tloušťka byla 476 μm v rozmezí 332 - 682 μm .

3.1.3. Cystoidní makulární edém po operaci katarakty

Skupinu s cystoidním makulárním edémem po operaci katarakty (Irvinův-Gassův syndrom) tvořilo 8 očí osmi pacientů. Jednalo se o 6 mužů a 2 ženy ve věkovém rozmezí 43 - 71 let. Průměrný věk byl 57 let. Ve dvou případech byla operace

katarakty komplikována rupturou zadního pouzdra bez ztráty sklivce, ve zbylých šesti případech proběhla operace katarakty bez komplikací. V jednom případě byla implantována multifokální nitrooční čočka, v ostatních případech standardní měkké zadněkomorové nitrooční čočky. Interval aplikace triamcinolonu od diagnózy CME po operaci katarakty byl průměrně 7,5 měsíce v rozmezí 5-14 měsíců. Všichni pacienti byli v průběhu tohoto intervalu primárně léčeni aplikací Indocollyre 0,1% očních kapek do spojivkového vaku a perorálním podáváním Diluranu v dávce 2x denně 125 mg po dobu 4 týdnů. Nikdo neměl primární glaukom. Průměrná vstupní NKZO byla 0,22 v rozmezí 0,06-0,40. Průměrná vstupní makulární tloušťka byla 537 μ m v rozmezí 378 - 682 μ m.

3.2. Metodika

Metodika byla stejná u všech pacientů - nelišila se v jednotlivých skupinách. Pacientům s ME nereagujícím na jinou léčbu byl aplikován do sklivce triamcinolon acetonid. Před aplikací triamcinolonu byla u všech pacientů vyšetřována NKZO, měřen NT, bylo provedeno biomikroskopické vyšetření předního a zadního segmentu oka se zaměřením na makulu, barevná fundusfotografie a změřena makulární tloušťka (MT) na OCT. V některých případech byla provedena i FAG. Vyšetření ZO bylo provedeno na ETDRS tabulích s použitím nejvíce vyhovujících dioptrických skel podle objektivní refrakce změřené autorefraktometrem. Takto zjištěná NKZO byla potom pro lepší porovnání vyjádřena desetinným číslem. Nitrooční tlak byl měřen aplanačním tonometrem na štěrbinové lampě.

Vyšetření předního segmentu jsme prováděli na štěrbinové lampě firmy Opton, vyšetření zadního segmentu na stejné štěrbinové lampě s použitím trojboké kontaktní Goldmannovy čočky nebo bezkontaktní čočky Ocular Osher MaxField 78D po předchozí lokální aplikaci mydriatik (Mydrum a Neosynephrin-POS 10%). Barevná digitální fundusfotografie a event. FAG vyšetření bylo provedeno na digitální fundus kameře Zeiss FF 450 plus IR s využitím archivačního software Visupac. Makulární tloušťka byla měřena optickou koherenční tomografií na přístroji OCT 2 firmy Carl Zeiss Meditec AG, Dublin, USA.

Aplikaci triamcinolonu acetonidu jsme prováděli ambulantně na operačním sále za přísných aseptických podmínek. Všichni pacienti si 3 dny před termínem aplikace intravitreální injekce kapali do spojivkového vaku ATB kapky (Floxal) 4x denně. Na

operačním sále byla po provedení topické anestezie povrchu oka tetracainem a Benoxi kapkami a po dezinfekci okolí oka přiložena sterilní rouška. Okraje rozstřížené folie sterilními nůžkami byly pomocí sterilního rozvěrače pečlivě zahrnuty pod okraje marga víček tak, aby byly zakryty řasy. Poté byl proveden výplach operačního pole 5% roztokem povidon iodinu a následně byla znovu aplikována kapka antibiotika. Po takto provedené přípravě operačního pole jsme přistoupili k samotné aplikaci intravitreální injekce. Přípravek Triam Injekt firmy Winthrop byl aplikován transsklerálně do středu sklivcové dutiny tuberkulinovou stříkačkou s nasazenou 30gauge jehlou v dávce 0,1ml (tj. 4 mg účinné látky triamcinolonu acetonidu). Lokalizace aplikace byla u fakických očí 4 mm a u pseudofakických očí 3,5 mm od limbu v dolním temporálním kvadrantu (obr. 9,10).

Po aplikaci IVTA jsme přímo na operačním sále vyšetřili nepřímou oftalmoskopií stav terče zrakového nervu, zkontrolovali přítomnost suspenze ve sklivcové dutině a stav sítnice. Na závěr jsme aplikovali ATB kapky, oko sterilně přikryli a pacientům doporučili do 2. dne polohu se zvýšenou polohou hlavy. Domů pacienti odcházeli až po přeměření nitroočního tlaku nejméně půl hodiny po aplikaci. Do spojivkového vaku si pacienti aplikovali po další 4 dny po výkonu 4x denně ATB kapky. Následující den a v intervalech po týdnu byl pacientům měřen nitrooční tlak u spádového očního lékaře.

Na našem pracovišti byli všichni pacienti plánovaně vyšetřeni za 1 měsíc, 3 měsíce, 6 měsíců, 9 měsíců a 12 měsíců po aplikaci triamcinolonu a při všech těchto kontrolách byla vyšetřována NKZO, měřen NT, bylo provedeno biomikroskopické vyšetření předního a zadního segmentu oka se zaměřením na makulu, barevná fundusfotografie a byla změřena MT na OCT.

U očí, kdy byl při kontrolách zjištěn opětovný nárůst MT na OCT, event. pokles NKZO a současně nebyla po první injekci IVTA zaznamenána elevace NT, byla pacientovi navržena opakovaná injekce IVTA.

Léčba byla schválena lokální etickou komisí a všichni pacienti byli poučeni o možných komplikacích a o tom, že podstupují nový způsob léčby. Všichni pacienti podepsali před léčbou informovaný souhlas.

Obr. č. 9 a č. 10: Technika aplikace intravitreální injekce.



3.2.1. Statistická analýza

Pro všechny statistické výpočty jsme použili program SYSTAT verze 8.0. V základní popisné části statistiky byly pro jednotlivé skupiny vypočítány průměry, mediány a směrodatné odchylky. Vzhledem k tomu, že zpracovávaná data nepodléhají normálnímu rozdělení, byly ke statistické analýze použity neparametrické metody. Změny jednotlivých parametrů v čase byly hodnoceny Wilcoxonovým testem. Pro sledování změn mezi jednotlivými skupinami byl použit Kruskal -Wallisův test. Hladina významnosti byla pro všechny testy v souladu se všeobecnými zvyklostmi zvolena $p = 5\%$.

4. Výsledky

4.1. Diabetický makulární edém

V této skupině jsem hodnotila 30 očí 30-ti pacientů s difusním a cystoidním DME. Jednalo se o 23 mužů a 7 žen, průměrný věk byl 62 let (23 - 76 let).

4.1.1. Změny NKZO

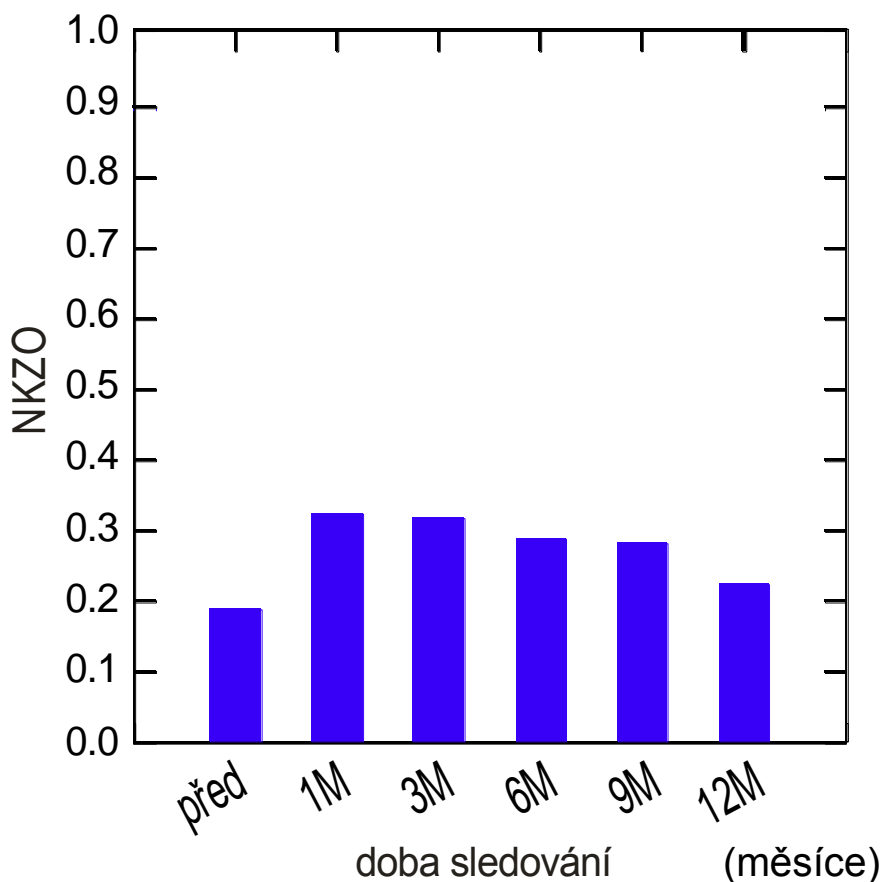
Vstupní NKZO se pohybovala v rozmezí 0,08 - 0,40. Průměrná vstupní NKZO byla $0,19 \pm 0,10$. Za 1 měsíc po IVTA se NKZO zlepšila na průměrných $0,32 \pm 0,17$ v rozmezí 0,08 - 0,63 a za 3 měsíce po IVTA se NKZO držela na průměrných $0,32 \pm 0,16$ v rozmezí 0,10 - 0,63. Při kontrole 6 měsíců po IVTA klesla NKZO na průměrných $0,29 \pm 0,16$ v rozmezí 0,10 - 0,63 a dále klesala v 9. měsíci na průměrných $0,28 \pm 0,20$ v rozmezí 0,05 - 0,80 a ve 12 měsíci na průměrných $0,23 \pm 0,13$ v rozmezí 0,05 - 0,50.

Průměrné hodnoty NKZO měřené před IVTA a za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po IVTA včetně směrodatných odchylek a rozmezí jednotlivých hodnot jsou uvedeny v tabulce č. 3 a graficky je znázorňuje graf č. 1.

Tab. č. 3 - Nejlépe korigovaná zraková ostrost ve skupině DME

Čas	Průměrná NKZO	Rozpětí
Před	$0,19 \pm 0,10$	0,08 - 0,40
1 měs	$0,32 \pm 0,17$	0,08 - 0,63
3 měs	$0,32 \pm 0,16$	0,10 - 0,63
6 měs	$0,29 \pm 0,16$	0,10 - 0,63
9 měs	$0,28 \pm 0,20$	0,05 - 0,80
12 měs	$0,23 \pm 0,13$	0,05 - 0,50

Graf č. 1 - Průměrná NKZO ve skupině DME



Změny NKZO v jednotlivých měsících a počty očí se zlepšenou, zhoršenou či stejnou NKZO oproti vstupní hodnotě uvádí přehledně tab. č. 4.

Tab. č. 4 - Změny NKZO ve sledovacím období

	1 měs	3 měs	6 měs	9 měs	12 měs
zlepšeno	27	26	26	20	16
zhoršeno	2	1	3	6	8
stejně	1	3	1	4	6

NKZO byla na konci sledovacího období oproti výchozím hodnotám zlepšena u 16-ti očí, stejná zůstala u 6-ti očí a zhoršení ZO jsme zaznamenali u 8 očí. Statisticky významné zlepšení NKZO ($p \leq 0,05$) bylo dosaženo v 1., 3., 6. a 9. měsíci sledovacího období. Na konci sledovacího období, ve 12. měsíci, již statistická významnost nebyla prokázána ($p = 0,057$).

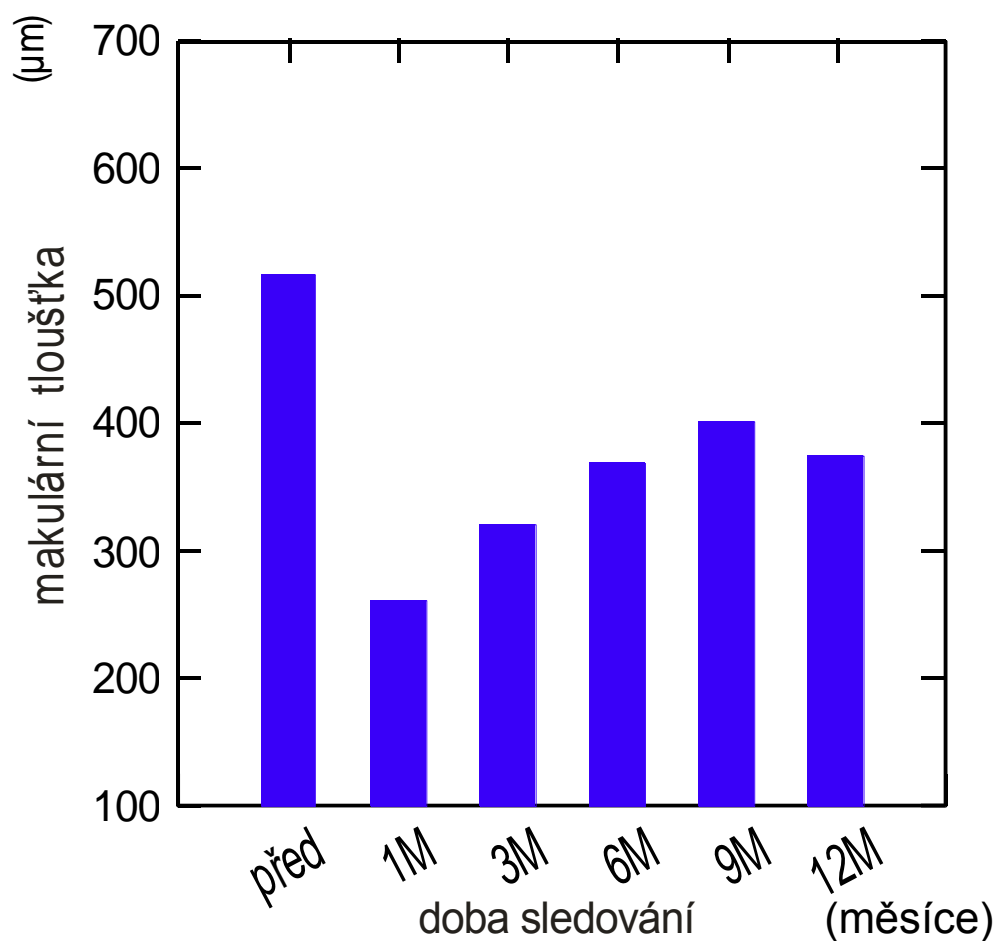
4.1.2. Změny makulární tloušťky

Výchozí makulární tloušťka měřená na OCT se pohybovala od 382 μm do 868 μm . Průměrná výchozí MT byla $518 \pm 112 \mu\text{m}$. Za 1 měsíc po IVTA se průměrná MT snížila na 261 μm , po 3 měsících byla 320 μm , za 6 měsíců 370 μm , za 9 měsíců 402 μm a na konci sledovacího období, po 12 měsících, byla průměrná MT 375 μm . Průměrné hodnoty MT včetně směrodatných odchylek a rozmezí jednotlivých hodnot MT měřené před IVTA a za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po IVTA jsou uvedeny přehledně v tabulce č. 5 a graficky je znázorňuje graf č. 2.

Tab. č. 5 - Hodnoty MT ve skupině DME

Čas	Průměrná MT (μm)	Rozpětí (μm)
Před	518 ± 112	382 - 868
1 měs	261 ± 89	159 - 567
3 měs	320 ± 141	121 - 692
6 měs	370 ± 141	159 - 742
9 měs	402 ± 143	149 - 802
12 měs	375 ± 124	211 - 738

Graf č. 2 - Průměrná MT ve skupině DME



Změny MT v jednotlivých měsících a počty očí se zlepšenou či zhoršenou hodnotou MT oproti vstupní hodnotě uvádí přehledně tab. č. 6.

Tab. č. 6 - Změny MT ve sledovacím období

	1 měs	3 měs	6 měs	9 měs	12 měs
zlepšeno	30	28	27	26	28
zhoršeno	0	2	3	4	2

Makulární tloušťka byla na konci sledovacího období oproti výchozím hodnotám zlepšena u 28 očí a zhoršena u 2 očí. Statisticky významné zlepšení hodnot MT ($p \leq 0,05$) bylo zaznamenáno ve všech kontrolních měsících sledovacího období.

4.1.3. Počet aplikací IVTA

Ve skupině DME byla u 13-ti očí (43,3%) pro zhoršení anatomických i funkčních nálezů injekce IVTA v průběhu sledovacího období zopakována. Průměrný interval aplikace 2. injekce byl 7,5 měsíce od 1. aplikace IVTA. Ve 2 případech byla v průběhu sledovacího období injekce IVTA aplikována 3x. Ze 13-ti očí, u kterých byla IVTA opakována bylo 11 očí fakických a 2 oči byly pseudofakické.

4.1.4. Výskyt nežádoucích účinků

Ve skupině DME bylo ze 30-ti očí 5 primárně pseudofakických a 25 očí bylo fakických. Z primárně 25-ti fakických očí nastala v průběhu sledovacího období progresse šedého zákalu celkem u 15-ti očí (60%) a to v průměru za 8,5 měsíce. Z 11-ti fakických očí, u kterých byla aplikace IVTA opakována došlo k progresi katarakty u 8 očí. U sedmi očí nastala progresse katarakty i bez opakovaného podání IVTA. Operaci šedého zákalu jsme v průběhu sledovacího období nebyli nuceni provést ani v jednom případě.

Nitrooční tlak nad 22 torrů jsme zaznamenali u 8 očí (26,6%). Ve všech 8 případech byl v léčbě nitrooční hypertenze nasazen Timoptol 0,5% kapky 2x denně. U 4 očí byla tato léčba přechodná a po 2 měsících mohla být vysazena. Ve zbylých případech je léčba Timoptolem trvalá a hodnoty NT jsou kompenzované a pohybují se do 20 torrů. U 2 pacientů s primárním chronickým glaukomem léčených Timoptolem před zahájením léčby IVTA jsme zvýšení hodnot NT v průběhu sledovacího období nezaznamenali. Ve všech 8 případech nitrooční hypertenze po IVTA se jednalo o oči fakické, ani jednou se nevyskytl zvýšený NT u očí pseudofakických.

Jiné komplikace (endoftalmitidu, krvácení do sklivce, sítnicové trhliny nebo odchlípení sítnice) jsme ve skupině DME nezaznamenali.

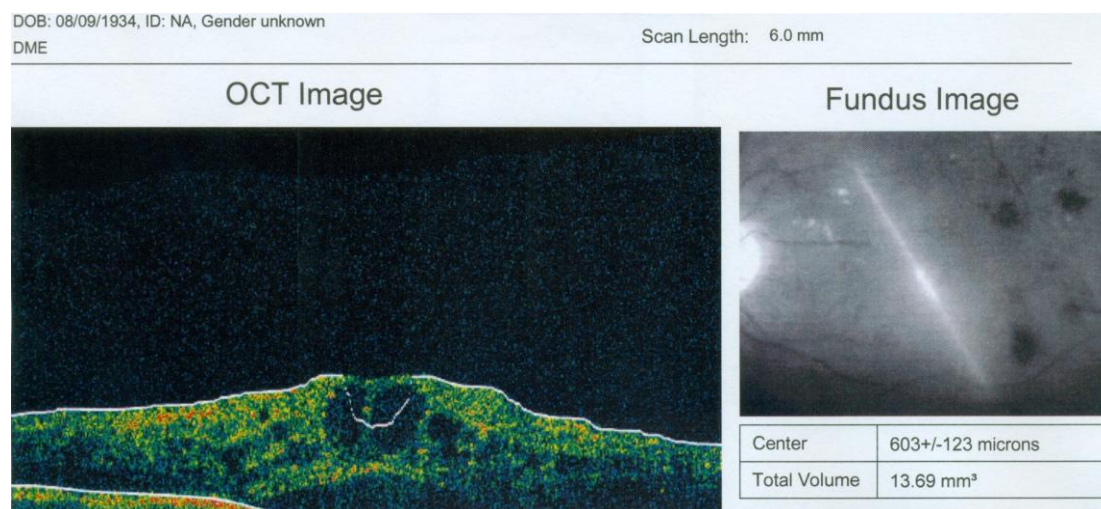
4.1.5. Kasuistické sdělení

Pacientka J. B., 71 let, špatně kompenzovaný DM II. typu na PAD - diagnostikován 6 let před léčbou IVTA. Hodnoty glykémie v průběhu sledovacího období pohybovaly od 7,5 do 14,2 mmol/l. 12 let byla léčena pro arteriální hypertenzi. Zhoršení visu 2 roky, pro difusní DME ošetřena oboustranně grid laserkoagulací. Levé oko pro neuspokojivou odpověď bylo indikováno k léčbě intravitální injekcí triamcinolonu.

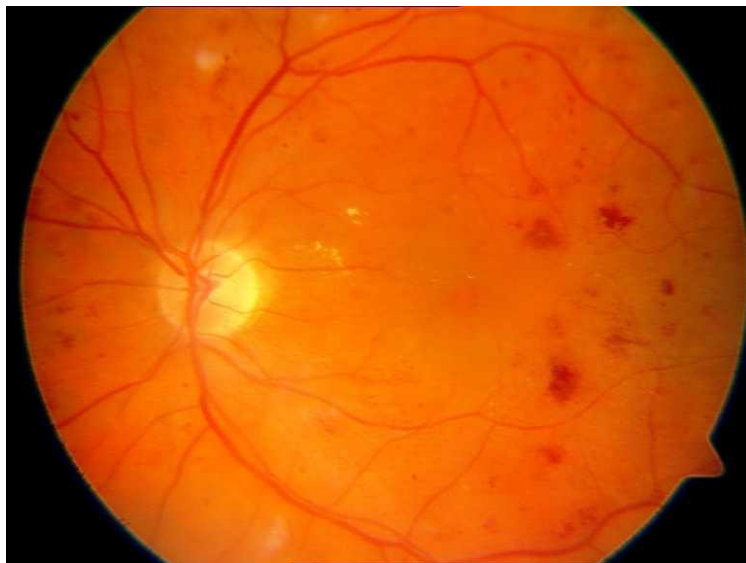
Vstupní NKZO byla 0,16 a makulární tloušťka 603 μm . Na OCT byl prokázán vysoký cystoidní edém s přítomností ablace vrstvy neuroepitelu sítnice. Jeden měsíc po léčbě IVTA nastalo zlepšení NKZO na hodnotu 0,4 a současně snížení MT na 240 μm . Po 3 měsících byla NKZO dále zlepšena na 0,5 s MT 280 μm . Za 6 měsíců po injekci IVTA poklesla NKZO na hodnotu 0,2 a zároveň jsme zaznamenali nárůst MT na 579 μm . Pro zhoršení stavu byla indikována 2. aplikace IVTA., která byla provedena za 7 měsíců po 1. injekci. V 9. měsíci sledování (2 měsíce po 2. injekci) byla NKZO dále zhoršena na hodnotu 0,06 a MT poklesla na 558 μm . Na konci sledovacího období, 12 měsíců po 1. aplikaci IVTA (5 měsíců po 2. injekci) byla NKZO 0,1 a MT 390 μm . Za 3 měsíce po ukončení sledovacího období jsme u pacientky indikovali operaci - PPV s peroperačním podání triamcinolonu. NKZO se 18 měsíců po PPV (necelé 3 roky po 1. aplikaci IVTA) držela na hodnotě 0,2.

Na obrázcích č. 11 - 19 jsou fotografie fundu a snímky OCT vyšetření levého oka z průběhu sledovacího období u této pacientky.

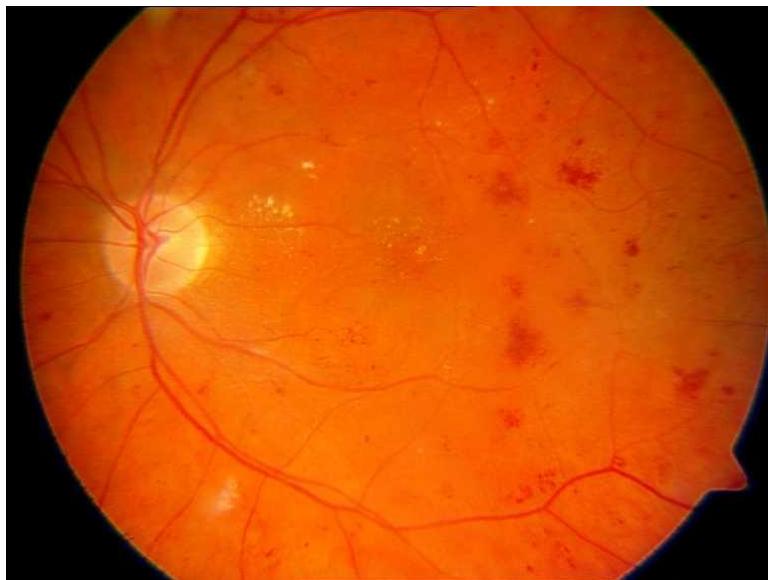
Obr. č. 11: OCT vyšetření OL před léčbou IVTA



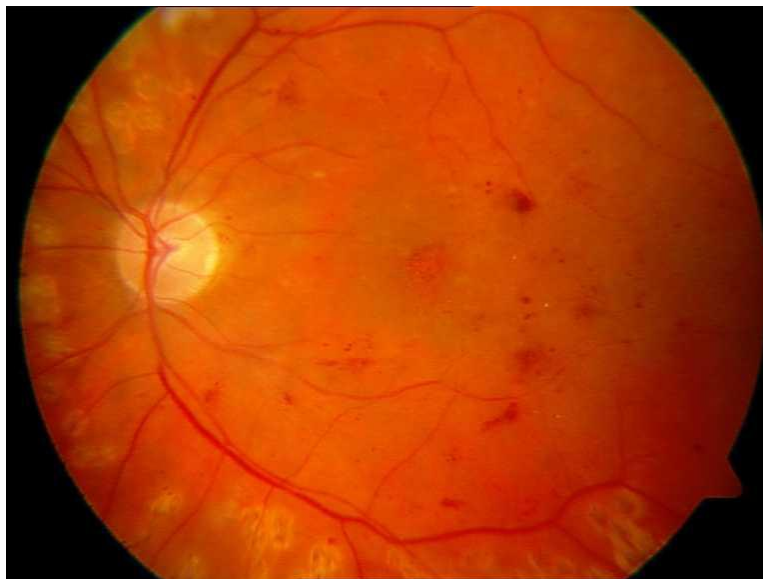
Obr. č. 12: Foto fundu OL před léčbou, NKZO 0,16



Obr. č. 13: Foto fundu OL 1 měs. po aplikaci IVTA, NKZO 0,4



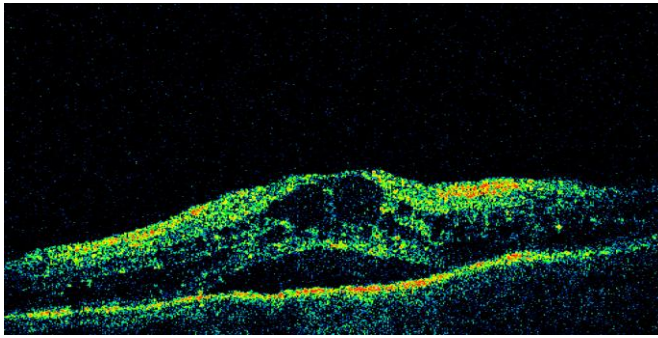
Obr. č. 14: Foto fundu OL 6 měs. po aplikaci IVTA, NKZO 0,20



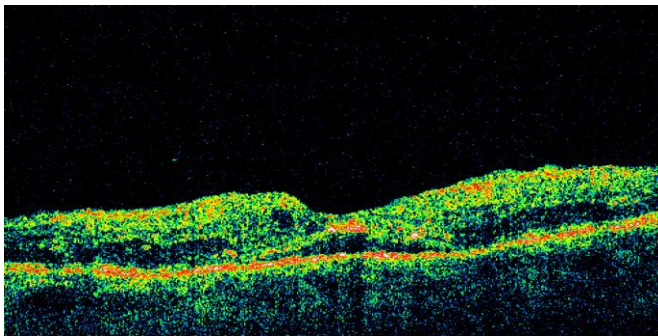
Obr. č. 15: Foto fundu OL 12 měs. po léčbě IVTA, NKZO 0,10



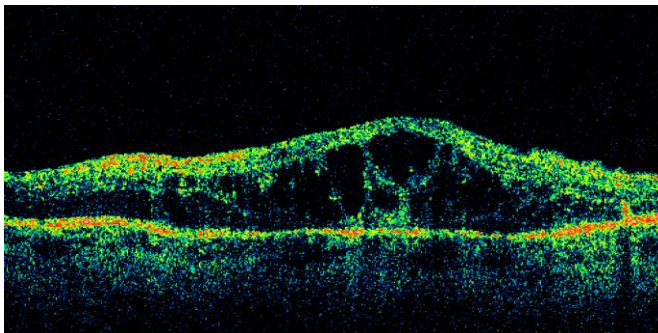
Obr. č. 16: OCT OL před léčbou IVTA, MT $603 \pm 123 \mu\text{m}$



Obr. č. 17: OCT OL 1 měs. po léčbě IVTA, MT $240 \pm 6 \mu\text{m}$

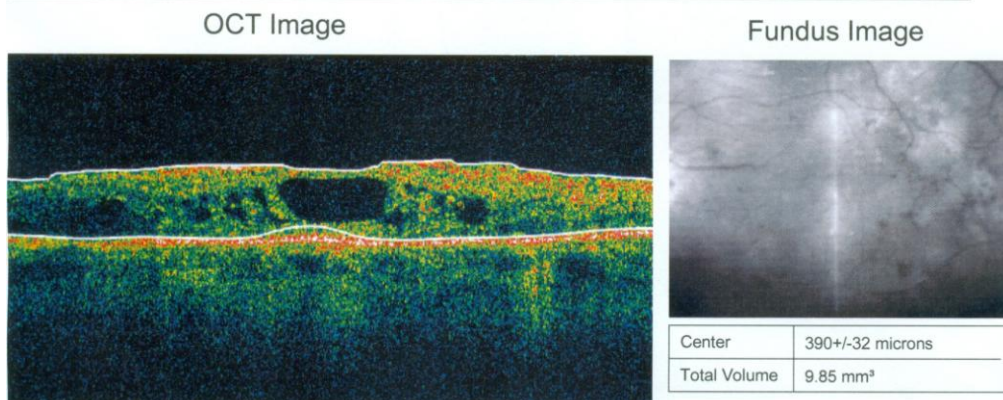


Obr. č. 18: OCT OL 6 měs. po léčbě IVTA, MT $579 \pm 17 \mu\text{m}$ - indikace 2. injekce



Obr. č. 19: OCT OL 12 měs. po léčbě IVTA, MT $390 \mu\text{m}$

DOB: 08/09/1934, ID: NA, Gender unknown
DME



4.2. Makulární edém při venosní oklusi

V této skupině jsem hodnotila 16 očí 16-ti pacientů s makulárním edémem při venosní oklusi sítnice. Jednalo se o 8 žen a 8 mužů, průměrný věk byl 59 let (46-74 let).

4.2.1. Změny NKZO

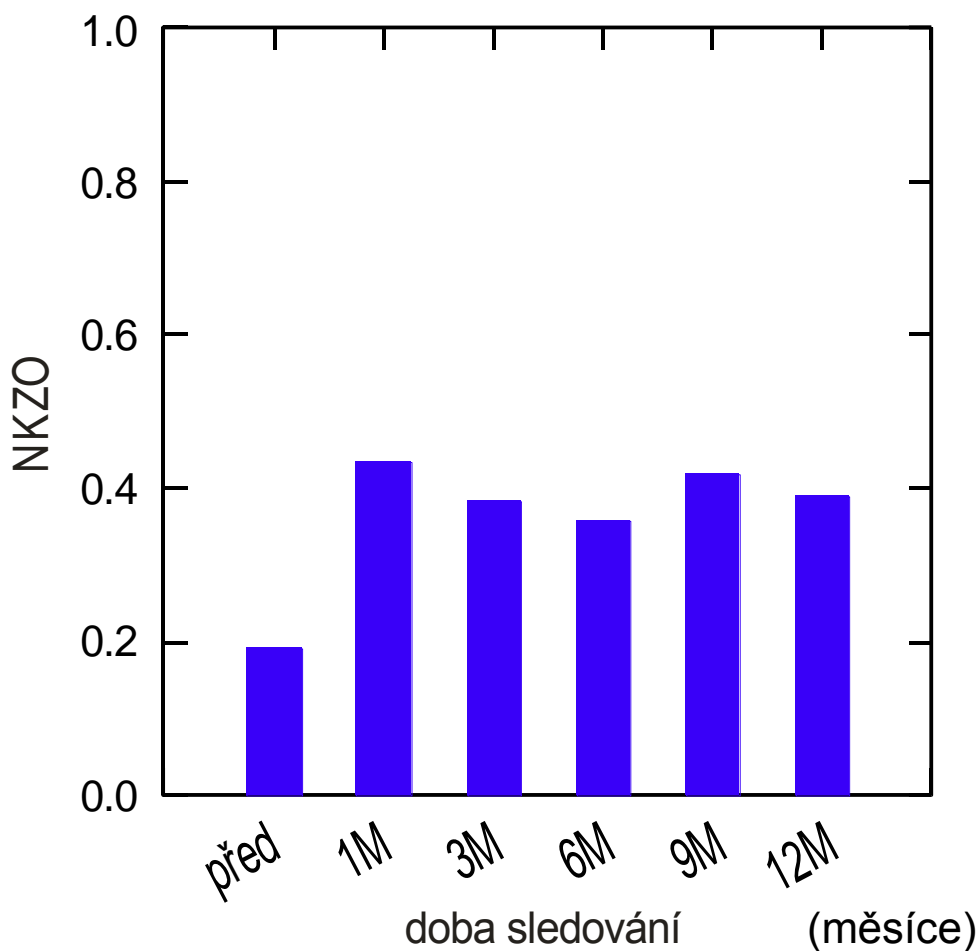
Vstupní NKZO se pohybovala v rozmezí 0,00 - 0,50. Průměrná vstupní NKZO byla $0,19 \pm 0,11$. Za 1 měsíc po IVTA se NKZO zlepšila na průměrných $0,43 \pm 0,29$ v rozmezí 0,05 - 1,00 a za 3 měsíce po IVTA NKZO poklesla na průměrných $0,39 \pm 0,25$ v rozmezí 0,05 - 0,80. Při kontrole 6 měsíců po IVTA byla průměrná NKZO $0,36 \pm 0,25$ v rozmezí 0,05 - 0,80, v 9. měsíci se průměrná NKZO zlepšila na $0,42 \pm 0,29$ v rozmezí 0,05 - 1,00 a ve 12 měsíci opět poklesla na průměrných $0,39 \pm 0,26$ v rozmezí 0,05 - 1,00.

Průměrné hodnoty NKZO měřené před léčbou IVTA a za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po léčbě IVTA včetně směrodatných odchylek a rozmezí jednotlivých hodnot jsou uvedeny v tabulce č. 7 a graficky je znázorňuje graf č. 3.

Tab. č. 7 - Nejlépe korigovaná zraková ostrost ve skupině ME při venosní oklusi

Čas	Průměrná NKZO	Rozpětí
Před	$0,19 \pm 0,11$	0,00 - 0,50
1 měs	$0,43 \pm 0,29$	0,05 - 1,00
3 měs	$0,39 \pm 0,25$	0,05 - 0,80
6 měs	$0,36 \pm 0,25$	0,05 - 0,80
9 měs	$0,42 \pm 0,29$	0,05 - 1,00
12 měs	$0,39 \pm 0,26$	0,05 - 1,00

Graf č. 3 - Průměrná NKZO ve skupině ME při venosní oklusi



Změny NKZO v jednotlivých měsících a počty očí se zlepšenou, zhoršenou či stejnou NKZO oproti vstupní hodnotě uvádí přehledně tab. č. 8.

Tab. č. 8 - Změny NKZO ve sledovacím období

	1 měs	3 měs	6 měs	9 měs	12 měs
zlepšeno	15	11	12	12	12
zhoršeno	1	1	1	1	2
stejně	0	4	3	3	2

NKZO byla na konci sledovacího období oproti výchozím hodnotám zlepšena u 12ti očí, stejná zůstala u 2 očí a zhoršení NKZO nastalo také ve 2 případech. Statisticky významné zlepšení NKZO ($p \leq 0,05$) bylo dosaženo ve všech kontrolních měsících.

Na konci sledovacího období ve 12. měsíci bylo dokonce zlepšení statisticky velmi významné ($p=0,003$).

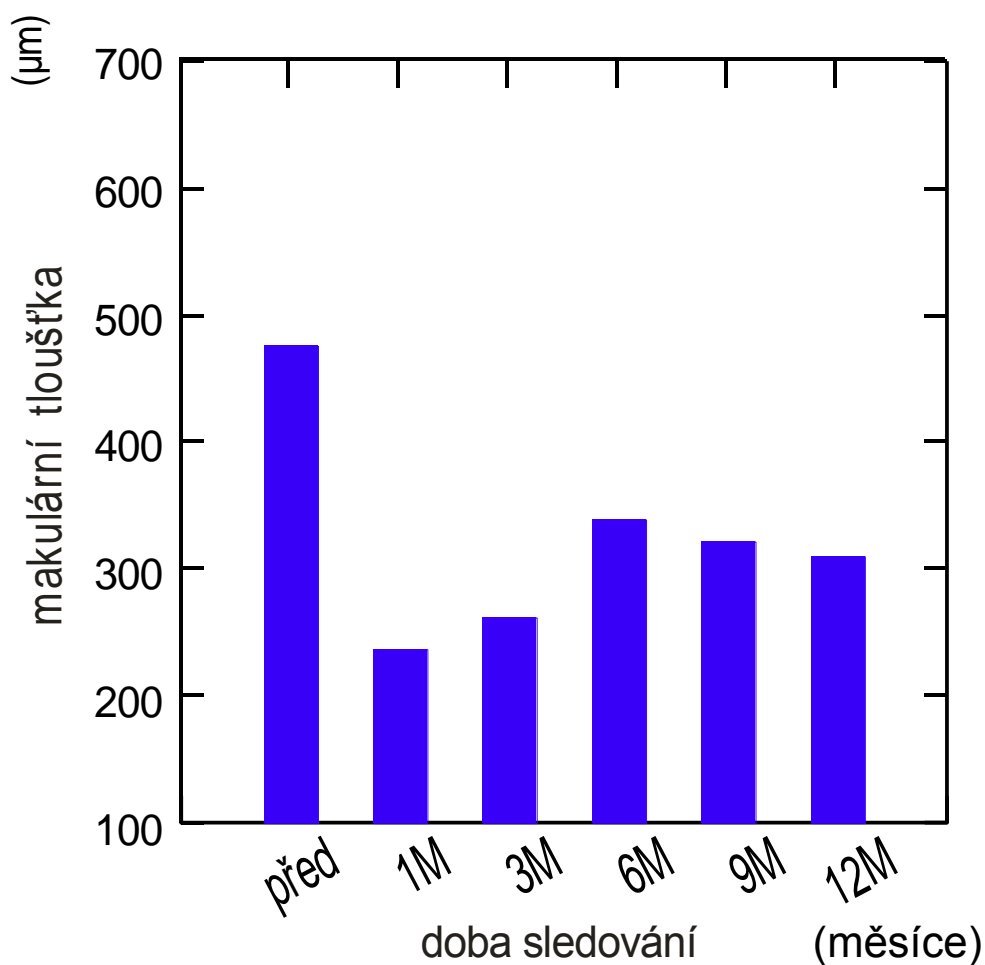
4.2.2. Změny makulární tloušťky

Výchozí makulární tloušťka měřená na OCT se pohybovala od 332 μm do 682 μm . Průměrná výchozí MT byla $476 \pm 106 \mu\text{m}$. Za 1 měsíc po léčbě IVTA se průměrná MT snížila na 237 μm , po 3 měsících byla 262 μm , za 6 měsíců 339 μm , za 9 měsíců 322 μm a na konci sledovacího období (po 12 měsících), byla průměrná MT 309 μm . Průměrné hodnoty MT včetně směrodatných odchylek a rozmezí jednotlivých hodnot MT měřené před léčbou IVTA a za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po léčbě IVTA jsou uvedeny přehledně v tabulce č. 9 a graficky je znázorňuje graf č. 4.

Tab. č. 9 - Hodnoty MT ve skupině ME při venosní oklusi

Čas	Průměrná MT (μm)	Rozpětí (μm)
Před	476 ± 106	332 - 682
1 měs	237 ± 85	138 - 462
3 měs	262 ± 93	159 - 443
6 měs	339 ± 164	164 - 678
9 měs	322 ± 172	182 - 794
12 měs	309 ± 141	155 - 620

Graf č. 4 - Průměrná MT ve skupině ME při venosní okluzi



Změny MT v jednotlivých měsících a počty očí se zlepšenou či zhoršenou hodnotou MT oproti vstupní hodnotě uvádí přehledně tab. č. 10.

Tab. č. 10 - Změny MT ve sledovacím období

	1 měs	3 měs	6 měs	9 měs	12 měs
zlepšeno	16	14	12	13	12
zhoršeno	0	2	4	3	4

Makulární tloušťka byla na konci sledovacího období oproti výchozím hodnotám zlepšena u 12-ti očí a zhoršena ve 4 případech.

Statisticky významné zlepšení hodnot MT ($p \leq 0,05$) bylo zaznamenáno ve všech kontrolních měsících sledovacího období. Na konci sledovacího období ve 12. měsíci byla změna velmi významná ($p = 0,007$).

4.2.3. Počet aplikací IVTA

Ve skupině ME při venosní oklusi byla u 6ti očí (37,5%) pro zhoršení anatomických i funkčních nálezů injekce IVTA v průběhu sledovacího období jednou zopakována. Všech 6 očí bylo fakických. Průměrný interval aplikace 2. injekce byl 5,5 měsíce od 1. aplikace IVTA.

4.2.4. Výskyt nežádoucích účinků

Ve skupině ME při venosní oklusi sítnice byly 3 oči z celkového počtu 16-ti očí primárně pseudofakické, 13 očí bylo fakických. Z primárně 13-ti fakických očí byla 7x (53,8%) pozorována progresse šedého zákalu, průměrně za 8 měsíců po aplikaci IVTA. Ze 6ti fakických očí, u kterých byla aplikace IVTA opakována došlo k progresi katarakty u 4 očí. U 3 očí nastala progresse katarakty i bez opakovaného podání IVTA. Operaci šedého zákalu jsme v průběhu sledovacího období nebyli nuceni provést ani v jednom případě.

Nitrooční tlak nad 22 torrů jsme opakovaně zaznamenali u 6-ti očí (37,5%), vždy na fakických očích. Ve všech případech byla nasazena lokální antiglaukomatosní léčba. Jednou jsme pro pokračující dekompenzaci NT provedli cyclokryokoagulaci, ve zbylých 5-ti případech se hodnoty NT na lokální antiglaukomatosní léčbě dlouhodobě drží pod 20 torrů, bez nutnosti další intervence.

Jiné komplikace jako endoftalmitidu, krvácení do sklivce, sítnicové trhliny nebo odchlípení sítnice jsme ve skupině s ME při venosní oklusi sítnice nezaznamenali.

4.2.5. Kasuistické sdělení

Pacientka M. M., 65 let, hypertonička, se 3 roky po kmenovém uzávěru centrální sítnicové žíly vpravo (NKZO 0,02) dostavila s poruchou visu OL. Byl diagnostikován uzávěr horní temporální větve centrální sítnicové žíly vlevo s NKZO 0,66. Pacientka byla celkově léčena antikoagulancii. Za 2 měsíce jsme pro narůstající CME a zhoršení visu indikovali aplikaci IVTA. Vstupní NKZO před aplikací IVTA byla 0,20 s MT 604 μm . Při kontrole za 1 měsíc se NKZO zlepšila na 0,4 a zároveň MT poklesla na 345 μm . Tři měsíce po aplikaci IVTA se NKZO držela na hodnotě 0,4 a MT dále poklesla na 199 μm . V té době jsme provedli první laserové ošetření sítnice. Při kontrole za 6 měsíců po aplikaci IVTA měla NKZO hodnotu 0,31, ale MT narostla na 410 μm .

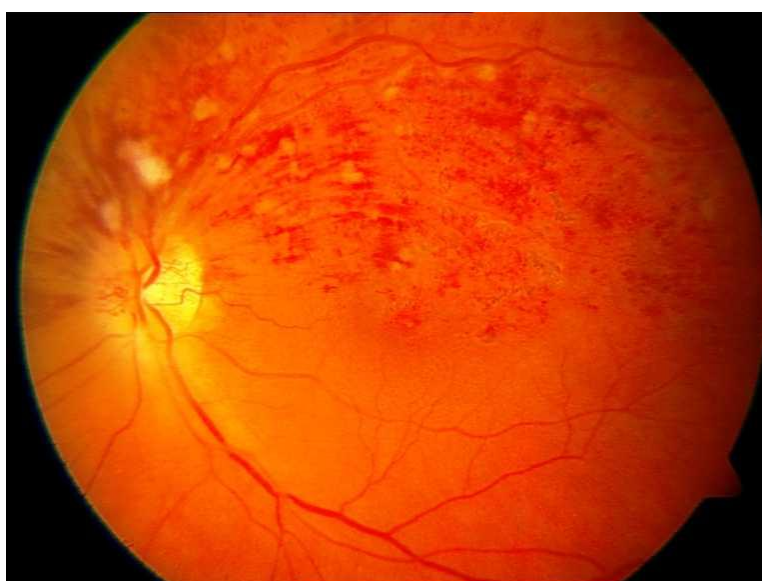
Indikovali jsme proto 2. aplikaci IVTA, po které nastalo přechodné zlepšení NKZO i MT, ale při plánované kontrole 9 měsíců po 1. aplikaci IVTA (3 měsíce po druhé injekci) byla NKZO stále 0,31 při MT 578 μm . Na konci sledovacího období, ve 12. měsíci byla NKZO 0,4 a MT 620 μm – způsobená jednou velkou makrocystou v neuretinální vrstvě sítnice.

Na obrázcích č. 20 - 28 jsou fotografie fundu a snímky OCT vyšetření levého oka z průběhu sledovacího období.

Obr. č. 20: Foto fundu OL před léčbou IVTA, NKZO 0,20



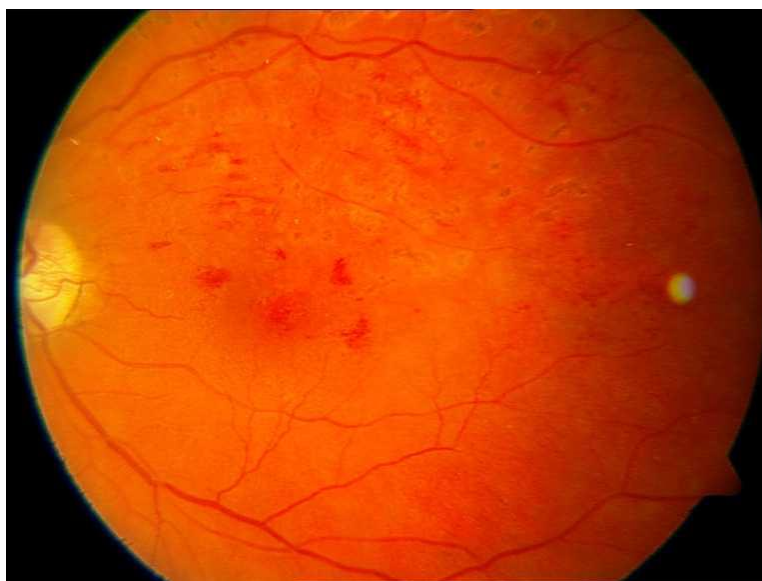
Obr. č. 21: Foto fundu OL 1 měs. po léčbě IVTA, NKZO 0,40



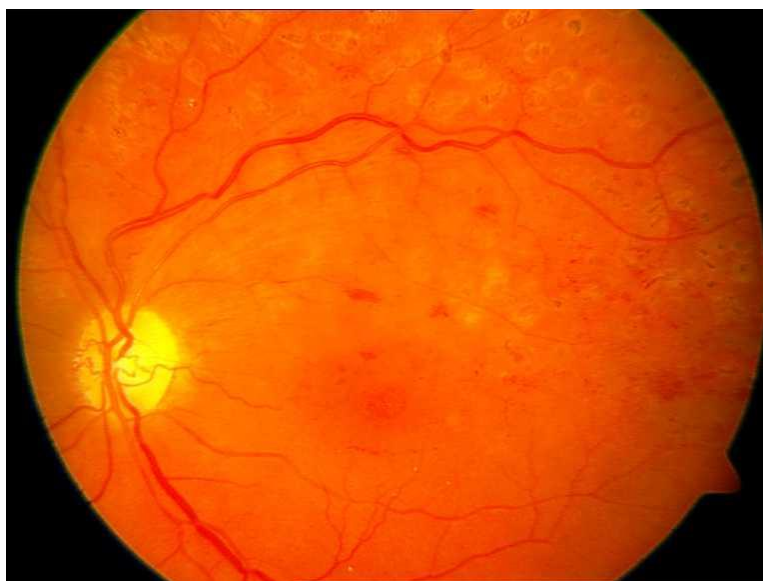
Obr. č. 22: Foto fundu OL 3 měs. po léčbě IVTA, NKZO 0,40



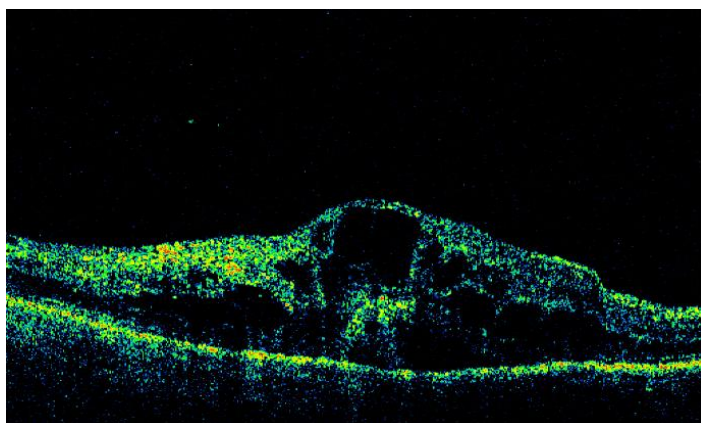
Obr. č. 23: Foto fundu OL 6 měs. po léčbě IVTA, NKZO 0,31



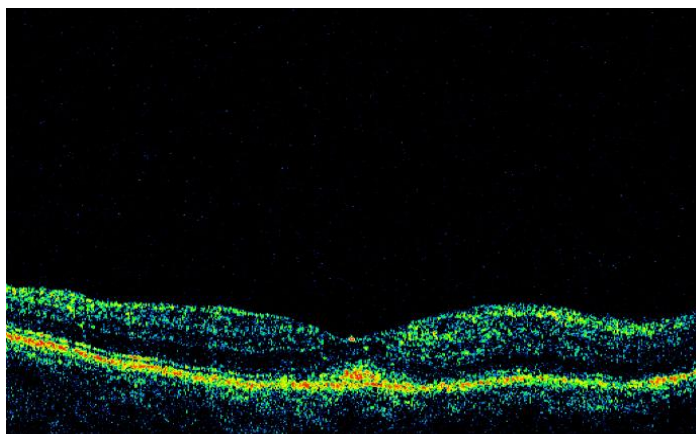
Obr. č. 24: Foto fundu OL 12 měs. po léčbě IVTA, NKZO 0,40



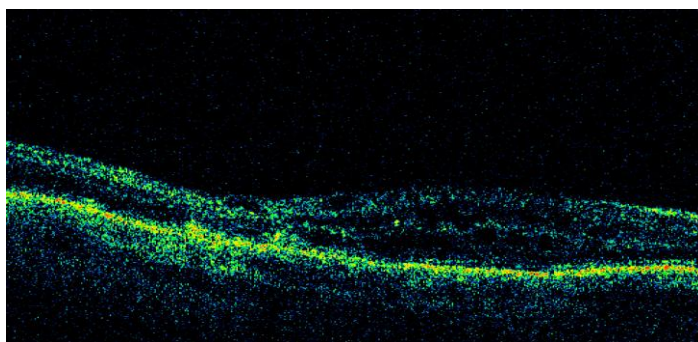
Obr. č. 25: OCT OL před léčbou IVTA, MT $604 \pm 207 \mu\text{m}$



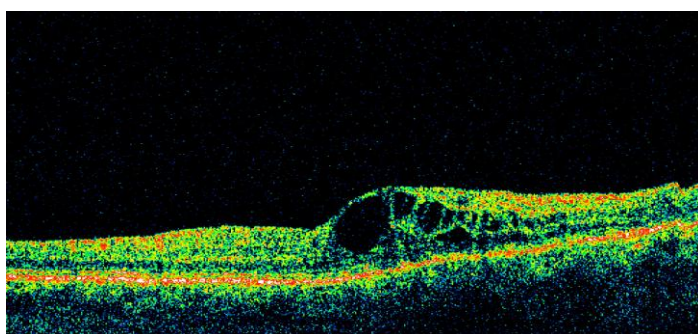
Obr. č. 26: OCT OL 1 měs. po léčbě IVTA, MT $345 \pm 37 \mu\text{m}$



Obr. č. 27: OCT OL 3 měs. po léčbě IVTA, MT $199 \pm 17 \mu\text{m}$



Obr. č. 28: OCT OL 6 měs. po léčbě IVTA, MT $410 \pm 31 \mu\text{m}$



4.3. Cystoidní makulární edém po operaci katarakty

V této skupině jsem hodnotila 8 očí s CME po operaci katarakty s implantací nitrooční čočky. Jednalo se o 6 mužů a 2 ženy, průměrný věk byl 57 let (43 - 71 let).

4.3.1. Změny NKZO

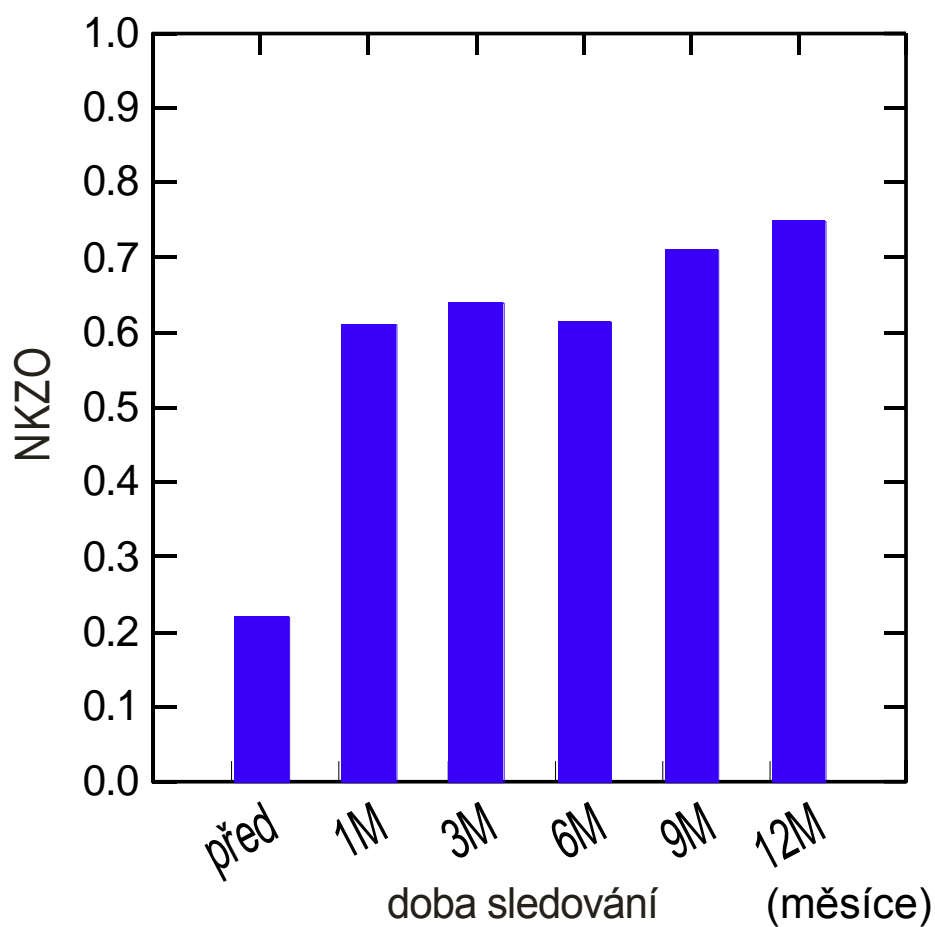
Vstupní NKZO se pohybovala v rozmezí 0,06 - 0,40. Průměrná vstupní NKZO byla $0,22 \pm 0,13$. Za 1 měsíc po léčbě IVTA se NKZO zlepšila na průměrných $0,61 \pm 0,14$ v rozmezí 0,40 - 0,61 a za 3 měsíce po léčbě IVTA na průměrných $0,64 \pm 0,11$ v rozmezí 0,50 - 0,80. Při kontrole 6 měsíců po léčbě IVTA byla průměrná NKZO $0,62 \pm 0,15$ v rozmezí 0,40 - 0,80, v 9. měsíci se průměrná NKZO dále zlepšila na $0,71 \pm 0,18$ v rozmezí 0,40 - 1,00 a ve 12 měsíci ještě dále na průměrných $0,75 \pm 0,18$ v rozmezí 0,50 - 1,00.

Průměrné hodnoty NKZO měřené před léčbou IVTA a za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po léčbě IVTA včetně směrodatných odchylek a rozmezí jednotlivých hodnot jsou uvedeny v tabulce č. 11 a graficky je znázorňuje graf č. 5.

Tab. č. 11 - Nejlépe korigovaná zraková ostrost ve skupině CME po operaci katarakty

Čas	Průměrná NKZO	Rozpětí
Před	0,22 ± 0,13	0,06 - 0,40
1 měs	0,61 ± 0,14	0,40 - 0,61
3 měs	0,64 ± 0,11	0,50 - 0,80
6 měs	0,62 ± 0,15	0,40 - 0,80
9 měs	0,71 ± 0,18	0,40 - 1,00
12 měs	0,75 ± 0,18	0,50 - 1,00

Graf č. 5 - Průměrná NKZO ve skupině CME po operaci katarakty



Změny NKZO v jednotlivých měsících a počty očí se zlepšenou, zhoršenou či stejnou NKZO oproti vstupní hodnotě uvádí přehledně tab. č. 12.

Tab. č. 12 - Změny NKZO ve sledovacím období

	1 měs	3 měs	6 měs	9 měs	12 měs
zlepšeno	8	8	8	8	8
zhoršeno	0	0	0	0	0
stejně	0	0	0	0	0

NKZO byla na konci sledovacího období oproti výchozím hodnotám zlepšena ve všech 8 případech. Statisticky významné zlepšení NKZO ($p \leq 0,05$) bylo dosaženo ve všech kontrolních měsících. Na konci sledovacího období ve 12. měsíci byla pravděpodobnost $p = 0,011$.

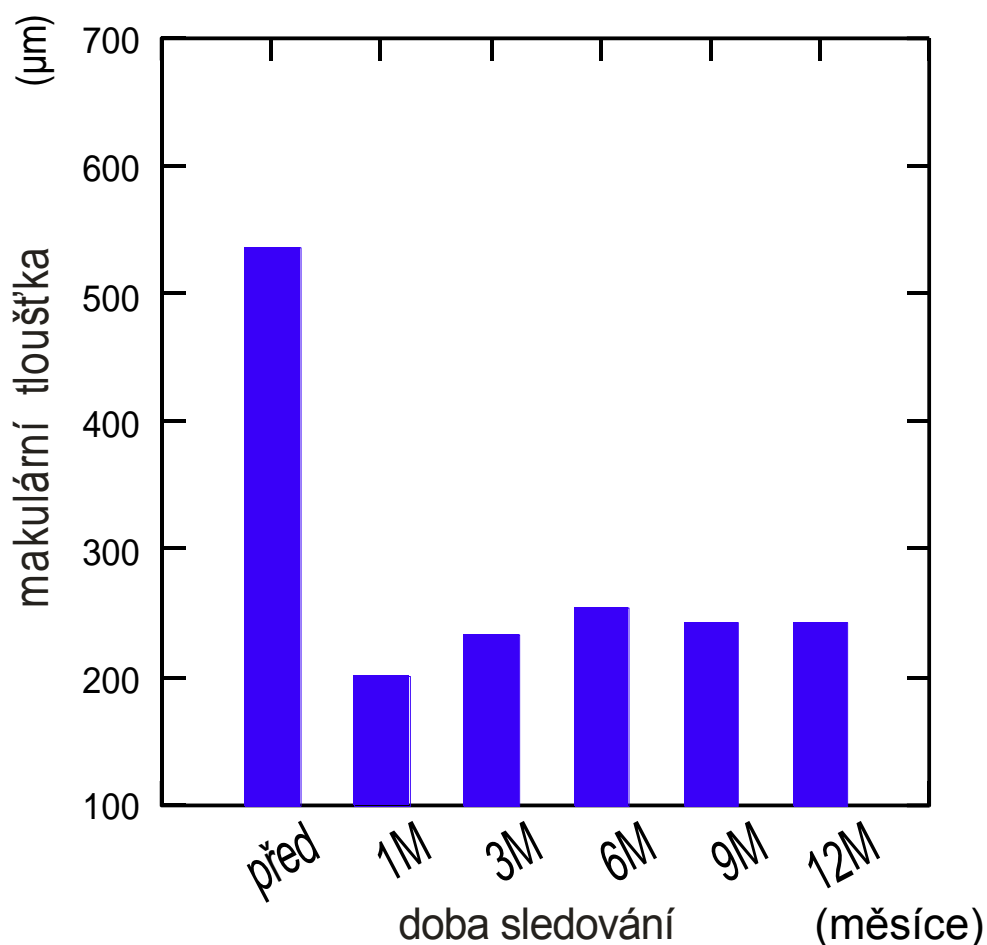
4.3.2. Změny makulární tloušťky

Výchozí makulární tloušťka měřená na OCT se pohybovala od 378 μm do 682 μm . Průměrná výchozí MT byla $537 \pm 129 \mu\text{m}$. Za 1 měsíc po léčbě IVTA se průměrná MT výrazně snížila až na 202 μm , po 3 měsících vzrostla na 235 μm , za 6 měsíců na 255 μm , za 9 měsíců poklesla na 243 μm a na konci sledovacího období byla průměrná MT 244 μm . Průměrné hodnoty MT včetně směrodatných odchylek a rozmezí jednotlivých hodnot MT měřené před léčbou IVTA a za 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po léčbě IVTA jsou uvedeny v tabulce č. 13 a graficky je znázorňuje graf č. 6.

Tab. č. 13 - Hodnoty MT ve skupině CME po operaci katarakty

Čas	Průměrná MT	Rozpětí (μm)
Před	537 ± 129	378 - 682
1 měs	202 ± 32	165 - 256
3 měs	235 ± 84	166 - 431
6 měs	255 ± 60	198 - 378
9 měs	243 ± 59	148 - 334
12 měs	244 ± 56	164 - 312

Graf č. 6 - Průměrná MT ve skupině CME po operaci katarakty



Změny MT v jednotlivých měsících a počty očí se zlepšenou či zhoršenou hodnotou MT oproti vstupní hodnotě uvádí přehledně tab. č. 14.

Tab. č. 14 - Změny MT ve sledovacím období

	1 měs	3 měs	6 měs	9 měs	12 měs
zlepšeno	8	8	8	8	8
zhoršeno	0	0	0	0	0

Makulární tloušťka byla v průběhu i na konci sledovacího období zlepšena oproti výchozím hodnotám ve všech 8 případech.

Statisticky významné zlepšení hodnot MT ($p \leq 0,05$) bylo zaznamenáno ve všech kontrolních měsících sledovacího období. Na konci sledovacího období ve 12. měsíci byla pravděpodobnost $p = 0,012$.

4.3.3. Počet aplikací IVTA

Ve skupině CME po operaci katarakty nemusela být opakována aplikace IVTA ani u jednoho pacienta. V průběhu sledovacího období nenastalo ani v jednom případě zhoršení anatomických či funkčních nálezů.

4.3.4. Výskyt nežádoucích účinků

Ve skupině CME po operaci katarakty byly všechny oči pseudofakické.

V žádném oku z této skupiny nebyl zaznamenán po aplikaci IVTA zvýšený NT, ani nebyly zaznamenány jiné možné komplikace léčby IVTA (endoftamitida, krvácení do sklivce, sítnicové trhliny nebo odchlípení sítnice).

4.3.5. Kasuistické sdělení

Pacient, muž, ve věku 71 let, se dostavil na kontrolu 2 týdny po operaci katarakty levého oka. Pozoroval zamlžené vidění v centru zorného pole již od operace katarakty. Ta byla provedena standardně, fakoemulsifikací, s implantací umělé měkké zadní nitrooční čočky do pouzdra. Peroperačně nebyly zaznamenány žádné komplikace. Diagnostikovali jsme pooperační CME a zahájili lokální protizánětlivou léčbu - Indocollyre 0,1% oční kapky 4x denně. Při další kontrole jsme pro nezlepšení nálezu a přetrvávání potíží přidali v léčbě celkově Diluran v dávce 125 mg 2x denně po dobu 1 měsíce. Za 6 měsíců po operaci katarakty jsme pro neuspokojivou odpověď na konzervativní léčbu přistoupili k aplikaci IVTA. Vstupní NKZO byla 0,25 a makulární tloušťka 626 μm . Za 1 měsíc po aplikaci IVTA se NKZO zlepšila na hodnotu 0,63, MT zároveň poklesla na 210 μm . Po 3 měsících zůstala NKZO stále 0,63 a MT poklesla na 206 μm . Za 6 měsíců se NKZO dále zlepšila na hodnotu 0,8 a MT vzrostla na 278 μm . Při kontrolách v 9. a ve 12. měsíci po aplikaci IVTA se již NKZO nezměnila a zůstala na hodnotě 0,8 a MT byla 244 μm v 9. měsíci a 307 μm na konci sledovacího období (ve 12. měsíci).

Na obrázcích č. 29 - 37 jsou fotografie fundu a snímky OCT vyšetření z průběhu sledovacího období u tohoto pacienta.

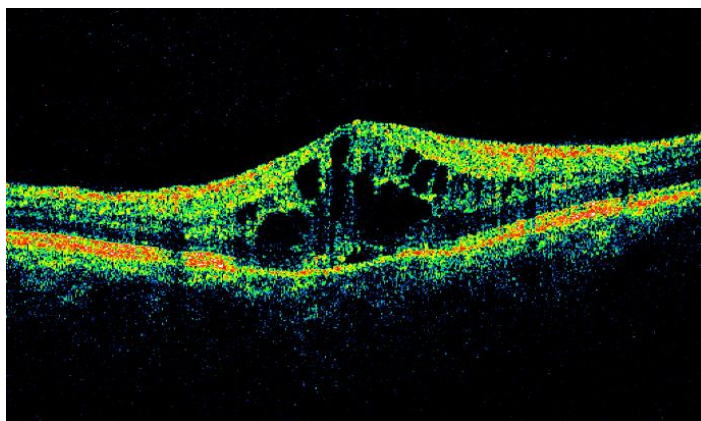
Obr. č. 29: Foto fundu OL před IVTA, NKZO 0,25



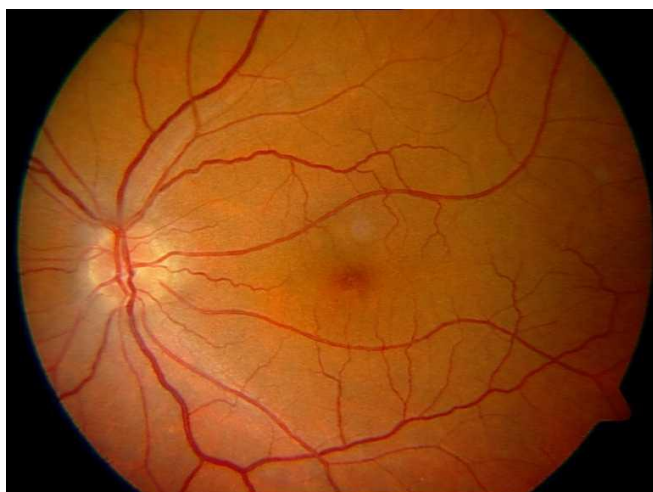
Obr. č. 30: Foto fundu OL před IVTA-detail



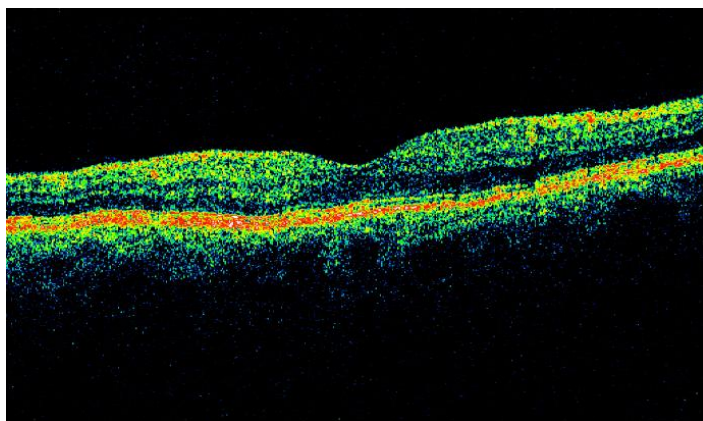
Obr. č. 31: OCT OL před IVTA, MT $626 \pm 61 \mu\text{m}$



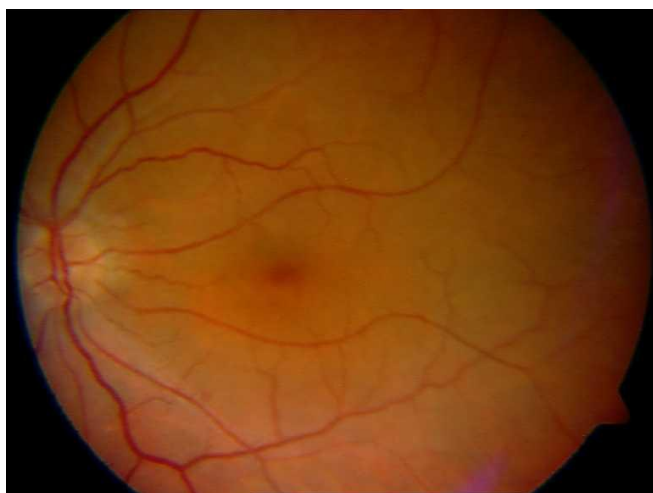
Obr. č. 32: Foto fundu OL 1 měs. po aplikaci IVTA, NKZO 0,63



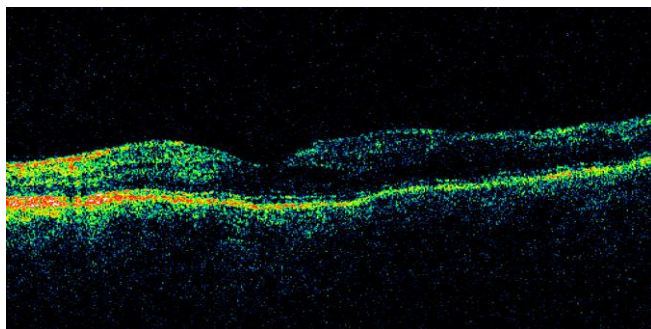
Obr. č. 33: OCT OL 1 měs. po aplikaci IVTA, MT $210 \pm 18 \mu\text{m}$



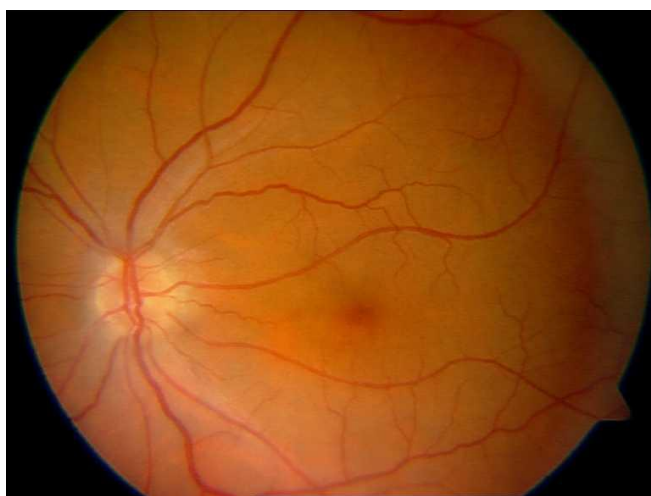
Obr. č. 34: Foto fundu OL 6 měs. po aplikaci IVTA, NKZO 0,8



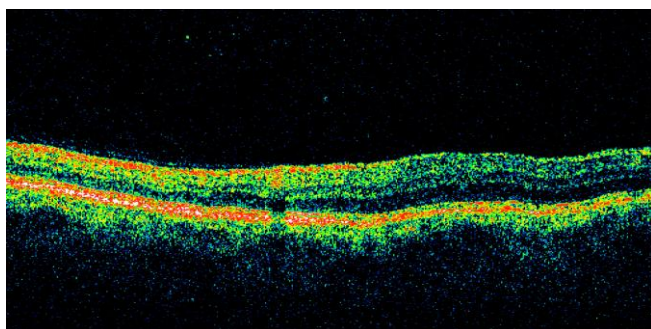
Obr. č. 35: OCT OL 6 měs. po aplikaci IVTA, MT $278 \pm 40 \mu\text{m}$



Obr. č. 36: Foto fundu OL 12 měs. po aplikaci IVTA, NKZO 0,8



Obr. č. 37: OCT OL 12 měs. po aplikaci IVTA, MT $307 \pm 8 \mu\text{m}$



4.4. Porovnání anatomických a funkčních výsledků mezi skupinami

4.4.1. Změny NKZO

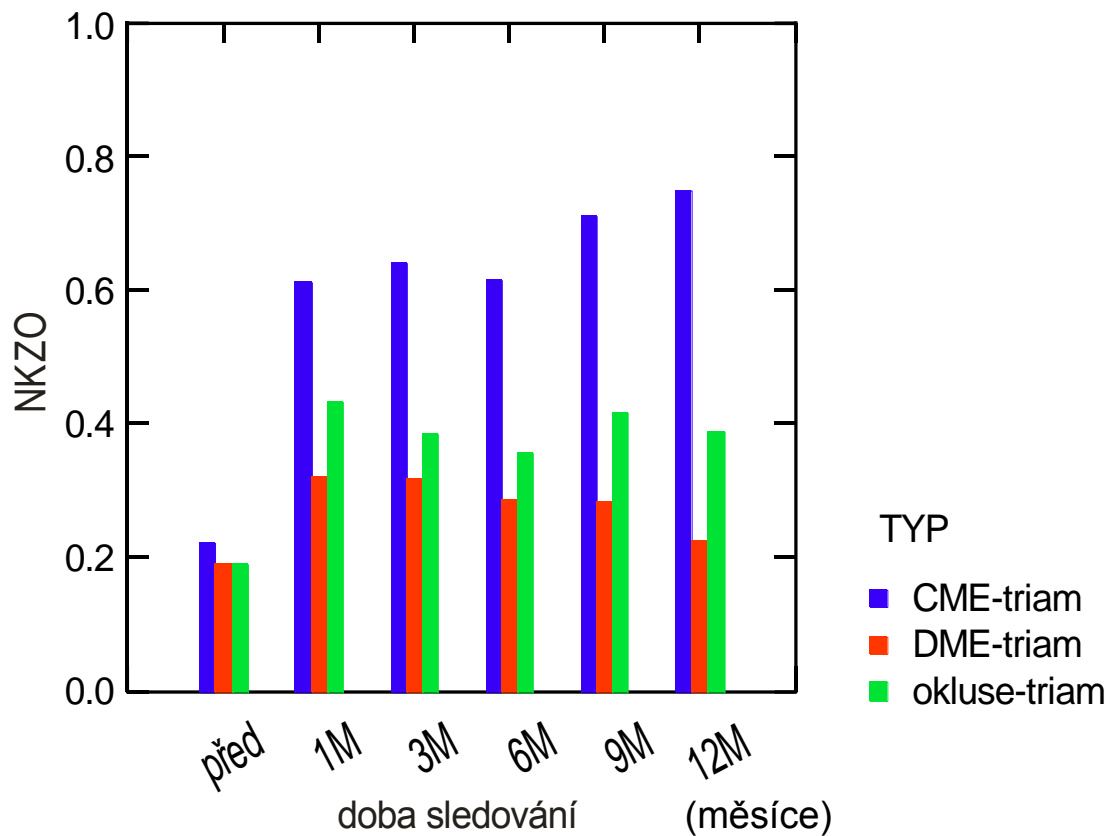
Vstupní průměrné hodnoty NKZO byly ve všech skupinách srovnatelné. Ve skupinách DME a ME při venosní oklusi byla průměrná vstupní hodnota NKZO 0,19 a ve skupině CME po operaci katarakty 0,22. Ve všech skupinách se výrazně zlepšila NKZO za 1 měsíc po léčbě IVTA a zlepšení zůstávalo i za 3 měsíce po léčbě. V průběhu dalšího sledování se vývoj změn NKZO již lišil dle skupin ME. Nejlepší výsledky NKZO byly zaznamenány ve skupině CME po operaci katarakty. Zde se NKZO i v dalších kontrolách zlepšovala a na konci sledovacího období byla dosažena průměrná NKZO $0,75 \pm 0,18$. Ve skupině ME při venosní oklusi v průběhu dalšího sledování NKZO kolísala kolem průměrných hodnot dosažených ve 3 měsíci sledování a na konci sledovacího období byla průměrná NKZO stejná jako ve 3. měsíci $0,39 \pm 0,26$. Ve skupině DME se od 3. měsíce sledování průměrná NKZO pouze zhoršovala (i přes největší počet opakovaných aplikací IVTA) a na konci sledovacího období měla průměrná NKZO v této skupině hodnotu $0,23 \pm 0,13$.

Přehledně jsou průměrné hodnoty NKZO v jednotlivých skupinách v průběhu sledovacího období uvedeny v tab. č. 15 a graficky znázorněny v grafu č. 7 a 8.

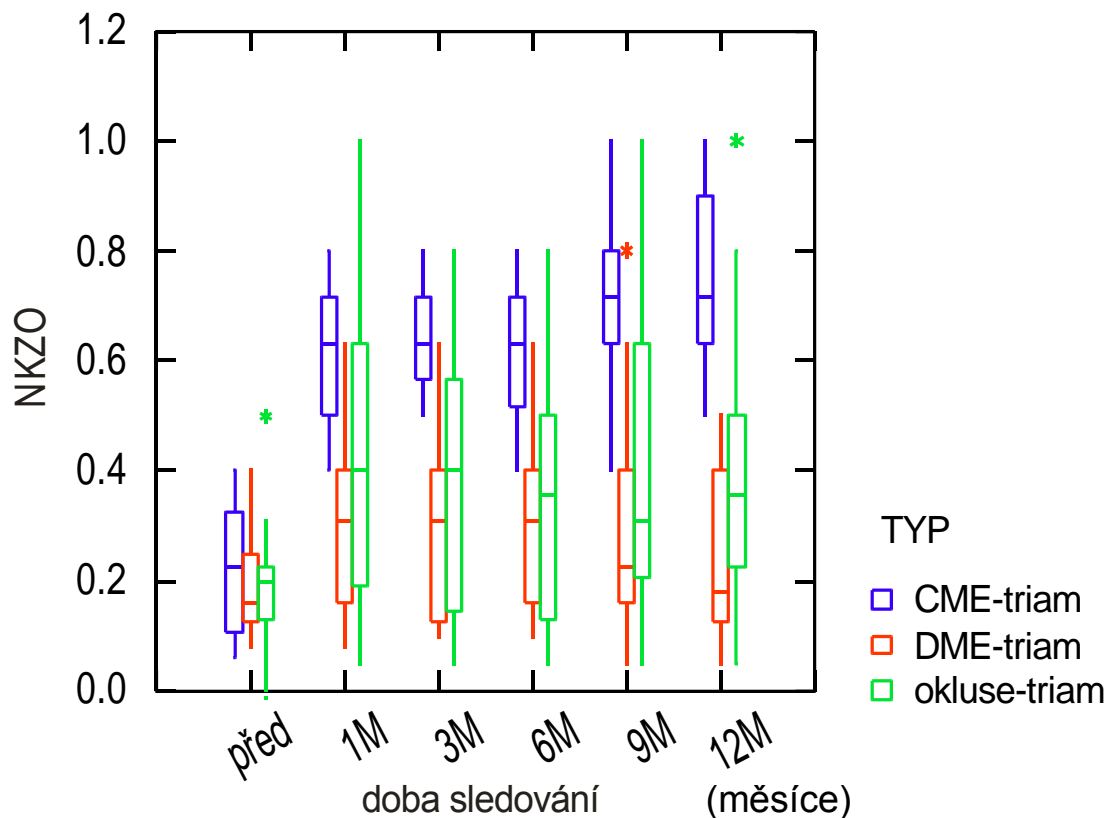
Tab. č. 15 – Porovnání průměrné NKZO v jednotlivých skupinách s ME

	DME	okluse	CME
před	$0,19 \pm 0,10$	$0,19 \pm 0,11$	$0,22 \pm 0,13$
1 měs	$0,32 \pm 0,17$	$0,43 \pm 0,29$	$0,61 \pm 0,14$
3 měs	$0,32 \pm 0,16$	$0,39 \pm 0,25$	$0,64 \pm 0,11$
6 měs	$0,29 \pm 0,16$	$0,36 \pm 0,25$	$0,62 \pm 0,15$
9 měs	$0,28 \pm 0,20$	$0,42 \pm 0,29$	$0,71 \pm 0,18$
12 měs	$0,23 \pm 0,13$	$0,39 \pm 0,26$	$0,75 \pm 0,18$

Graf. č. 7 – Průměrné hodnoty NKZO v jednotlivých skupinách ME



Graf č. 8 – NKZO v jednotlivých skupinách znázorněná pomocí krabicového grafu



Hodnoty NKZO mezi jednotlivými skupinami byly statisticky testovány Kruskal-Wallisovým testem a výsledky jsou uspořádány v tabulce č. 16. Hodnoty NKZO pro skupinu CME po operaci katarakty jsou statisticky velmi významně odlišné oproti ostatním skupinám ME ve všech sledovaných časových obdobích kromě ME při venosní oklusi 1 měsíc po léčbě. Přitom hodnoty NKZO před aplikací IVTA se pro všechny diagnózy statisticky neliší. Statisticky významný rozdíl průměrné NKZO byl prokázán i mezi DME a ME při venosní oklusi ve 12 měsíci sledování.

Tab. č. 16 – Statistická významnost NKZO mezi skupinami

	CME	DME
1 měsíc		
DME	0,001	
okluse	0.089	0.270
3 měsíce		
DME	0.000	
okluse	0.013	0.408
6 měsíců		
DME	0.000	
okluse	0.016	0.485
9 měsíců		
DME	0.000	
okluse	0.017	0.131
12 měsíců		
DME	0.000	
okluse	0.003	0.029

4.4.2 Makulární tloušťka

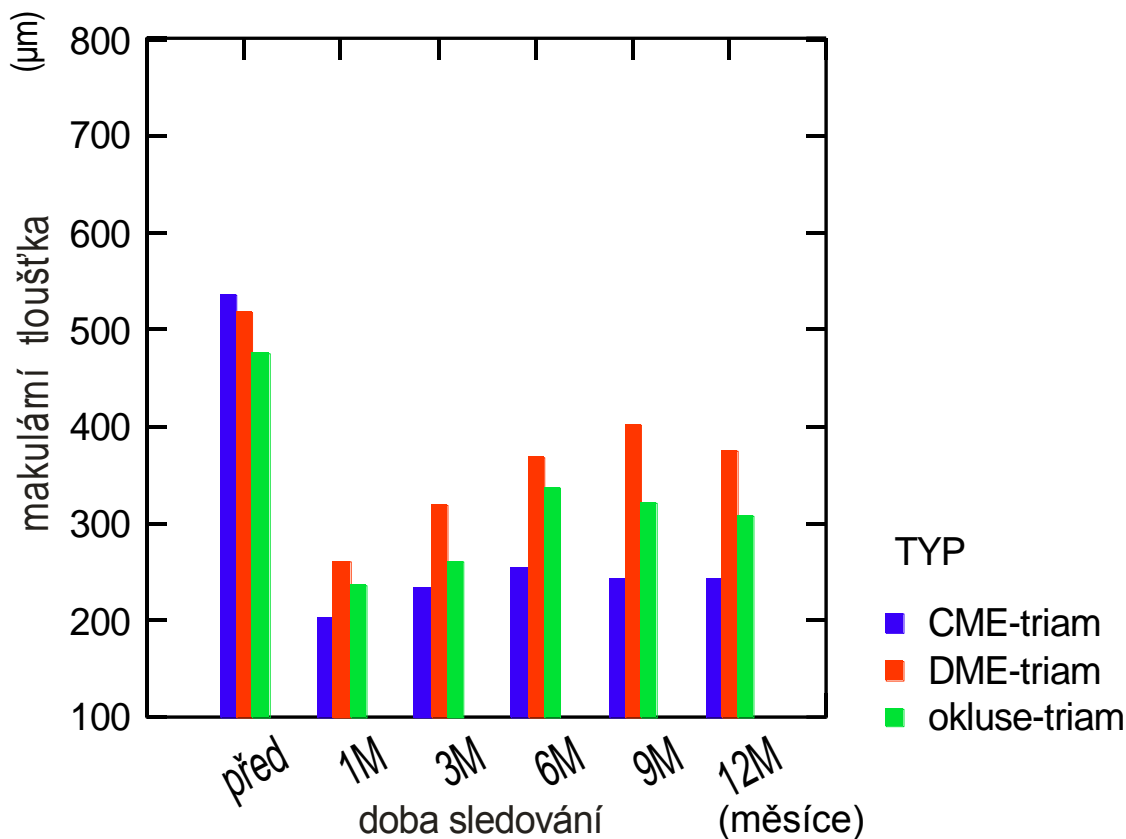
Vstupní průměrné hodnoty MT byly ve všech skupinách srovnatelné a pohybovaly se od 476 μm ve skupině ME při venosní oklusi až po 537 μm ve skupině CME po operaci katarakty. Ve všech skupinách nastal v 1. měsíci po aplikaci IVTA výrazný pokles MT, následovaný v dalších kontrolách opětovným nárůstem MT ve všech skupinách. Nejméně narostla MT v dalších měsících sledování (oproti 1. měsíci) ve skupině CME po operaci katarakty a na konci sledovacího období zde dosáhla průměrné hodnoty 244 μm . Ve skupině ME při venosní oklusi rostla průměrná MT od 1. měsíce na maximum v 6. měsíci, aby pak opět poklesla a na konci sledovacího

období, ve 12. měsíci, dosáhla hodnoty 309 μm . Ve skupině DME rostla průměrná hodnota MT od minima v 1. měsíci sledování ve všech kontrolních měsících až do 9. měsíce. Na konci sledovacího období, ve 12. měsíci, jsme zaznamenali nepatrný pokles průměrné hodnoty MT v této skupině a to na 375 μm . Přehledně jsou průměrné hodnoty MT v jednotlivých skupinách v průběhu sledovacího období uvedeny v tab. č. 17 a graficky znázorněny v grafu č. 9 a č. 10.

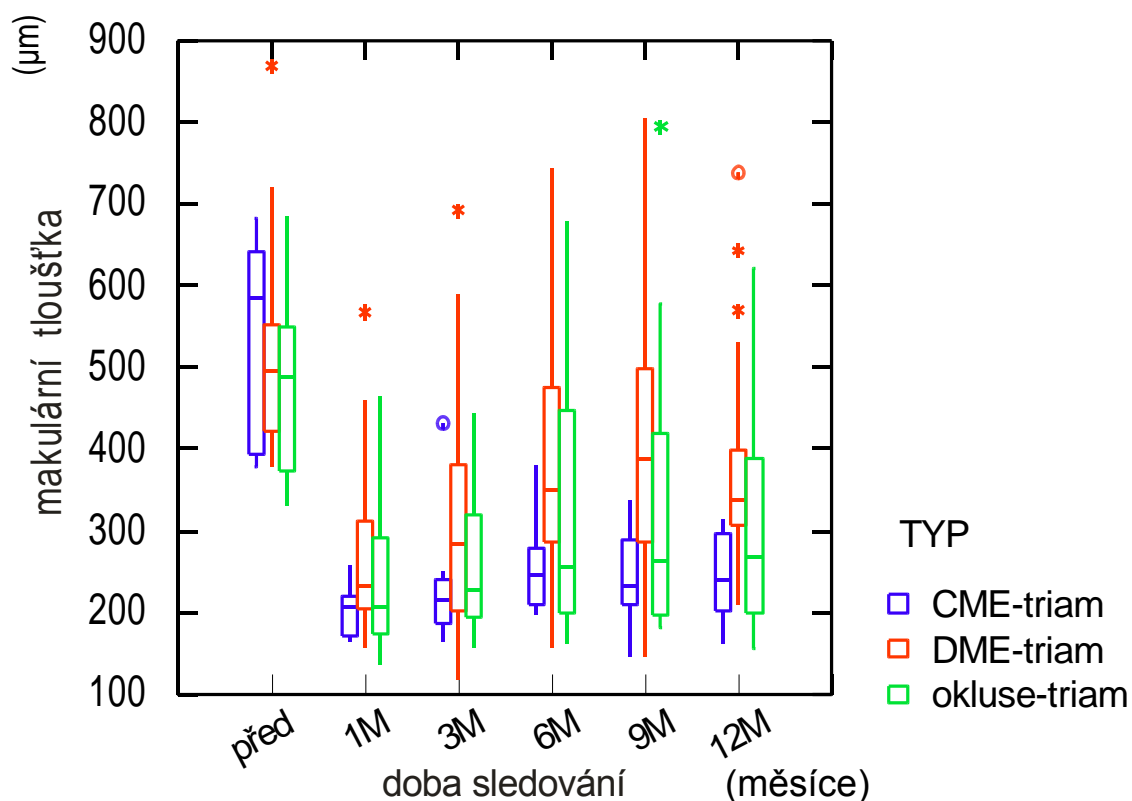
Tab. č. 17 – Porovnání průměrné MT v μm v jednotlivých skupinách ME

	DME	okluse	CME
před	518 \pm 112	476 \pm 106	537 \pm 129
1 měs	261 \pm 89	237 \pm 85	202 \pm 32
3 měs	320 \pm 141	262 \pm 93	235 \pm 84
6 měs	370 \pm 141	339 \pm 164	255 \pm 60
9 měs	402 \pm 143	322 \pm 172	243 \pm 59
12 měs	375 \pm 124	309 \pm 141	244 \pm 56

Graf č. 9 - Průměrné hodnoty MT v jednotlivých skupinách ME



Graf č. 10 – MT v jednotlivých skupinách ME znázorněná pomocí krabicového grafu



Pokles hodnot MT v průběhu sledovacího období jsme sledovali i procentuálně. Při následném porovnání mezi jednotlivými skupinami ME byl největší pokles MT ve všech sledovaných měsících prokázán ve skupině CME po operaci katarakty. Na konci sledovacího období byl zaznamenán pokles průměrné MT oproti vstupním hodnotám ve skupině DME o 27,6 %, ve skupině ME při venosní oklusi o 35,1 % a ve skupině CME po operaci katarakty o 54,6 %. Přehledně je procentuální pokles hodnot MT v jednotlivých skupinách v průběhu sledovacího období znázorněn v tabulce č. 18.

Tab. č. 18 – Procentuální pokles MT

	DME		Okluse		CME	
	µm	%	µm	%	µm	%
před	518		476		537	
1 měs	261	49,6	237	50,2	202	62,4
3 měs	320	38,2	262	45,0	235	56,2
6 měs	370	28,6	339	28,8	255	52,5
9 měs	402	22,4	322	32,4	243	54,7
12 měs	375	27,6	309	35,1	244	54,6

Hodnoty MT mezi jednotlivými skupinami byly statisticky testovány Kruskal-Wallisovým testem. Statisticky významné rozdíly makulární tloušťky mezi jednotlivými skupinami ME jsou zaznamenány v tabulce č. 19.

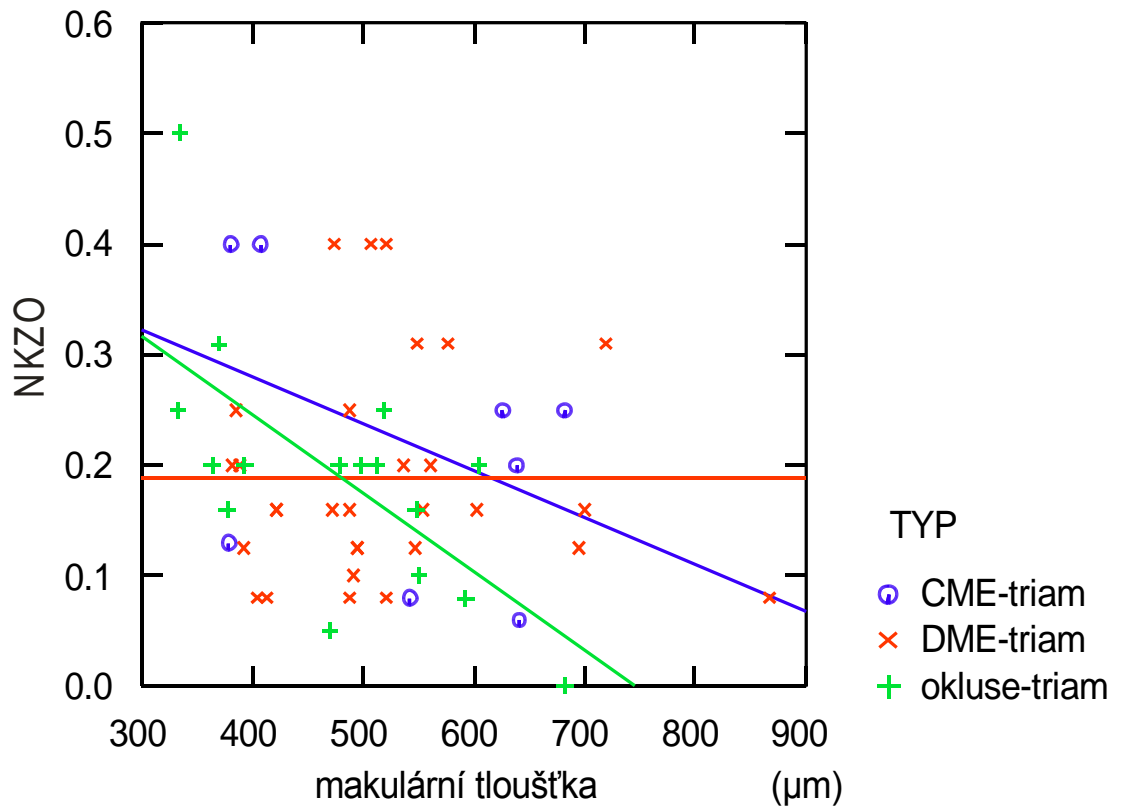
Tab. č. 19 – Statistická významnost MT mezi skupinami ME

	CME	DME
9 měsíců		
DME	0.003	
okluse	0.481	0.046
12 měsíců		
DME	0.002	
okluse	0.391	0.074

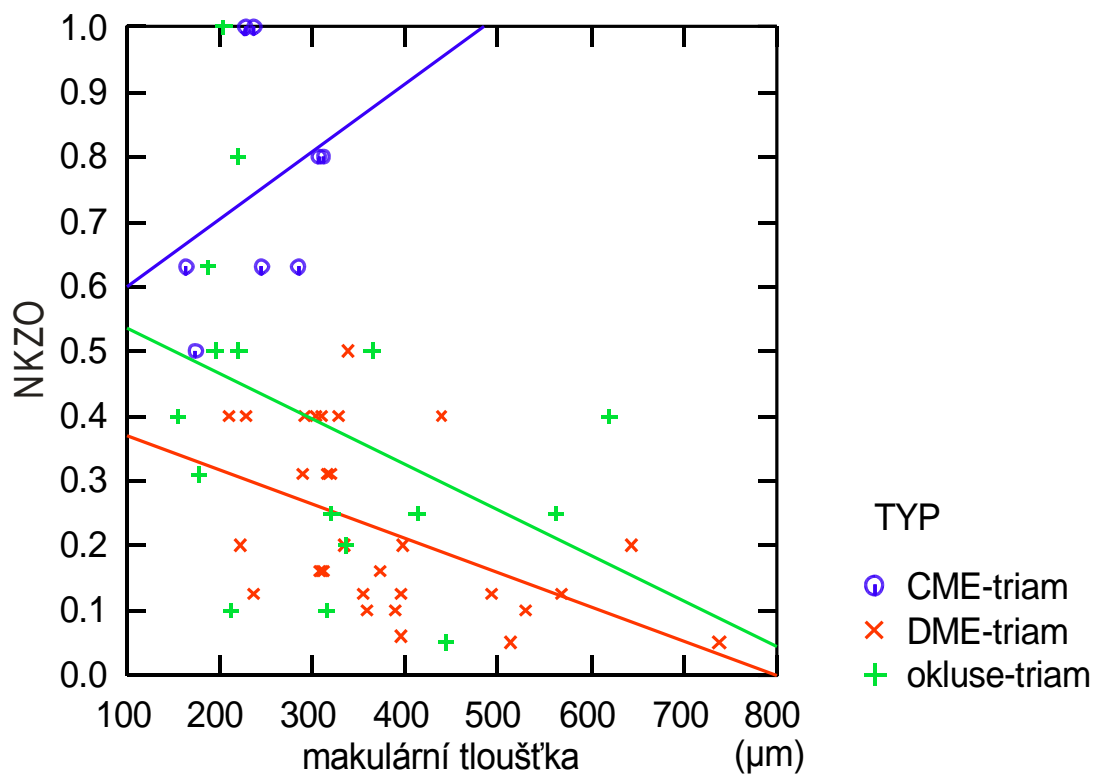
Velmi výrazné rozdíly jsou patrné mezi skupinou CME po operaci katarakty a DME v 9. měsíci ($p=0,003$) a ve 12. měsíci ($p=0,002$). Statisticky významný je i rozdíl v MT mezi DME a ME při venosní oklusi v 9. měsíci sledování ($p=0,046$).

V jednotlivých skupinách ME byla zkoumána i závislost mezi NKZO a MT pro hodnoty před zákrokem, 3 měsíce po aplikaci IVTA a na konci sledovacího období 12 měsíců po aplikaci IVTA. Lineární regresní analýza prokázala statisticky významnou závislost NKZO na MT jen pro skupinu ME při venosní oklusi a to pouze před zákrokem ($p=0,005$), v průběhu sledování již nebyla závislost statisticky významná. Pro skupinu DME byla prokázána statisticky významná závislost NKZO na MT jen na konci sledovacího období - 12 měsíců po léčbě IVTA. Pro skupinu CME po operaci katarakty nebyla prokázána statisticky významná závislost ani v jednom sledovaném období. Závislost NKZO na MT je graficky znázorněna na grafech č. 11 a č. 12.

Graf č. 11 – Lineární regresní analýza: závislost NKZO na MT v jednotlivých skupinách ME před aplikací IVTA



Graf č. 12 - Lineární regresní analýza: závislost NKZO na MT v jednotlivých skupinách ME 12 měsíců po aplikaci IVTA



Celkový počet zlepšených, stabilizovaných či zhoršených očí v jednotlivých skupinách ME na konci sledovacího období je uveden v tabulce č. 20.

Tab. č. 20 – Stav na konci sledovacího období

	DME - 30 NKZO/MT	okluse - 16 NKZO/MT	CME - 8 NKZO/MT
zlepšeno	16/28	12/12	8/8
stabilizace	6/0	2/0	0/0
zhoršeno	8/2	2/4	0/0

4.4.3 Počty aplikací IVTA

K udržení stabilizovaného nálezu byla v průběhu sledovacího období injekce IVTA nejčastěji opakována ve skupině DME – 2x ve 43,3% případů a 3x v 6,6% případů. Ve skupině ME při venosní oklusi byla IVTA injekce opakována 2x ve 37,5% případů a 3x v 6,25% případů. Ve skupině CME po operaci katarakty jsme injekci IVTA neopakovali ani v jednom případě. V žádné ze skupin jsme neopakovali aplikaci IVTA v případech, kdy byl po 1. injekci zaznamenán zvýšený NT. Počty opakovaných aplikací IVTA uvádí tab. č. 21.

Tab. č. 21 – Počty opakovaných aplikací IVTA v jednotlivých skupinách

	DME	okluse	CME
2 injekce	43,3 %	37,5%	0 %
3 injekce	6,6 %	6,25 %	0 %

4.4.4. Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky intravitreálního podání triamcinolonu jsou vznik nitrooční hypertenze a vznik či progresse katarakty. V celém souboru 54 očí se nitrooční hypertenze vyskytla u 14ti očí – tj. 25,9%. Ve všech případech jejího vzniku se jednalo o oči fakické. Ani v jednom případě nebyl zaznamenán zvýšený NT o očí

pseudofakických. Zvýšení NT nebylo zaznamenáno ani u čtyř očí s primárním chronickým glaukomem (2 x DME, 2x okluse). Výskyt nitrooční hypertenze u očí fakických a pseudofakických je uveden v tabulce č. 22. Frekvenci výskytu nitrooční hypertenze u fakických a pseudofakických očí jsme statisticky zhodnotili testem vzájemné nezávislosti a rozdíl je statisticky velmi významně odlišný ve prospěch očí fakických ($p=0,005$).

Tab. č. 22 – Výskyt nitrooční hypertenze

	NT v normě	Nitrooční hypertenze	CELKEM
FAKIE	24	14	38
PSEUDOFAKIE	16	0	16
CELKEM	40	14	54

Z 38 fakických očí v našem souboru byl vznik či progresse katarakty pozorován u 22 očí - tj. 57,9%, z toho 15x u DME a 7x u ME při venosní oklusi. Ani v jednom případě jsme v průběhu sledovacího období neprovedli operaci katarakty. Procentuální výskyt dvou nejčastějších komplikací aplikace IVTA v jednotlivých skupinách uvádí tab. č. 23.

Tab. č. 23 – Výskyt nežádoucích účinků

	DME	ME při oklusi	CME
Nitrooční hypertenze	26,6%	37,5%	0%
Katarakta	60%	53,8%	--

Sledovali jsme i vliv opakované aplikace IVTA na vznik či progresi katarakty. Z celkového počtu 17 fakických očí (11x DME, 6x ME při oklusi), u kterých byla opakována aplikace IVTA, jsme pozorovali vznik či progresi katarakty u 12 očí (8x DME, 4x ME při oklusi). Oproti tomu z celkového počtu 21 fakických očí (14x DME, 7x ME při oklusi), u kterých nebyla léčba IVTA opakována, jsme vznik či progresi katarakty pozorovali jen u 10-ti očí (7x DME, 3x ME při oklusi). Tyto výsledky jsme

statisticky zhodnotili testem vzájemné nezávislosti a rozdíl není statisticky významný ($p=0,154$).

Jiné komplikace (endofthalmitidu, krvácení do sklivce, sítnicové trhliny nebo odchlípení sítnice) jsme v souboru nezaznamenali.

5. Diskuse

Intravitreální injekce triamcinolonu se úspěšně používá v léčbě různých intraretinálních edematosních stavů. Bylo referováno o použití IVTA v léčbě DME [5,36,49,68,84,86,95,128], v léčbě ME při venosní oklusi [38,62,72,103,112,133], při uveitidách [25,78,100]. Triamcinolon napomáhá redukci nejen exsudace vlhké formy VPMD [24,46,48,69,74] ale i jako angiostatické agens při proliferativních ischemických retinopatií [7,8,73].

IVTA se v léčbě intraretinálních edematosních onemocnění aplikuje v různých dávkách a to v rozmezí od 1 mg do 25 mg. Nejčastěji se IVTA aplikuje v dávce 4 mg [49,84,86,95,109,128]. Jonas ve svých sděleních [67,68,72,74,75] opakovaně referoval o podávání IVTA v dávkách 20 a 25 mg. V Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) studii [27] byla aplikována dávka 1 a 4 mg IVTA. Audren a spol. [5] porovnávali vliv 2mg a 4 mg IVTA v léčbě difusního DME. V 6ti měsíčním sledování neprokázali rozdíl jednotlivých dávek na výslednou NKZO ani MT. Nicméně ve skupině s 2 mg IVTA pozorovali časnější následný vzestup hodnot MT, po počátečním poklesu po aplikaci IVTA než ve skupině se 4 mg. Spandau a spol. [123] porovnávali účinnost IVTA v dávkách 2 mg, 5 mg a 13 mg v léčbě DME. Zlepšení NKZO prokázali pouze ve skupině s 13 mg IVTA, zatímco ve skupinách se 2 resp. 5 mg IVTA zlepšení NKZO nepozorovali.

My jsme použili IVTA v dávce 4 mg v léčbě DME, ME při venosní oklusi a u Irvinova-Gassova syndromu. Zkoumali jsme účinnost IVTA v jednotlivých skupinách a pak jsme výsledky vzájemně mezi skupinami porovnali.

O intravitreální aplikaci 4 mg triamcinolonu v léčbě DME referovali Sutter a spol. [128], Martidis a spol.[84], Larsson a spol [82], Gillies a spol.[49], Massin a spol.[86], Audren a spol.[5] a další. Martidis a spol.[84] prokázal pokles MT oproti vstupní hodnotě o 55%, 57,5% a 38% v 1, 3. a 6. měsíci. V Larssonově souboru [82] je uváděn pokles MT ve 3. měsíci o 44,4% oproti vstupní hodnotě. Gillies a spol.[49] uvádějí pokles MT o 28% ve dvouletém sledování po IVTA. V našem souboru DME je

procentuální pokles MT po aplikaci IVTA oproti vstupní hodnotě o 49,6 %, 38,2 %, 28,6 % za 1, 3, 6 měsíce a o 27,6 % za 12 měsíců.

Průměrná NKZO se v našem souboru zlepšila z výchozích 0,19 na 0,32 za 3 měsíce, pak klesla na 0,29 za 6 měsíců a za 12 měsíců po IVTA na 0,23. Za 3 měsíce po léčbě IVTA bylo zlepšeno 86% očí, za 12 měsíců 53% očí. V našem souboru jsme jako zlepšení NKZO považovali každé zlepšení oproti vstupní hodnotě, neboť výchozí NKZO byla v mnohých případech velmi nízká. Do souboru jsme zahrnuli pouze pacienty bez pozitivní reakce na předchozí fotokoagulační léčbu. Sutter a spol. [128] v placebem kontrolované prospektivní studii prokázali za 3 měsíce 55% zlepšených očí o 5 a více písmen NKZO ve skupině pacientů léčených IVTA oproti 16% zlepšených očí léčených placebem. Martidis a spol. [84] prokázali zlepšení NKZO o 2,4 a 1,3 Snellen. řádků za 3 a 6 měsíců po aplikaci IVTA. Larsson a spol. [82] uvádějí zlepšení NKZO až u 79% pacientů za 3 měsíce po léčbě IVTA. Gillies a spol. [49] ve dvouleté, dvojitě maskované, placebem kontrolované randomizované studii nacházejí zlepšení NKZO o 5 a více písmen u 56 % očí léčených IVTA oproti 26% zlepšených očí léčených placebem. Mezinárodní vědecké týmy se dlouhodobě věnují výzkumu možných způsobů léčby DME. V posledních letech proběhly a stále probíhají četné mezinárodní klinické studie. Zatímco výsledky ETDRS studie z r. 1985 prokázaly, že jen 3% pacientů s DME mělo po fokální laserkoagulaci zlepšení zrakové ostrosti o 3 a více řádků [34] a u 26% očí s DME se navzdory laserovému ošetření zraková ostrost dokonce zhoršila, výsledky novější DRRCR.net studie jsou optimističtější. DRRCR.net studie [27] porovnávala 3 skupiny pacientů s DME. První skupina byla léčena fokální/grid fotokoagulací (330 očí) a druhé dvě byly léčeny aplikací IVTA v dávce 1 mg (256 očí) a 4 mg (254 očí). Po 4 měsících byla NKZO nejlepší ve skupině s léčbou 4 mg IVTA ($p < 0,001$ oproti laserové skupině a s $p = 0,001$ oproti skupině s 1 mg IVTA). Po 12 měsících nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v NKZO mezi jednotlivými skupinami a po 2-letém sledování byla NKZO nejlepší ve skupině laserové ($p = 0,02$ ve srovnání se skupinou s 1mg IVTA a $p = 0,002$ ve srovnání se skupinou se 4 mg IVTA). Při analýze podskupin zaznamenali zlepšení NKZO po 2 letech pouze v malé skupině 13-ti očí s velmi špatnou vstupní NKZO (0,06–0,1) léčené 4 mg IVTA [27]. V našem souboru mělo vstupní NKZO na této úrovni 22,2% pacientů. Výsledky DRRCR.net studie považují někteří autoři za obdivuhodné a ze závěrů usuzují, že v DRRCR.net studii byli zřejmě léčení diabetologicky lépe kompenzovaní pacienti, a že v této studii byla použita menší intenzita laserových bodů než ve studii ETDRS

[117]. Ze závěrů DRCCR.net studie sice vyplývá, že laser je při dlouhodobém sledování účinnější a bezpečnější než IVTA, přesto z analýzy podskupin lze usuzovat na oprávněné použití IVTA u pacientů s výchozí špatnou NKZO [19].

V celé řadě klinických randomizovaných studiích [26,88,89,127] bylo prokázáno významné zlepšení NKZO po intravitreální aplikaci anti VEGF preparátů. Stále častěji je v klinických studiích potvrzován význam kombinované léčby laserovou koagulací s intravitreálním podáním anti-VEGF preparátů či steroidů. Redukce MT ve skupině s kombinací IVTA a časného laserového ošetření byla srovnatelná s redukcí MT ve skupině s aplikací ranibizumabu v kombinaci s laserem a větší než ve skupině jen laserové [26]. Schachat [117] ve své práci uvádí, že intravitreálně aplikované anti VEGF preparáty mají v léčbě DME srovnatelný účinek jako IVTA, ale mají lepší intraokulární bezpečnostní profil.

O použití IVTA v léčbě ME při CRVO i BRVO referovali Williamson a O'Donnel [133], Flynn a Scott [38], Ip a spol. [62], Jonas a spol. [72], Scott a spol. [115] a další. Aplikace IVTA snižuje MT a zlepšuje NKZO u obou typů venosní okluse. Guthoff a spol. [51] ve své práci pozorovali NKZO $< 0,1$ u pacientů s ME při CRVO u 58% neléčených očí oproti 33% očí léčených aplikací 8 mg IVTA. Cakir [17] porovnával aplikaci 4 mg IVTA u pacientů s ME při BRVO před provedením grid laserkoagulace a až po provedení grid laserkoagulace. Pozoroval lepší výsledky u očí, u kterých byl IVTA aplikován bez předchozího laserového ošetření. Ip a spol. [62] aplikovali 4 mg IVTA pacientům s ME při CRVO. Prokázali významné zlepšení NKZO ve skupině s neischemickou formou CRVO a nevýznamné zlepšení u formy ischemické. Redukce MT byla významná u obou forem CRVO. Fakt, že redukce MT ne vždy koreluje se zlepšením NKZO vysvětlují degenerací fotoreceptorů na podkladě ischemie. Největší zlepšení NKZO po IVTA je pozorováno u BRVO i CRVO v rozmezí 3-6 měsíců po aplikaci a následný pokles NKZO ve většině případů již neovlivní ani další injekce IVTA [133]. Závislost mezi MT a NKZO byla studována i v jiných pracích [28,82] na souborech pacientů s DME a tato závislost nebyla ani zde prokázána. V našem souboru 16-ti očí s ME při venosní oklusi se NKZO zlepšila z výchozí průměrné hodnoty 0,19 na průměrných 0,39 na konci sledovacího období a zlepšení NKZO bylo statisticky významné ($p \leq 0,05$) ve všech sledovaných měsících. MT měřená na OCT poklesla z výchozích průměrných 476 μm na 309 μm na konci sledovacího období a pokles MT byl významný ve všech sledovaných měsících. Ve shodě s literárními údaji jsme ani my neprokázali závislost zlepšení NKZO na poklesu MT.

Výsledky rozsáhlé tříleté multicentrické studie SCORE, ve které bylo sledováno 271 očí s ME při CRVO a 411 očí s ME při BRVO a byl porovnáván u obou těchto skupin účinek IVTA v dávce 1 mg a 4 mg oproti standardní léčbě, ukazují, že nejlepší výsledky NKZO i MT jsou dosahovány u mladších pacientů s kratší dobou trvání ME [115]. Pacienti s CRVO v této studii, kteří byli léčeni IVTA dosáhli 5x častěji zlepšení NKZO o >15 písmen než pacienti neléčení [112]. U pacientů s BRVO nebyl pozorován rozdíl v NKZO mezi skupinou léčenou IVTA a skupinou se standardní léčbou (grid fotokoagulace) [113]. Vedle kortikoidů je v posledních letech do léčby ME při venosní oklusi úspěšně zaváděna i léčba anti VEGF preparáty [16,51]. Ve studii CRUISE byl léčen ME při CRVO ranibizumabem v dávce 0,3 nebo 0,5 mg měsíčně a po 6ti měsících bylo dosaženo průměrné zlepšení NKZO 12,7 resp. 14,9 písmen oproti 0,8 písmen ve skupině s placebem [16]. Experimentální práce Reháka a spol. [106] prokázala, že exprese VEGF je po indukci venosní okluse velmi rychlá, ale pouze přechodná - v řádu několika dní. Exprese dalších zánětlivých mediátorů je na rozdíl od VEGF prolongovaná několik týdnů. Z toho lze vyvozovat, že v raných stádiích ME by měla mít lepší efekt aplikace anti VEGF preparátů, zatímco u chronických forem ME by měla mít lepší efekt aplikace kortikoidů.

O použití IVTA v léčbě chronického CME po operaci katarakty bylo v literatuře také několikrát referováno [6,20,67]. V současné době, kdy s rostoucí kvalitou chirurgických postupů v operativě katarakty dochází ve výsledném hodnocení operace k posunu od kvantity vidění (NKZO) ke kvalitě vidění (kontrast, glare), je každé snížení zrakové ostrosti v důsledku pooperačního CME nepříjemnou komplikací [30]. Jonas a spol.[67] léčili aplikací IVTA v dávce 25 mg 5 pacientů s chronickým CME v rozmezí 3-12 měsíců po operaci katarakty. Všichni pacienti byli před léčbou IVTA léčení systémově inhibitory karboanhydrázy a místně aplikací 1% prednisolonových kapek po dobu 4 týdnů. Za průměrnou sledovací dobu 6,6 měsíce se průměrná NKZO zlepšila z výchozích 0,26 na 0,60. Zatímco v jiných studiích [66,70] uvádí stejný autor až u 50% očí po IVTA zvýšený NT, v tomto malém souboru neprokázal signifikantní rozdíl mezi vstupními hodnotami NT a hodnotami NT po aplikaci IVTA, přestože u 2 pacientů (40%) zaznamenal po aplikaci vyšší NT nad 21 mmHg. V našem souboru jsme léčili chronický CME po operaci katarakty u 8 očí dávkou 4 mg IVTA. Průměrná NKZO se zlepšila z výchozích 0,22 na 0,62 za 6 měsíců po aplikaci IVTA a na 0,75 za 12 měsíců. Zároveň průměrná MT klesla z původních 537 μ m na 255 μ m za 6 měsíců a na 244 μ m za 12 měsíců po léčbě IVTA. V práci Jonase a spol.[67] nebyly změny MT

hodnoceny. V našem souboru CME jsme nezaznamenali ani v jednom případě zvýšený NT po aplikaci IVTA. Stejně tak ani v ostatních dvou hodnocených skupinách (DME a ME po venosní oklusi) jsme nezaznamenali zvýšený NT po aplikaci IVTA u pseudofakických očí.

Zvýšený NT a vznik sekundárního glaukomu patří k nejčastějším komplikacím IVTA. Trabekulární trámčina a přední uveální tkáň mají vysokou koncentraci kortikosteroidních receptorů. Na mechanismu vzestupu NT se podílí nárůst extracelulárních proteinů, snížení fagocytární aktivity endoteliálních buněk trabekula a snížení produkce prostaglandinů, které regulují odtok [98]. Akutně může nastat elevace NT na podkladě mechanické obstrukce trabekula částicemi steroidu. Gillies a spol. [47] uvádí, že elevace NT po aplikaci IVTA je běžně diagnostikována do 2 měsíců po aplikaci a zvýšený NT trvá průměrně 8 měsíců. Bylo referováno o významném vztahu mezi vyšší hodnotou předoperačního NT a pravděpodobnou odezvou na steroidy [120]. Ačkoli u většiny pacientů je elevace NT dobře zvládnána medikamentosní léčbou, existuje riziko nezvládnutelného sekundárního glaukomu, který vyžaduje chirurgickou intervenci. Vzestup NT je uváděn různými autory v závislosti na množství intravitreálně podaného triamcinolonu a intervalu po injekci v rozmezí 20-52% [2,66,70,74,84,109,128]. Ke zvládnutí nekontrolovatelně zvýšeného NT po aplikaci IVTA Jonas a spol. [70] popsali i nutnost provedení filtrující operace a Agrawal [2] referoval o provedení pars plana vitrektomie s odstraněním suspenze triamcinolonu ze sklivcové dutiny. V DRCN.net studii [27] bylo zvýšení NT zaznamenáno u 10% očí ze skupiny léčených laserem, u 20% očí ve skupině léčené 1 mg IVTA a u 40% očí ve skupině léčené 4 mg IVTA. Roth a spol.[109] v retrospektivní studii 929 očí, u kterých byl z různých indikací aplikován nejméně jednou (průměrně 1,6x) IVTA v dávce 4 mg, prokázali NT více než 21 mmHg za 6 měsíců u 28,2 % očí a za 12 měsíců u 34,6% očí. NT vyšší než 25 mmHg pozorovali za 6 měsíců u 14,6% a za 12 měsíců u 19,1% očí. Oči, u kterých byl po 1. injekci IVTA pozorován vyšší NT, měly až 3,4krát větší výskyt elevace NT po další injekci IVTA než oči, u kterých po 1. injekci IVTA zvýšení NT nenastalo. U 3 očí (0,3%) provedli pro medikamentosně neovlivnitelný sekundární glaukom chirurgický zákrok. Jako rizikové faktory pro vznik sekundárního glaukomu po IVTA injekci uvádějí preexistující glaukom, mladší věk a výskyt vzestupu NT po 1. injekci IVTA.

V našem souboru jsme v případě elevace NT po 1. injekci IVTA již druhou injekci neaplikovali. V celém souboru 54 očí jsme zaznamenali zvýšení NT nad 22 mmHg ve

25,9% - tedy ve spodní hranici rozpětí uváděného literárními zdroji. Ve skupině DME jsme takto zvýšený NT zaznamenali u 26,6% očí a ve skupině ME po venosní oklusi u 37,5% očí. Ve skupině DME byl NT ve všech případech kompenzován lokální antiglaukomovou terapií a ve 4 případech (50% z původního výskytu nitrooční hypertenze) jsme v průběhu sledovacího období mohli antiglaukomovou léčbu vysadit. Ve skupině ME po venosní oklusi jsme v jednom případě provedli pro dekompenzovaný sekundární neovaskulární glaukom chirurgický zákrok (cyclokryokoagulaci), v ostatních případech se zvýšeným NT jsme NT úspěšně kompenzovali lokální antiglaukomovou léčbou. Z celého souboru 54 očí po aplikaci IVTA jsme ani v jednom případě nezaznamenali zvýšený NT u očí pseudofakických. V našem souboru se frekvence výskytu vyššího nitroočního tlaku u fakických a pseudofakických očí statisticky velmi významně liší ($p = 0,005$). Tuto skutečnost považuji za významnou a v literatuře jsem nenašla podobné sdělení.

Vedle zvýšeného NT patří k častým komplikacím po aplikaci IVTA vznik či progresse katarakty. V našem souboru jsme tuto komplikaci pozorovali z celkového počtu 38 fakických očí u 22 očí, tedy v 57,9 % případů. V průběhu sledovacího období jsme operaci katarakty neprovedli u žádného z těchto pacientů. Vznik katarakty je urychlen kataraktogenním vlivem steroidů, užitím vyšší dávky a opakováním aplikace IVTA. Gillies a spol. [49] ve dvouleté, prospektivní, dvojité maskované, placebem kontrolované, randomizované studii prokázal 54% vznik katarakty po IVTA a všichni tito pacienti podstoupili v průběhu sledovacího období operaci. Vyšší procento uvádí v souvislosti s opakovanou aplikací IVTA. V DRCR.net studii byla provedena operace katarakty v průběhu 2 let u 13% očí z laserové skupiny, u 23% očí ze skupiny léčených 1 mg IVTA a u 51% očí ze skupiny léčených 4 mg IVTA [27].

Vážnější komplikace (odchlípení sítnice, krvácení do sklivce, transientní okluse centrální retinální arterie nebo infekční endoftalmitida) jsou vzácné a v našem souboru jsme se s nimi nesetkali.

Je důležité uvést, že klinické známky nitroočního zánětu mohou být maskovány steroidy indukovanou imunitní supresí a tím může nastat i zpoždění v časné diagnostice event. infekční endoftalmitidy. V některých dřívějších sděleních byl výskyt endoftalmitid po IVTA uváděn 1,4% [64], v novější DRCR.net studii nebylo referováno o žádném výskytu endoftalmitidy po žádné z celkového počtu 1649 intravitreálních injekcí [27]. Moshfeghi a spol. [92] v retrospektivní, multicentrické studii ze sedmi akademických klinických center měli z celkového počtu 922

intravitreálních aplikací triamcinolonu 8 případů akutní endoftalmitidy – tj. incidence 0,87%. Na možný výskyt virové retinitidy po IVTA poukázali ve své práci Shah a spol. [118]. V souboru 736-ti pacientů po IVTA se virová retinitis objevila ve 3 případech (0,41%) v intervalu 10-26 měsíců po injekci. Vždy se jednalo o pacienty celkově oslabené - DM, ovariální karcinom po chemoterapii, HIV pacient s již prodělanou CMV retinitidou v minulosti. Ve všech 3 případech byla dávka aplikovaného IVTA 20mg. V literatuře je často zmiňován v souvislosti s aplikací IVTA také vznik neinfekční endoftalmitidy [60,61,96,108]. Nelson a spol. [96] referovali o 7 případech neinfekční endoftalmitidy vzniklé 2 dny po aplikaci IVTA, s přítomností hypopya, zhoršené NKZO a různým stupněm bolesti. Ve všech sedmi případech tyto symptomy bez léčby odezněly. Možnou příčinu vzniku sterilní endoftalmitidy někteří autoři spatřují v potenciálně toxickém účinku vehikula. Dierks a spol. [29] ve své práci ale neprokázali snížení ERG odpovědi ukazující na možný toxický efekt prezervancí v triamcinolonu a kuriozně prokázali u očí po aplikaci IVTA nárůst v tyčinkové ERG b-vlně. Na základě těchto poznatků vyslovili domněnku o možném použití IVTA i u dědičných retinálních dystrofií.

6. Závěr

- Intravitreálně aplikovaný triamcinolon acetonid je účinný v léčbě všech tří zkoumaných skupin makulárního edému. Ve všech skupinách ME jsme prokázali redukci MT i zlepšení NKZO v průběhu i na konci sledovacího období. Zlepšení obou sledovaných parametrů bylo ve všech skupinách (s výjimkou NKZO u CME) nejvýznamnější při kontrole za 1 měsíc po aplikaci IVTA ($p < 0,001$ až $p = 0,012$ pro NKZO i MT) a v dalším průběhu se lišilo.

Ve skupině DME - bylo zlepšení NKZO ještě ve 3. měsíci na stejné úrovni jako 1 měsíc po aplikaci a v dalších kontrolních měsících se již NKZO mírně zhoršovala. Statisticky významné zlepšení NKZO ($p < 0,05$) oproti vstupní hodnotě bylo prokázáno v 1., 3., 6. i v 9. měsíci. Ve 12. měsíci bylo zlepšení již nevýznamné ($p = 0,057$). Redukce ME měřená na OCT byla velmi významná ve všech sledovaných měsících ($p < 0,001$).

Ve skupině ME při venosní oklusi – bylo zlepšení NKZO významné ve všech sledovaných měsících. Nejvýznamnější zlepšení bylo 1 měsíc po aplikaci IVTA ($p = 0,001$), v dalších měsících významnost kolísala mezi $p = 0,002$ a $p = 0,003$. Redukce ME byla významná ve všech sledovaných měsících, v 1. měsíci při $p < 0,001$ a na konci sledovacího období ve 12. měsíci při $p = 0,007$.

Ve skupině CME po operaci katarakty - bylo zlepšení NKZO také významné ve všech sledovaných měsících a NKZO se od 1. měsíce dále postupně zlepšovala. Na konci sledovacího období ve 12. měsíci bylo zlepšení nejvýznamnější ($p = 0,011$). Redukce ME byla velmi významná po celou dobu sledování, v 1. i ve 12. měsíci při $p = 0,012$.

- Při porovnání účinku IVTA v jednotlivých skupinách ME byla aplikace IVTA nejúčinnější ve skupině CME po operaci katarakty. Hodnoty NKZO pro CME jsou statisticky velmi významně odlišné oproti ostatním diagnózám ve všech sledovaných časových obdobích kromě ME při venosní oklusi po 1 měsíci. Rovněž hodnoty MT ve skupině CME jsou velmi významně rozdílné oproti hodnotám MT ve skupině DME po 9-ti ($p = 0,003$) i 12-ti ($p = 0,002$) měsících.
- Opakování aplikace IVTA k udržení stabilizovaného nálezu bylo nezbytné ve skupině DME i ve skupině ME po venosní oklusi. Ve skupině CME po operaci katarakty jsme aplikaci IVTA v průběhu sledovacího období nemuseli opakovat.

- Ani u jedné ze skupin ME jsme neprokázali závislost mezi NKZO a výškou ME (MT měřenou na OCT) v průběhu sledovacího období.
- Z nežádoucích účinků byl nejčastější vznik či progresse katarakty a výskyt nitrooční hypertenze. Podstatné a statisticky velmi významné ($p=0,005$) je zjištění, že vznik sekundárního glaukomu nenastal v ani jednom případě u pseudofakických očí.
- Na základě našich poznatků můžeme aplikaci IVTA bez výhrad doporučit v léčbě CME po operaci katarakty nereagujícího na standardní léčbu. U ostatních diagnos lze IVTA doporučit k terapeutické rozvaze jako doplňkovou léčbu v kombinaci s jinými terapeutickými postupy (laser, aplikace anti VEGF preparátů, PPV).

7. Použitá literatura

1. ADAMIS, A., P., SHIMA, D., T. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*, 2005, no. 25, s. 111–118.
2. AGRAWAL, S., AGRAWAL, J., AGRAWAL, T., P. Vitrectomy as a treatment for elevated intraocular pressure following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 2004, no. 138, s. 679-680.
3. ARCHER, D., KRILL, A., E., NEWELL, F., W. Fluorescein studies of normal choroidal circulation. *Am J Ophthalmol*, 1970, no. 69, s. 543-554.
4. ASHTON, N., CUNHA-VAZ, J., G. Effect of histamine on the permeability of the ocular vessels. *Arch Ophthalmol*, 1965, no 73, s. 211-223 .
5. AUDREN, F., LECLEIRE-COLLET, A., ERGINAY, A. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*, 2006, no. 142, s. 794-799.
6. BAKRI, S., J., BEER, P., M. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of macular disease. *Comp Ophthalmol Update*, 2005, no. 6, s. 143-150.
7. BANDELLO, F., POGNUZ, D., R., PIRRACCHIO, A. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for florid proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004 no. 242, s. 1024-1027.
8. BANDELLO, F., POLITO, A., POGNUZ, D., R. et al. Triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 2006, no. 124, s. 643-650.
9. BEER, P., M., BAKRI, S., J., SINGH, R., J. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003, no.110, s. 681- 686.
10. BHAGAT, N., GRIGORIAN, R., TUTELA, A. et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*, 2009, no. 54, s. 1-32.
11. BHAGAT, N., ZARBIN, M., A. Subthreshold micropulse diode laser for DME. *Retinal Physician*, 2011, vol. 8, no. 6, s. 48-53.
12. BOSCIA, F., FURINO, C., DAMMACCO, R. et al.. Intravitreal triamcinolone acetonide in refractory pseudophakic cystoid macular edema: Functional and anatomic results. *Eur J Ophthalmol*, 2005, no.15, s. 89-95.

13. BOYD, S., BRANCATO, R., STRAATSMA, B. Optical Coherence Tomography. Atlas and text. Copyright, English Edition, 2008 for Highlights of Ophthalmology. ISBN 978-9962-613-48-0.
14. BOYER, D., S. The pathophysiology of macular edema. *Supplement to Retina Today*, September 2011, s. 4-11.
15. BRINGMANN, A. Muller cells as players in retina edema. *Retina today*, 2008, vol.3, no. 3, s. 39-41.
16. BROWN, D., M., CAMPOCHIARO, P., A., SINGH, R., P. et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 2010, no. 117, s. 1124-1133.
17. CAKIR, M. IVTA for macular edema secondary to BRVO. *Retina Today*, 2008, vol. 3, no. 6, s.54-56.
18. CAMPOCHIARO, P., A., BROWN, D., M., PEARSON, A. et al. Long-term benefit of sustained-delivery flucinolone acetamide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011, no.118, s. 626-635.
19. CONEY, J., M., SCHARTMAN, J., P., SINGERMAN, L., J. Advancing treatments for diabetic macular edema. *Retinal Physician*, 2011, Vol. 8, no. 2, s. 40-46.
20. CONWAY, M., D., CANAKIS, C., LIVIR-RALLATOS, C. et al. Intravitreal triamcinolone acetamide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*, 2003, no. 29, s. 27-33.
21. COSCAS, G., CUNHA-VAZ, J., LOEWENSTEIN, A., SOUBRANE, G. Macular edema: a practical approach. *Developments in Ophthalmology*, 2010, vol.47, S. Karger AG, Basel, Switzerland. ISBN 978-3-8055-9434-9.
22. CUNHA-VAZ, J., G., SHAKIB, M., ASHTON, N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol*, 1966, no. 50, s. 441-453.
23. CUNHA-VAZ, J., G. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1978, no. 62, s. 351-355.
24. DANIS, R., P., CIULLA, T., A., PRATT, L., M. et al. Intravitreal triamcinolone acetamide in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2000, no. 20, s. 244-250.

25. DEGENRING, R., F., JONAS, J., B. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide as treatment for chronic uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2003, no. 87, s. 361.
26. DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010, no. 117, s. 1064-1077.
27. DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2008, no. 115, s. 1447-1459.
28. DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK. Relationship between Optical Coherence Tomography – measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2007, no. 114, s. 525-536.
29. DIERKS, D., LEI, B., ZHANG, K. et al. Electroretinographic effects of an intravitreal injection of triamcinolone in rabbit retina. *Arch Ophthalmol*, 2005, no. 123, s. 1563 – 1569.
30. DONNENFELD, E., D. CME from the anterior segment surgeon's perspective. *Retina Today*, 2008, no. 3, s. 60–62.
31. DUCOURNAU, D., DUCOURNAU, Y. A closer look at the ILM. *Retinal Physician* (Adjunct to), 2008, vol. 5, no. 6, s.1-15.
32. DUSOVA, J., STUDNIČKA, J., RENCOVA, E. a spol. Triamcinolon v léčbě diabetického makulárního edému - roční výsledky. *Čes a slov Oftal*, 2008, no. 64, s. 149–152.
33. DUSOVA, J., STUDNIČKA, J., RENCOVA, E. a spol. Intravitreální aplikace triamcinolonu v léčbě makulárního edému. *Čes a slov Oftal*, 2006, no. 62, s. 200– 206.
34. EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol*, 1985, no. 103, s. 1796-1806.
35. EDELMAN, J., L., LUTZ, D., CASTRO, M., R. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood- aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res*, 2005, no. 80, s. 249-258.

36. ER, H., YILMAZ, H. Intravitreal cortisone injection for refractory diffuse diabetic macular edema, *Ophthalmologica*, 2005, no. 219, s. 394 - 400.
37. FERCHER, A., F., HITZENBERGER, C., K., DREXLER, W. et al. In vivo Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*, 1993, no. 116, s. 113-114.
38. FLYNN, H., W., SCOTT, I., U. Intravitreal triamcinolone acetate for macular edema associated with diabetic retinopathy and venous occlusive disease. *Arch Ophthalmol*, 2005, no. 123, s. 258-259.
39. FRANK, R., N. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In Ryan, S.J., editor. *Retina*, 4th ed., Volume 2. St. Louis, Elsevier Inc., 2006, 1241-1270.
40. FRIBERG, R., KARATZA, E., C. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*, 1997, no. 104, s. 2030-2038.
41. FUNATSU, H., YAMASHITA, H., NAKAMURA, S. et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2006, no. 113, s. 294-301.
42. FURINO, C., FERRARI, T., M., BOSCIA, F. Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy. *Retina*, 2003, no. 23, s. 771-776.
43. GANDORFER, A., MESSMER, E., M., ULBIG, M., W. et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*, 2000, no. 20, s. 126–133.
44. GASS, J., D., M. Stereoscopic atlas of macular diseases, diagnostic and treatment. 4th ed., Volume 1. St. Louis, Mosby Inc., 1997, ISBN 0-8151-3416-9, s. 493.
45. GASS, J., D., M., NORTON, E., W., D. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. *Arch Ophthalmol*, 1966, no. 76, s. 646-661.
46. GILLIES, M., C., KUZNIARZ, M., CRAIG, J. et al. Intravitreal triamcinolone – induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology*, 2005, no. 112, s. 139-143.
47. GILLIES, M., C., SIMPSON, J., M., BILLSON, F., A. et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone. Results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 2004, no. 122, s. 336-340.

48. GILLIES, M., C., SIMPSON, J., M., LUO, W. et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration. One-year results. *Arch Ophthalmol*, 2003, no. 121, s. 667-673.
49. GILLIES, M., C., SUTTER, F., K., P., SIMPSON, J., M. et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 2006, no. 113, s. 1533-1538.
50. GORDON, D., M. Prednisone and prednisolone in ocular disease. *Am J Ophthalmol*, 1956, no. 41, s. 593-600.
51. GUTHOFF, R., MEIGEN, T., HENNEMANN, K. et al. Comparison of bevacizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion – a matched-pairs analysis. *Ophthalmologica*, 2010, no. 224, s. 126-132.
52. HALLER, J., A., KUPPERMANN, B., D., BLUMENKRANZ, M., S. et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2010, no. 128, s. 289-296.
53. HALLER, J., A., BANDELLO, F., BELFORT, R., JR. et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion. Twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011, no. 118, s. 2453-2460.
54. HALLER, J., A., BANDELLO, F., BELFORT, R., JR. et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010, no. 117, s. 1134-1146.
55. HARBOUR, J., W., SMIDDY, W., E., FLYNN, H., W. et al. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*, 1996, no. 121, s. 405–413.
56. HEIER, J., S., DONNENFELD, E., D., SPAIDE, R. et al. A multi-disciplinary approach to the management of cystoid macular edema. Supplement to *Retina Today*, 2008, vol. 3, no 3.
57. HEIER, J., S., TOPPING, T., M., BAUMANN, W. et al. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute

- pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology*, 2000, no. 107, s. 2034-2038.
58. HIDA, T., CHANDLER, D., ARENA, J., E. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol*, 1986, no. 101, s. 190–195.
 59. HOPE-ROSS, M. Cystoid macular oedema following cataract extraction – a persistent problem. *Eyeneews*, 2001, no. 8, s. 7-12.
 60. CHEN, S., D., LOCHHEAD, J., MC. DONALD. B. et al. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone injection for the treatment of pseudophakic cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol*, 2004, no. 88, s. 843-844.
 61. CHEN, S., D., LOCHHEAD, J., PATEL, C., K. Difuse intraocular dispersion of triamcinolone particles as a cause of sterile endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*, 2004, no. 122, s. 1733.
 62. IP, M., S., GOTTLIEB, J., L., KAHANA, A. et al. Intravitreal triamcinolone for treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 2004, no. 122, s. 1131-1136.
 63. IRVINE, S., R. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol*, 1953, no. 36, s. 599-619.
 64. JAGER, R., AIELLO, L., P., PATEL, S., C. et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*, 2004, no. 24, s. 676-698.
 65. JAISSE, G., B., SZURMAN, P., BARTZ-SCHMIDT, K., U. Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen. *Klin Monatsbl Augenheilk*, 2005, no. 222, s. 390-395.
 66. JONAS, J., B., KREISSIG, I., DEGENRING, R., F. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*, 2003, no. 87, s. 24-27.
 67. JONAS, J., B., KREISSIG, I., DEGENRING, R., F. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2003, no. 136, s. 384-386.
 68. JONAS, J., B., KREISSIG, I., SÖFKER, A. et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.*, 2003, no. 121, s. 57-61.

69. JONAS, J., B., DEGENRING, R., F., KREISSIG, I. et al. Exudative age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A prospective comparative nonrandomized study. *Eye*, 2005, no. 19, s. 163-170.
70. JONAS, J., B., DEGENRING, R., F., KREISSIG, I. et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*, 2005, no. 112, s. 593-598.
71. JONAS, J., B., HARDER, B., KAMPPETER, B., A.: Inter-eye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 2004, no. 138, s. 970-977.
72. JONAS, J., B., KREISSIG, I., DEGENRING, R., F. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002, no. 240, s. 782-783.
73. JONAS, J., B., KREISSIG, I., DEGENRING, R., F. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for ischemic ophthalmopathy. *Eur J Ophthalmol*, 2003, no. 13, s. 575-576.
74. JONAS, J., B., KREISSIG, I., HUGGER, P. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2003, no. 87, s. 462-468.
75. JONAS, J., B., MARTUS, P., DEGENRING, R., F. et al. Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.*, 2005, no. 123, s. 1338-1343.
76. KALVODOVÁ, B., ZÁHLAVA, J. Výsledky vitrektomie u cystoidního diabetického makulárního edému zjištěné optickou koherentní tomografií. *Čes. a slov. Oftal.*, 2002, no. 58, s. 224–232.
77. KAMPIK, A. Vitrectomy in the management of diabetic macular edema. *Retina today*, 2011, vol. 6, no. 5, s. 64-66.
78. KARAKORLU, M., KARAKORLU, S., A., OZDEMIR, H. Intravitreal triamcinolone acetonide in Vogh-Koyanagi-Harada syndrome. *Eur J Ophthalmol*, 2006, no. 16, s. 481-483.
79. KLEIN, R., KLEIN, B., E., MOSS, S., E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 1995, no. 102, s. 7-16.
80. KOLÁŘ, P. a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. Grada Publishing a.s., Praha, 2008. ISBN 978-80-247-2605-2.

81. LANG, Y., LEIBU, R., SHOHAM, N. et al. Evaluation of intravitreal Kenalog toxicity in humans. *Ophthalmology*, 2007, no. 114, s. 724-731.
82. LARSSON, J., ZHU, M., SUTTER, F. et al. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol*, 2005, no. 139, s. 802-806.
83. LEWIS, H., ABRAMS, G., W., BLUMENKRANZ, M., S. et al. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, 1922, no. 99, s.753-759.
84. MARTIDIS, A., DUKER, J., S., GREENBERG, P., B. et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2002, no. 109, s. 920-927.
85. MARTIDIS, A., DUKER, J., S., PULIAFITO, C., A. Intravitreal triamcinolone for refractory cystoid macular edema secondary to Birdshot retinochoroidopathy. *Arch Ophthalmol*, 2001, no. 119, s. 1380-1383.
86. MASSIN, P., AUDREN, F., HAOUCHINE, B. et al. Intravitreal triamcinolone acetamide for diabetic diffuse macular edema: Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*, 2004, no. 111, s. 218-224.
87. MCCUEN, B., W., II, BESSLER, M., TANO, Y. et al: The lack of toxicity of intravitreal triamcinolone acetamide. *Am J Ophthalmol*, 1981, no. 91, s. 785-788.
88. MICHAELIDES, M., KAINES, A., HAMILTON, R., D. et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data:report 2. *Ophthalmology*, 2010, no. 117, s. 1078-1086.
89. MITCHELL, P., BANDELLO, F., SCHMIDT-ERFURTH, U. et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011, no. 118, s. 615-625.
90. MIYAKE, Y., MIYAKE, K., SHIROYAMA, N. Classification of aphakic cystoid macular edema with focal macular electroretinograms. *Am J Ophthalmol*, 1993, no. 116, s. 576-583.
91. MOORMAN, C., M., HAMILTON, A., M. Clinical applications of the micropulse diode laser. *Eye*, 1999, no. 13, s. 145–150.

92. MOSHFEGHI, D., M., KAISER, P., K., SCOTT, I., U. et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*, 2003, no. 136, s. 791-796.
93. NASRALLAH, F., P., JALKH, A., E., VANCOPPENROLLE, F. et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1988, no. 95, s. 1335-1339.
94. NAUCK, M., KARAKIULAKIS, G., PERRUCHOUD, A., P. et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 1998, no. 341, s. 309-315.
95. NEGI, A., K., VERNON, S., A., LIM, C., S. et al. Intravitreal triamcinolone improves vision in eyes with chronic diabetic macular oedema refractory to laser photocoagulation. *Eye*, 2005, no. 19, s. 747-751.
96. NELSON, M., L., TENNANT, M., T., SIVALINGAM, A. et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina*, 2003, no. 23, s. 689-691.
97. NĚMEC, P. Současné možnosti diagnostiky optické koherentní tomografie. In Rozsival, P. (Ed), *Trendy soudobé oftalmologie*, svazek 3, Praha, Galén, 2006, s.113-132.
98. NOECKER, R., J. Managing intraocular pressure elevation following intravitreal steroid injection, *Retinal Physician*, 2006, vol. 3, no. 6.
99. NOMA, H., FUNATSU, H., YAMASAKI, M. et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol*, 2005, no. 140, s. 256-261.
100. OHGURO, N., YAMANAKA, E., OTORI, Y. et al. Repeated intravitreal triamcinolone injections in Behcet disease that is resistant to conventional therapy: one-year results. *Am J Ophthalmol*, 2006, no. 141, s. 218-220.
101. OTANI, T., KISHI, S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2002, no.134, s. 214–219.
102. OZDEMIR, H., KARACORLU, M., KARACORLU, S., A. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2005, no. 140, s. 251–255.

103. PARK, CH., JAFFE, G., J., FEKRAT, S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003, no. 136, s. 419-425.
104. PENFOLD, P., L., GYORY, J., F., HUNYOR, A., B. et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1995, no. 23, s. 293-298.
105. PROVIS, J., M., SANDERCOE, T., HENDRICKSON, A., E.: Astrocytes and blood vessels define the foveal rim during primate retinal development. *Incest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, no. 41, s. 2827-2836.
106. REHAK, M., HOLLBORN, M., IANDIEV, I. et al.: Inflammatory factors in experimental retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica*, 2009, no. 87, s. 244.
107. RICHARD, G. Fluorescein angiography. Textbook and Atlas. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1990, ISBN 3-13-741901-8.
108. ROTH, D., B., CHIEH, J., SPIRN, M., J. et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol*, 2003, no. 121, s. 1279-1282.
109. ROTH, D., B., VERMA, V., REALINI, T. et al. Long-term incidence and timing of intraocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*, 2009, no. 116, s. 455-460.
110. ROTSOUS, T., G., MOSCHOS, M., M. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol*, 2008, no. 2, s. 919-930.
111. ŘEHÁK, J., REHÁK, M. a kol. Venósní okluse sítnice. Grada Publishing a.s., Praha, 2011. ISBN 978-80-247-3480-4.
112. SCORE STUDY RESEARCH GROUP. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 5. *Arch Ophthalmol*, 2009, no. 127, s. 1101-1114.
113. SCORE STUDY RESEARCH GROUP. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 6. *Arch Ophthalmol*, 2009, no. 127, s. 1115-1128.

114. SCOTT, I., U., FLYNN, H., W., JR., ROSENFELD, P., J. Intravitreal triamcinolone acetonide for idiopathic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2003, no. 136, s. 737- 739.
115. SCOTT, I., U., VAN VELDHUISEN, P., C., ODEN, N., L. et al. Baseline predictors of visual anuity and retina thickness outcomes in patiens with retinal vein occlusion: Standard care versus COrticosteroid for Retinal vein occlusion study report 10. *Ophthalmology*, 2011, no. 118, s. 345-352.
116. SCHOLL, S., KIRCHHOF, J., AUGUSTIN, A., J. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica* , 2010, no. 224, s. 8-15.
117. SCHACHAT, A., P. A new look at an old treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2008, no. 115, s. 1445-1446.
118. SHAH, A., M., OSTER, S., F., FREEMAN, W., R. Viral retinitis after intravitreal triamcinolon injection in patiens with predisposing medical comorbities. *Am J Ophthalmol*, 2010, no. 149, s. 433-440.
119. SINGH, A., STEWART, J., M. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*, 2009, no. 49, s. 1-11.
120. SMITHEN, L., M., OBER, M., D., MARANAN, L. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*, 2004, no. 138, s. 740-743.
121. SOSNA, T., ŠVANCAROVÁ, R., NETUKOVÁ, M. Diabetická retinopatie – rizikové faktory, prevence a terapie. *Čes. a slov. Oftal.*, 2010, no. 66, s. 195-203.
122. SPAIDE, R., F., SORENSON, J., MARANAN, L. Combined photodynamic therapy with verteroporphin and intravitreal triamcinolone acetonide for chorioidal neovascularization. *Ophthalmology*, 2003, no. 110, s. 1517-1525.
123. SPANDAU, U., H., DERSE, M., SCHMITZ-VALCKENBERG, P. et al. Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 2005, no. 89, s. 999-1003.
124. STEFANSSON, E., MACHAMER, R., DE JUAN, E. et al. Retinal oxygenation and laser treatment in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1992, no. 113, s. 36-38.
125. STEFANSSON, E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, no. 247, s. 147-163.

126. STOLBA, U., BINDER, S., GRUBER, D. et al. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2005, no. 140, s. 295-301.
127. SULTAN, M., B., ZHOU, D., LOFTUS, J. et al. A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011, no. 118, s. 1107-1118.
128. SUTTER, F., K., SIMPSON, J., M., GILLIES, M., C. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. *Ophthalmology*, 2004, no. 111, s. 2044-2049.
129. TANO, Y., CHANDLER, D., B., MACHEMER, R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 1980, no. 90, s. 810-816.
130. THE CENTRAL VEIN OCCLUSION STUDY GROUP Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology*, 1994, no. 102, s. 1425-1433.
131. TRANOS, P., G., WICKREMASINGHE, S., S., STANGOS, N., T. et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol*, 2004, no. 49, s. 470-490 .
132. VUJOSEVIC, S., BOTTEGA, E., CASCIANO, M. et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina*, 2010, no. 30, s. 908-916.
133. WILLIAMSON, T., H., O'DONNELL, A. Intravitreal triamcinolone acetonide for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2005, no. 139, s. 860-866.
134. WOLFENBERGER, T., J. The historical discovery of macular edema. *Documenta Ophthalmologica*, 1999, no. 97, s. 207-216.
135. YAMAMOTO, S., YAMAMOTO, T., HAYASHI, M. et al.: Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001, no. 239, s. 96-101.
136. YILMAZ, T., WEAVER, CH., D., GALLAGHER, M., J. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema. A systematic review. *Ophthalmology*, 2009, no. 116, s. 902-913.