

Trombolýza okluze centrální retinální arterie alteplázou

Mach R.¹, Procházka J.²

Oční oddělení¹ a Oddělení intenzivní medicíny² Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem, ředitel MUDr. T. Indra

SOUHRN

Cíl: Systémová akutní trombolýza (fibrinolýza) je jednou z metod léčby uzávěru centrální retinální arterie. Přinášíme naše první výsledky tohoto málo užívaného léčebného postupu.

Metodika a soubor: Pacienti byli léčeni infuzí fibrinolytika alteplázy (tkáňový aktivátor plazminogenu, Actilyse®) v dávce 0,9 mg/kg, nejdříve jako bolus 10 % dávky, zbytek v pomalé infuzi za monitorace vitálních funkcí a koagulačních parametrů. Kontraindikací trombolýzy jsou hlavně tumory, krvácivé stavy, operace v posledních 3 měsících, stav po proběhlé cévní mozkové příhodě, ledvinová a jaterní onemocnění. Od listopadu 2006 do dubna 2007 jsme léčili trombolýzou celkem 5 pacientů – 2 pacienti s okluzí větve centrální retinální arterie (BRAO) temporálně, s charakteristickým kvadrantovým výpadem zorného pole a snížením zrakové ostrosti, a 3 pacienty s kmenovou okluzí či hemiokluzí centrální retinální arterie (CRAO).

Výsledky: Všichni pacienti měli druhý den po trombolýze zlepšenou centrální zrakovou ostrost. Oba pacienti s větвовou okluzí již druhý den po trombolýze měli zrakovou ostrost 1,0, prodleva od začátku příhody byla přes 12 hodin. Dvěma ze tří pacientů s kmenovou okluzí se zraková ostrost po trombolýze finálně zlepšila z praktické slepoty na 0,66. Třetí pacient, jenž přišel s latencí přes 30 hodin, registroval částečné zlepšení krátce po trombolýze, ale postupem se zraková ostrost opět zhoršila.

Závěr: Trombolytická léčba je pro pacienta rozhodně přínosem v porovnání s konzervativní léčbou. Vzhledem k mnoha kontraindikacím a možným komplikacím je třeba vhodného pacienta pečlivě vybírat. Výkon sám je vázán na speciální lůžka s monitorací vitálních funkcí a koagulačních parametrů pacienta při výkonu a po něm. U 4 z 5 našich pacientů skončila rychlou úpravou zrakové ostrosti téměř k normálu. Efekt se projevil ještě při zahájení léčby 18 hodin od začátku příhody, po 30. hodině byl již špatný.

Klíčová slova: uzávěr retinální arterie, trombolýza, tkáňový aktivátor plazminogenu, zraková ostrost

SUMMARY

Thrombolysis in Central Retinal Artery Occlusion using the Alteplasis

Aim: The systemic acute thrombolysis (fibrinolysis) is one of methods how to treat occlusion of the central retinal artery. We present our first results of this rarely used treatment. **Material and methods:** The patients were treated by means of i. v. infusion of the fibrinolytic alteplasis (plasminogen tissue activator, Actilyse®) with the dose 0.9 mg/kg of body weight, first as a bolus of 10 % of the dose, the rest was slowly applied while monitoring vital functions and coagulations parameters. The contraindications of the thrombolysis are especially tumors, bleeding, any surgery in last three months, and the brain stroke in the medical history, and diseases of the liver and kidneys. From November 2006 to April 2007, we treated 5 patients by means of thrombolysis; two patients with the occlusion of the temporal branch retinal artery (BRAO) with characteristic quadrant scotoma of the visual field and decrease of the visual acuity, and three patients with central retinal artery occlusion or hemi-occlusion (CRAO). **Results:** The central visual acuity improved in all patients the next day after the thrombolysis. Both patients with the branch retinal artery occlusion had visual acuity 1.0, the delay between the thrombosis and the treatment was more than 12 hours. In two out of three patients with the central occlusion the visual acuity improved from practical blindness to 0.66. The third patient came with the latency of more than 30 hours; he registered partial improvement shortly after the thrombolysis, but later, the visual acuity decreased again. **Conclusion:** The thrombolytic treatment is definitely an advantage comparing to the conservative treatment. According to many contraindications and possible complications, it is necessary to select the eligible patient carefully. The treatment can be done on specialized in-patient department with the possibility to monitor vital functions and coagulations factors during the treatment as well as after it. In four out of five of our patients, the treatment finished with fast recovery of visual acuity almost to the normal. The effect of the treatment was good up to 18 hours after the occlusion; after 30 hours it was bad.

Key words: occlusion of the retinal artery, thrombolysis, plasminogen tissue activator, visual acuity

Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, No. 6, p. 245–248

Uzávěr retinální arterie je urgentní příhoda s vysokým rizikem trvalé slepoty. Hodnoty zrakové ostrosti u kmenového uzávěru se pohybují v rozmezí od 6/60 do pouhého světlocitu v krátkém časovém odstupu od začátku příhody, mnohdy s prodromy příhody samotné. Spontánní zlepšení je udáváno u méně než 15 % příhod. Konzervativní metody léčby (paracentéza, masáž bulbu, izovolemická hemodiluce, medikamentózní léčba acetazolamidem, pentoxifylinem, kyselinou acetylsalicylovou a inhalační terapie) nevykazují u mnoha pacientů významnější zlepšení zrakových funkcí [17]. Trombolytická

léčba je jedinou farmakologickou metodou aktivní léčby tromboz a embolií.

Cílem léčby je upravit retinální cirkulaci ještě před nastoupením nevratných ischemických změn. Ačkoli na zvířecích modelech (laboratorních opicích makak) je při retinálních okluzích udávána kritická časová hranice jen 15 až 120 minut při úplné okluzi, klinické zprávy dokazují možné zlepšení zraku pacientů ještě 3 dny po začátku příhody [2]. Při léčbě okluzí retinálních cév je nejčastěji v poslední době referováno o použití tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA), trombolytiku II.

Tab. 1. Souhrnná specifika pacientů s trombolýzou okluze retinálních arterií

Pohlaví	Lokalizace	Věk (roky)	Prodleva	ZO před trombolýzou	ZO po trombolýze	ZO za 3 měsíce
Žena	B – dx.	62	15 hod	2/50	6/9	6/9
Muž	B – dx.	68	17 hod	6/12	6/6	6/6
Muž	H – sin.	65	5 hod	Pohyb	6/9	6/9
Muž	H – dx.	72	31 hod	Pohyb	6/24 exc.	pohyb
Muž	C – sin.	58	18 hod	1/50	6/6	6/9

B – větвовá, H – hemi, C – kmenová, ZO – zraková ostrost

generace. Trombolytika I. generace byla streptokináza a urokináza [4, 12, 13, 18, 19]. Trombolytika III. generace jsou mutanty rt-PA, jež mají delší eliminační poločas a významnější výsledky reperfuzí u nemocných s trombotickými uzávěry arteriálního systému.

Lidský rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA) je glykoprotein, aktivizující plazminogen přímo na plazmin, jenž rozpouští fibrinové sraženiny. Při trombolytické léčbě v průběhu pomalé žilní infuze dosahuje koncentrace podaného léku za 30 minut 90 % ustálené hladiny. Po přerušení aplikace hladina klesá s počátečním poločasem 4,4 minut, později 40 minut, celková clearance je 620 ml/min. Za 5 minut po ukončení infuze klesá jeho plazmatická hladina na 50 % výchozí hodnoty, za 10 minut na 20 %, za 20 minut na 10 %. Hlavním orgánem vylučování jsou játra, kde je rt-PA štěpen na aminokyseliny. V průběhu prvních 24 hodin po skončení léčby přípravkem nesmí být podána kyselina acetylsalicylová nebo intravenózně heparin. Pokud je podání heparinu nutné v jiné indikaci, nesmí jeho dávka překročit 10 tisíc IU/den subkutánně.

METODIKA

Akutní trombolýza (či fibrinolýza) může být buď cílená – intraarteriální (angiografická intervence), prováděná ve spolupráci s rentgenology, nebo celková – systémová intravenózní infuzní aplikace. Publikované práce posledních 15 let vycházejí nejen z oftalmologických, ale také z rentgenologických pracovišť a často referují o cílené, tedy invazivní metodě [7, 16]. Systémová, technicky jednodušší metoda je referována méně často [11]. Při trombolýze ve velkých cévách je známo, že lokální podávání trombolytika, například do plicnice, se nikdy neukázalo být prospěšnějším nežli celkové nitrožilní podání [5, 20].

U našich pacientů s okluzí retinálních arterií jsme vycházeli z neurologického modelu aplikace, podobně jako tomu je při léčbě cévní mozkové příhody (CMP). Doporučená dávka rt-PA (Actilyse®), 0,9 mg/kg tělesné hmotnosti (max. 90 mg) aplikovaných intravenózní infuzí během 60 minut, byla aplikována jako iniciační bolus 10 % celkového množství intravenózně, zbytek pak v pomalé infuzi. K vyloučení akutní ischemie mozku (riziko prokrvácení) je vhodné před aplikací rt-PA provést CT mozku. Při aplikaci a prvních 12–24 hodin by měl mít pacient absolutní klid na lůžku se zajištěním na úrovni jednotky intenzivní péče (JIP), protože je třeba monitorovat stav vědomí, monitorovat hemodynamické a ventilační parametry a monitorovat koagulační parametry (parciální tromboplastinový čas – APTT, protrombinový test – INR). V tomto období je třeba vyvarovat se kanylací a katetrizace po dobu 24 hodin.

Kontraindikací trombolýzy jsou krvácivé stavy, chronické

podávání antikoagulancií, prodělané intrakraniální krvácení v anamnéze, krvácení do zažívacího traktu (vředová choroba gastrointestinální exacerbovaná v posledních 3 měsících), nádory se zvýšeným rizikem krvácení, závažná jaterní onemocnění, velký chirurgický výkon v posledních 3 měsících, nekompenzovaná hypertenze, porod a přecitlivělost na složky přípravku.

VÝSLEDKY

Od listopadu 2006 do května 2007 jsme ošetřili akutní trombolýzou pět pacientů s okluzí retinální arterie – dva s typickou větвовou, dvě hemiokluze a jednoho s kmenovou okluzí. Oba pacienti s okluzí temporální arteriální větve měli klinicky edém sítnice mezi okludovanou temporální větví a centrální krajinou, makulární krajina byla bez typického třeshového zabarvení. Oba tito pacienti, žena a muž, přišli s více jak dvanáctihodinovou latencí. Druhý den po rozpuštění trombu infuzí rt-PA se u obou pacientů upravila zraková ostrost (ZO). Dvěma ze tří pacientů (3 muži) s kmenovou a částečnou kmenovou okluzí se zraková ostrost po trombolýze finálně zlepšila z praktické slepoty na 6/9. Třetí, jenž přišel s latencí přes 30 hodin, registroval částečné zlepšení krátce po trombolýze, došlo k úplné rekanalizaci okludované arterie do 3 dnů, ale do měsíce se zraková ostrost opět zhoršila a rozvinula se atrofie třetí zrakového nervu. Fluoresceinovou angiografií byla u prvního z nich diagnostikována okluze jen dolních větví, u druhého byla patrná kumulace fluoresceinu od vstupu kmene do oka k druhé bifurkaci nahoře i dole, u třetího byla stáza krve ve všech 4 větvích s fenoménem přílivu a odlivu v závislosti na dechu, zůstala pasáž v papilomakulární oblasti vzhledem k zásobení cilioretinální arterií. Edém sítnice přetrvával u všech pacientů přibližně týden po trombolýze, přestože se centrální zraková ostrost zlepšila již druhý den. Ve shodě s literárními údaji i naši pacienti měli přes úpravu zrakové ostrosti residuální monokulární defekty v zorném poli [15]. Specifika našich pacientů, jimž byla provedena trombolýza pro okluzi retinálních arterií, jsou shrnuta v tabulce 1.

DISKUSE

Spektrum indikací trombolytické léčby je širší, ale standardně byla či je prováděna u akutního infarktu myokardu, plicní embolie, ischemické mozkové příhody a trombóze hlubokých vén. Jako možnou komplikací léčby (až v 5 %) může být hemoragická mozková příhoda. Dobrá reparativní prognóza je u pacientů po CMP, kde byla léčba začata do 4 až 5 hodin po příhodě. U okluzí retinálních arterií jsou uváděny roz-

dílné hraniční časy efektivity léčby. Při okluzi centrální retinální arterie provádí fibrinolyzu do 6 hodin od začátku příhody Weber [19], Padolechia jen do 4–5 hodin [14], Pettersen v rozmezí 6–12 hodin po začátku příhody [15]. Studie EAGLE (European Assessment Group for Lysis in the Eye) sleduje pacienty s CRAO maximálně do 20 hodin od začátku příhody [3]. Toleranční čas mozku k akutní transienční ischemii je rozhodně však mnohem kratší, než je tomu na sítnici [9]. V porovnání se zvířecím modelem, kdy sítnice opic toleruje maximálně 100 minut ischemie po podvazu centrální retinální arterie [8], nám ukázala fluoresceinová angiografie, že při okluzi centrální retinální arterie u našich pacientů přetrvává částečný retinální krevní oběh. Kromě délky trvání okluze mají na prognózu vliv ještě další faktory:

1. stupeň okluze (totální je udávána v 5 %, subtotální v 73 % a inkompletní v 22 %),
2. počet okludovaných retinálních větví,
3. materiál, jenž arterii okluduje (cholesterol, destičkový trombus, kalcifikovaný embolus),
4. věk pacienta. Hlavním rizikovým faktorem vzniku CRAO samotné je vysoký krevní tlak v 32 % a abúzus nikotinu v 16 % [4], oba tyto faktory je třeba po akutní trombolýze eliminovat.

Konvenční (minimálně invazivní) terapie, tedy paracentéza přední komory oční, hypotonizující masáž bulbu fundus-kontaktní čočkou za kontroly cév na disku, inhalace směsi 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého či perorální podání acetazolamidu, pentoxifylinu či kyseliny acetylsalicylové měla jen 35 % úspěšnost zlepšení [1, 17].

Kontraindikace, jež nám eliminují rizikové pacienty, možno dělit na relativní a absolutní v případě vitální indikace trombolýzy (např. podle Evropské kardiologické společnosti). V oftalmologické indikaci musíme i relativní kardiologické kontraindikace považovat prakticky za absolutní, protože i samotné nežádoucí účinky (nejčastěji krvácení) mohou vážně tento postup zkomplikovat. Mezi absolutní kontraindikace jsou zařazeny aktivní vnitřní krvácení a nedávné spontánní intrakraniální krvácení. Za relativní vitální kontraindikace jsou považovány rozsáhlejší chirurgické zákroky, porod, orgánová biopsie nebo punkce nekomprimovatelných cév v posledních 10 dnech, ischemická mozková cévní příhoda v posledních 2 měsících, gastrointestinální krvácení v posledních 10 dnech, závažné trauma v posledních 15 dnech, neurochirurgický zákrok nebo oční operace v posledním měsíci, nekontrovaná hypertenze (systolický tlak > 180 mm Hg; diastolický tlak > 120 mm Hg), nedávná kardiopulmonální resuscitace, počet destiček < 100 000/mm³, tromboplastinový (protrombinový) čas prodloužený o 50 % (INR vyšší než 1,8), těhotenství, infekční endokarditida a v neposlední řadě i diabetická hemoragická retinopatie.

Při trombolytické léčbě je třeba pečlivým vyšetřením pacienta vyhnout se možným komplikacím popisovaným již v 70. letech minulého století při koronární trombolýze. Nejzávažnějším rizikem přicházejícím v úvahu je nitrolební krvácení, které může v některých případech končit až fatálně, obzvláště bylo-li 100 mg rt-PA aplikováno po kontinuální infuzi heparinu [10]. Mозkové krvácení se vyskytuje u 1 % nemocných, ale i léčba heparinem k němu vede u 0,5 % nemocných. Zvýšené riziko krvácení do mozku je u všech nemocných s intrakraniálním nebo cerebrovaskulárním onemocněním (např. v anamnéze záchvaty křečí, TIA), u nemocných po traumatu hlavy, u starších nemocných a u nemocných s hypertenzí. Mezi další významná rizika trombolytické léčby patří krvácení systémové nebo lokální (např. do zažívacího traktu, po injekční aplikaci apod.). Krvácení bývá závislé na dávce a způsobu aplikace (10–30 %). Vážné krvácení, tj. takové, u kterého je nutná hemoterapie (erytrocytární masa, fibrinogen, plazma), přichází asi v 1,7 % případů, ostatní krvácení nevyžadují léčbu. Riziko krvácení se zvyšuje především při nedodržení některé z kontraindikací. Pokud se objeví přetrvávající závažné krvácení, je nutno zastavit terapii. Bohužel žádný z laboratorních testů není

specifický pro odkrytí nebezpečí krvácivé komplikace. Krvácení je většinou manifestací skrytého slizničního defektu nebo nerespektované kontraindikace. Zdá se také, že riziko krvácivých komplikací se zvyšuje s délkou trvání trombolytické léčby. Krátkodobá trombolytická léčba akutní plicní embolie je prováděna nižším výskytem krvácivých komplikací oproti 12hodinové léčbě streptokinázou [20]. Gastrointestinální krvácení může nastat u nemocného se skrytou aktivní vředovou chorobou. Za méně významné potíže léčby možno považovat nauzeu, zvracení, hypotenzi, horečku či zimnici, jež je většinou intenzivistickou péčí o pacienta vyřešena bez následků. Prospektivní randomizovaná multicentrická studie léčby uzávěru centrální retinální arterie EAGLE, která začala v roce 2002 a vybízející v roce 2006 ke spolupráci další pracoviště, může v budoucnu potvrdit výhody trombolýzy i efekt či problémy léčby samotné. Kritériem pro zařazení pacienta do studie je věk 18–75 let a CRAO trvající méně než 20 hodin, se zrakovou ostroší horší 0,32. Do studie nejsou zařazeni pacienti s BRAO, zásobením makuly cilioretinální arterií a se závažným celkovým onemocněním. Měla by v závěru vyhodnotit efekt dosud užívané konzervativní léčby v porovnání s aplikací max. 50 mg rt-PA injikované neuroradiologem do arteria ophthalmica [3].

Malý soubor prvních pěti pacientů jsme záměrně nezpracovávali statisticky. Musíme předpokládat, že vzhledem k asi 30 % výskytu arteriálních embolií by v těchto případech měla být trombolýza neefektivní [6]. U našich pacientů jsme měli to štěstí, že se jednalo právě v převážné většině o destičkové emboly, resp. tromby nebo emboly, jež mohly být sekundárně provázené trombotizací. Povzbudivé výsledky našeho souboru, u nichž měla tato léčba efekt, jsou tedy nejspíše zkresleny malým počtem pacientů.

ZÁVĚR

Vysoké procento úspěšnosti při včas zahájené léčbě nás ospravedlňuje k úvaze, že trombolytická léčba je pro pacienta rozhodně přínosem v porovnání s konzervativní léčbou. Vzhledem k mnoha kontraindikacím a možným komplikacím je třeba pečlivě vybírat vhodného pacienta. Výkon sám je vázán na speciální lůžka s monitorací vitálních funkcí a koagulačních parametrů pacienta při výkonu a po výkonu. U 4 z 5 našich pacientů skončila rychlou úpravou zrakové ostrosti téměř k normálu. Efekt trombolytické léčby se projevil ještě po 18 hodinách od začátku příhody, po 31. hodině byl již výsledek špatný. Budoucností rozšíření trombolytické léčby může být také nápomocna prospektivní, randomizovaná, multicentrická studie léčby uzávěru centrální retinální arterie EAGLE (European Assessment Group for Lysis in the Eye).

Soudíme, že existující fyziologická redistribuce retinálního krevního zásobení při okluzi ochrání po krátkou dobu centrální krajinu od ischemie na úkor periferie, a i když zorné pole utrpí újmu, sítnice centrální krajiny se opět při včas zahájené léčbě může stát plně funkční.

LITERATURA

1. **Augsburger, J.J., Magargal, L.E.:** Visual prognosis following treatment of acute central retina artery obstruction. *Br. J. Ophthalmol.*, 64, 1980: 913–917.
2. **Duker, J.S., Brown, G.C.:** Recovery following acute obstruction of the retinal and choroidal circulations. A case history. *Retina*, 8, 1988: 257–260.
3. **Feltgen, N., Neubauer, A., Jurkies, B. et al.:** Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) for the treatment of central retinal artery occlusion: design issues and implications. *EAGLE Study report no. 1. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 244, 2006: 950–956.

4. **Framme, C., Spiegel, D., Roider, J. et al.:** Zentralarterienverschluss. Stellenwert der selektiven intraarteriellen Fibrinolyse. , 98, 2001: 725–730.
5. **Goldhaber, S.Z., Bounameaux, H.:** Thrombolytic therapy in pulmonary embolism. , 1, 2001: 213–220.
6. **Greven, C.M., Slusher, M.M., Weaver, R.G.:** Retinal arterial occlusions in young adults. Am. J. Ophthalmol., 120, 1995, 6: 776–83.
7. **Hattenbach, L.O.:** Lysistherapie bei retinalen Gefäßverschlüssen. Ophthalmologe, 95, 1998: 568–575.
8. **Hayreh, S.S., Koller, H.E., Weingeist, T.A.:** Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. Ophthalmology; 87, 1980: 75–78.
9. **Hayreh, S.S., Weingeist, T.A.:** Experimental occlusion of the central artery of the retina. IV: Retinal tolerance time to acute ischaemia. Br. J. Ophthalmol., 64, 1980: 818–825.
10. **Kase, C.S., O'Neal, A.M., Fisher, M. et al.:** Intracranial hemorrhage after use of tissue plasminogen activator for coronary thrombolysis. 112, 1990: 17–21.
11. **Kaftan, J., Wang, D.Z., Reddy, C.:** Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator thrombolysis in treatment of central retinal artery occlusion. Arch. Ophthalmol., 120, 2002: 1234–1236.
12. **Mach, R., Kessler, P., Rozsival, P. et al.:** Die lokale Fibrinolyse bei Thrombosen der Arteria centralis Retinae. Folia Ophthalmol., 16, 1991: 17–19.
13. **Mach, R., Kessler, P., Sušický, P. et al.:** Trombolýza arteriální sítnicové okluse urokinázou. Čs. Oftalmol., 48, 1992 : 42–47.
14. **Padolecchia, R., Puglioli, M., Ragone, M.C. et al.:** Superselective Intraarterial Fibrinolysis in Central Retinal Artery Occlusion. Am. J. Neuroradiol., 20, 1999: 565–567.
15. **Pettersen, J.A., Hill, M.D., Demchuk, A.M. et al.:** Intra-arterial Thrombolysis for Retinal Artery Occlusion: The Calgary Experience. Can. J. Neurol.Sci., 32, 2005: 507–511.
16. **Richard, G., Lerche, R.C., Knospe, V.:** Treatment of retinal arterial occlusion with local fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator. 1999: 768–773.
17. **Schmidt, D.P., Schulte-Montig, J., Schumacher, M.:** Prognosis of Central Retina Artery Occlusion: Local Intraarterial Fibrinolysis versus Konservative Treatment. Am.J. Neuroradiol., 23, 2002: 1301–1307.
18. **Schmidt, D., Schumacher, M., Wakhloo, A.K.:** Microcatheter urokinase infusion in central retinal artery occlusion. , 113, 1992: 429–434.
19. **Weber, J., Remonda, L., Mattle, H.P. et al.:** Selective Intra-arterial Fibrinolysis of Acute Central Retinal Artery Occlusion Stroke, 29, 1998: 2076–2079.
20. **Widimský, J., Malý, J. et al.:** Akutní plicní embolie a žilní trombóza: patogeneze, diagnostika, léčba a prevence. Triton, Praha 2005, 381 s.

*MUDr. Radomír Mach
Šumavská 21
400 11 Ústí nad Labem
radomir.mach@email.cz*

Oprava – dodatek

Dle dodatečného sdělení autorů byly následující práce podpořeny **výzkumným záměrem MZO 00179906:**

Nekolová J., Pozlerová J., Jirásková N., Kadlecová J., Rozsival P.: Pooperační výsledky expandibilní nitrooční čočky ACQUA (Mediphacos). Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, 5: 87–90.

Nekolová J., Pozlerová J., Jirásková N., Rozsival P.: Opacity zadního pouzdra u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, 5: 193–196.

redakce