ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.220323.5

Wylew krwi do plamki żółtej – terapia

Macular hemorrhage – therapy

Małgorzata Gawlak[1], Katarzyna Guzek[1], Bartosz Kuźlik[1], Ada Pandey[1], Dominika Prokop[1], Oliwia Cwalina[1], Kinga Czarnacka[1], Alicja Chmura-Hołyst[1], Isamel Alsoubie[1], Katarzyna Sajak-Hydzik[1, 2], Ilona Pawlicka[1, 2], Agnieszka Piskorz[1, 2], Maciej Kozak[1, 2], Anna Roszkowska[2]

[1] Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Dziekan: prof. dr hab. n. med. Filip Gołkowski

[2] Katedra Okulistyki, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Roszkowska

NAJWAŻNIEJSZE

Krwotok podsiatkówkowy w obszarze plamkowym jest nagłym stanem w okulistyce, grożącym trwałą utratą lub znacznym pogorszeniem wzroku, dlatego ważne jest dobranie odpowiedniej i najbardziej skutecznej metody terapeutycznej.

HIGHLIGHTS

Submacular hemorrhage in the macular area is an emergency condition in ophthalmology, threatening permanent loss or significant deterioration of vision, which is why it is so important to choose the appropriate and most effective therapeutic method.

STRESZCZENIE

Krwotok podsiatkówkowy do plamki żółtej i jego leczenie pozostają poważnym zagadnieniem okulistycznym. Obecnie brakuje dokładnych algorytmów, które można byłoby stosować w praktyce klinicznej. Użyteczność każdej z metod leczenia jest zależna od indywidualnych czynników współistniejących. Preparaty anty-VEGF wydają się w związku z tym kluczowe w leczeniu pacjentów ze zmianami o charakterze waskulopatii, natomiast w leczeniu pourazowego krwotoku do plamki ustępują one miejsca pneumatycznemu przesunięciu. Operacje, mimo większej inwazyjności i ryzyka, pozostają niezastąpione w przypadku dużych wylewów, znacznie przyspieszając ewakuację skrzepu. Celem poniższej pracy jest zbiorcze przedstawienie aktualnych badań dotyczących tego zagadnienia, a dzięki temu usystematyzowanie użyteczności danej metody ze względu chociażby na pierwotną przyczynę wystąpienia krwotoku. W niniejszym zestawieniu znalazły się obecnie stosowane w praktyce klinicznej metody, tj.: pneumatyczne przesunięcie krwi, terapia anty-VEGF, rtPA oraz metody operacyjne.

Słowa kluczowe: krwotok podsiatkówkowy, pneumatyczne przesunięcie krwi, anty-VEGF, rtPA, witrektomia

ABSTRACT

Submacular hemorrhage treatment is still an important issue in ophthalmology. At present we lack algorithms of treatment that could be used in clinical practice. Efficacy of every treatment method seems to differ by individual factors simultaneously existing in each patient. Therefore, anti-VEGF agents re-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:07,40

main crucial in treating patients with coexisting vasculopathy, while in posttraumatic hemorrhage we should lean towards other approaches, like pneumatic displacement. Operative methods, despite being more invasive and burdened with higher potential risk, are indispensable in large hemorrhages, significantly speeding up clot removal. The primary aim of this work is to collect recent data regarding this issue and to determine usefulness of treatment methods in specific cases, regarding factors such as hemorrhage pathophysiology. The following article pertains to currently used treatment methods, such as: pneumatic displacement, anti-VEGF therapy, rtPA and operative methods.

Key words: submacular hemorrhage, pneumatic displacement, anti-VEGF, rtPA, vitrectomy

For non-commercial use only

WSTĘP

Krwotok podsiatkówkowy charakteryzuje się nagromadzeniem krwi między nabłonkiem barwnikowym siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*) a siatkówką neurosensoryczną. To poważne i grożące utratą widzenia powikłanie wielu schorzeń, z których najczęściej występującym jest wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*). Do innych przyczyn należą: urazy oka, makrotętniaki tętnic siatkówki, zaburzenia krzepnięcia krwi, neowaskularyzacja plamki (MNV, *macular neovascularisation*) o różnej etiologii, zespół Tersona, jatrogenny krwotok podczas drenażu płynu podsiatkówkowego w trakcie zabiegów na odwarstwionej siatkówce lub laserowej fotokoagulacji siatkówki, a także krwawienia idiopatyczne [1]. Krwawienie podsiatkówkowe w plamce (SMH, *submacular hemorrhage*) poza podziałem na etiologię może być klasyfikowane również na podstawie wielkości wylewu, mierzonej średnicą dysku (DD, *disc diameter*). Wyróżnia się SMH: małe < 4 DD, średnie – powyżej 4 DD, ale nieprzekraczające skroniowych arkad naczyniowych, oraz duże – wychodzące poza wyżej wymieniony obszar [2]. Sama wielkość wylewu wpływa na dalsze decyzje w leczeniu i rokowanie. Krew uwięziona w przestrzeni podsiatkówkowej w ciągu kilku godzin może spowodować nieodwracalne uszkodzenia fotoreceprotów w efekcie toksycznego działania żelaza, hemosyderyny, fibryny i stresu oksydacyjnego oraz ograniczenia metabolizmu (transportu tlenu, składników odżywczych, ubocznych produktów przemiany materii), a także ucisku włóknika w powstających skrzepach. Wylew krwi może być również zlokalizowany w przestrzeni pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki, obniżając tym samym ostrość wzroku w przypadku dużych odwarstwień nabłonka barwnikowego bądź pęknięć RPE. Czynnikami ryzyka wystąpienia krwotoku do plamki wśród chorób ogólnych są nadciśnienie tętnicze oraz przewlekłe stosowanie leków przeciwkrzepliwych i przeciwpłytkowych [1].

METODY LECZENIA

Pneumatyczne przesunięcie krwi

Metoda leczenia wylewu krwi do plamki żółtej polegająca na przesunięciu zgromadzonej krwi z dala od plamki i obejmująca podanie do komory ciała szklistego działającego fibrynolitycznie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*), a następnie powietrza i gazu: heksafluorku siarki (SF_6) lub oktafluoropropanu (C_3F_8), została przedstawiona przez Chen i wsp. W schemacie przeprowadzano badanie dna oka po podaniu kropli rozszerzających źrenicę w celu sprawdzenia perfuzji tętnicy środkowej siatkówki, a następnie wykonano paracentezę komory przedniej, aby zapobiec skokowi ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dalszym etapem było doszklistkowe podanie tkankowego aktywatora plazminogenu, który przez działanie aktywujące przemianę plazminogenu w plazminę wspomaga fibrynolizę, czyli rozpuszczanie skrzepu, a następnie aplikację średnio 0,2–0,5 ml gazu heksafluorku siarki lub oktafluoropropanu do komory ciała szklistego. Po zabiegu pacjent powinien pozostać w pozycji twarzą do dołu, aby ułatwić przesunięcie się krwi spod plamki. Trzeba pamiętać o możliwym toksycznym działaniu tPA na siatkówkę, które może doprowadzić do martwicy i utraty fotoreceptorów, dlatego zaleca się unikanie stosowania dawki powyżej 50 µg [3]. W celu porównania skuteczności zastosowania samego gazu z zastosowaniem łącznie z tPA w ostrym krwotoku podsiatkówkowym spowodowanym urazem i pęknięciem naczyniówki Holland i wsp. przeprowadzili badanie u dwóch pacjentów. Pierwszemu pacjentowi wstrzyknięto sam gaz (0,04 ml SF_6), natomiast u drugiego zabieg był poszerzony o dodanie 50 µg tPA. Okazało się, że u chorego leczonego wyłącznie gazem ostrość wzroku poprawiła się po 2 miesiącach do 20/32, podczas gdy początkowo wynosiła 20/100. Natomiast u drugiego chorego, poddanego terapii łączonej, VA (*visual acuity*) poprawiła się z 20/125 do 20/63 po 6 dniach i 20/32 po 10 tygodniach. Badacze doszli do wniosku, że poprawa VA u obydwu pacjentów była podobna, natomiast procedura łączona mogłaby skutkować szyb-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:07,40

szym osiągnięciem efektów leczenia [4]. Biorąc pod uwagę możliwość toksycznego działania tkankowego aktywatora plazminogenu, zaczęto wykonywać samodzielne pneumatyczne przesunięcie krwi z użyciem jedynie gazu, po którym również należało utrzymywać pozycję twarzą w dół. Gopalakrishan i wsp. przeprowadzili badania z udziałem 20 pacjentów z krwotokiem podsiatkówkowym o różnej etiologii. Czas między wylewem a zabiegiem wynosił od 1 do 30 dni, a wyjściowa VA wahała się między ruchem ręki przed okiem a 20/125. U badanych zastosowano doszklistkowe wstrzyknięcie gazu, a następnie ułożono ich w pozycji leżącej na 5–7 dni. U 16 pacjentów zaobserwowano, że wynaczyniona krew została całkowicie lub częściowo odsunięta od plamki w ciągu 7 dni po iniekcji. Natomiast u 4 pacjentów doszło do krwotoku do ciała szklistego, który wymagał przeprowadzenia witrektomii [5]. Ohji i wsp. również wykazali, że pneumatyczne przemieszczenie krwi za pomocą gazu (C_3F_8) jest skuteczną metodą leczenia krwotoku podsiatkówkowego, bez konieczności użycia tkankowego aktywatora plazminogenu. Finalnie ostrość wzroku poprawiła się u wszystkich badanych [6].

W serii przypadków 3 pacjentów z krwotokiem podsiatkówkowym spowodowanym niedawnym lub starym tępym urazem Balughatta i wsp. zastosowali 0,3 ml czystego C_3F_8 i przeprowadzili paracentezę komory przedniej, w efekcie uzyskali znaczne przemieszczenie SMH oraz istotną poprawę widzenia w 2 z 3 opisanych przypadkach. Okres od wystąpienia urazu u badanych wynosił od 2 dni do 2 tygodni. Badacze wywnioskowali zatem, iż pneumatyczne przesunięcie krwi za pomocą gazu jest skuteczną techniką w postępowaniu z pacjentami po SMH wywołanym niedawnym lub starym urazem [7]. Metoda pneumatycznego przesunięcia wiąże się z większym obciążeniem chirurgicznym niż doszklistkowe podanie tPA. Jej skuteczność wydaje się związana z czasem, który upłynął od wystąpienia urazu do rozpoczęcia leczenia, jednak te przypuszczenia wymagają przeprowadzenia dalszych badań [8].

Preparaty anty-VEGF

Preparaty anty-VEGF są stosowane głównie w terapii SMH wtórnego do AMD i polipoidalnej waskulopatii naczyniówkowej (PCV, *polypoidal choroidal vasculopathy*). Niewątpliwą zaletą terapii jest mała inwazyjność w porównaniu z metodami operacyjnymi. Do możliwych działań niepożądanych należą m.in.: krótko- lub długoterminowy wzrost ciśnienia śródgałkowego, pojawienie się mętów szklistych, krwotok spojówkowy oraz zapalenie gałki ocznej (szacowane ryzyko rzędu 0,05%) [9–11]. Krwotok do ciała szklistego jako powikłanie iniekcji anty-VEGF obserwuje się częściej u pacjentów zażywających leki przeciwkrzepliwe oraz w przypadku dużych SMH > 20 DAs (*disc areas*) [12].

Na rynku dostępnych jest obecnie kilka leków o tym profilu działania, różniących się parametrami farmakokinetycznymi. Brakuje natomiast informacji mogących wykazać jednoznaczną wyższość któregoś z preparatów, choć w przypadku braku oczekiwanego efektu zamiana dotychczas stosowanego preparatu anty-VEGF na inny może przynieść korzyść w leczeniu [13, 14]. Badania na modelach zwierzęcych wykazały również zmiany w farmakokinetyce leków doszklistkowych w przypadku uprzednio wykonanej witrektomii polegające na wzmożonym klirensie leku i redukcji jego okresu półtrwania. Odkrycie to może wskazywać na potrzebę dostosowania leku do pacjenta i przewagę substancji dłużej działających, jak brolucizumab w wybranych przypadkach [15–17].

W SMH preparaty anty-VEGF używane są zarówno w monoterapii, jak i w terapii łączonej. Monoterapia anty-VEGF u pacjentów z wcześniejszym rozpoznaniem wysiękowego AMD wydaje się równie dobra (jeśli nie lepsza) co inne metody w przypadku małych, cienkich SMH z dobrą do umiarkowanej bazową najlepszą korygowalną ostrością wzroku (BCVA, *best corrected visual acuity*). W przypadku większych, niespełniających tych kryteriów wysięków mimo dobrych wyników długoterminowych monoterapii anty-VEGF raportowanych u części pacjentów lepsze wyniki zdaje się osiągać terapia łączona z metodami operacyjnymi (witrektomią tylną przez część płaską ciała rzęskowego [PPV, *pars plana vitrectomy*]) lub iniekcjami rtPA (*recombinant tissue-plasminogen activator*) [18–21]. Nowym, obiecującym zastosowaniem dla preparatów anty-VEGF może być SMH, będące okulistyczną manifestacją infekcji COVID-19. Opis przypadku chorującego na COVID-19 25-letniego mężczyzny, który doznał wylewu do plamki, pokazał poprawę z BCVA 6/60 na BCVA 6/9 po zastosowaniu ranibizumabu w monoterapii [22]. Obecnie nie ma wystarczającej liczby badań dotyczących zastosowania monoterapii anty-VEGF w SMH pourazowym. Leki te mają jednak szeroki profil działania, dzięki któremu można zahamować proces zapalny obecny po wylewie krwi do plamki i uszkodzeniu tkanek oka, wpływając na efektywność leczenia [23, 24].

Operacje i iniekcje rtPA

Większość prac na temat najnowszych terapii wylewów do plamki żółtej opisuje terapie skojarzone. Leczenie może mieć formę monoterapii lub terapii skojarzonej, która polega na łączeniu np. PPV z gazem i/lub rtPA w zależności od obecności lub braku wylewu krwi do ciała szklistego. Niektórzy autorzy przedstawiają propozycje podejścia do planowania terapii od strony patofizjologicznej oraz twierdzą, że operacja nie jest wskazana w każdym przypadku [25]. Ważnym elementem jest określenie wielkości wylewu, co warunkuje podejście do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego metodami klasycznymi, np. PPV, lub podejście nieoperacyjne, np. podanie rtPA. Zabiegi są wybierane w przypadku dużych wylewów i konieczności szybszego usunięcia materiału, ale sama operacja bez jednoczesnego

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:07,40

podawania gazu lub np. rtPA może nie przynieść zakładanych rezultatów [26].

Jednym z powodów powstania SMH jest wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD, *neovascular age-related macular degeneration*); obecnie nie ma konsensusu co do jednolitego postępowania w przypadku takiej patogenezy. Dwa badania dotyczące różnych strategii leczenia oraz różnych technik operacyjnych przy użyciu PPV nie wykazały znaczących statystycznie różnic między leczeniem w interwale 12 miesięcy poza wcześniejszą poprawą po użyciu czynnika anty-VEGF [27, 28]. Jedna i druga grupa badaczy użyły jako wyznacznika BCVA. Badanie retrospektywne Ali Said i wsp. wskazuje na to, że jednoczesne podanie powietrza i rtPA podczas PPV w przypadku SMH wywołuje poprawę u pacjentów 6 tygodni po procedurze, ale niestety ostrość wzroku zmniejsza się w miarę trwania choroby podstawowej. Wskazuje to na to, że część zabiegów mimo usuwania SMH nie doprowadzi ostatecznie do poprawy wzroku, a jedynie do usunięcia skrzepu [29]. Mimo to w badaniu z użyciem rtPA i gazu podczas PPV, ale z użyciem SF_6 zamiast powietrza, uzyskano poprawę BCVA w okresie 12 miesięcy i usunięcie skrzepu u 100% pacjentów [30].

PPV nadal jest jednym z podstawowych narzędzi operacyjnych w walce z wylewem do plamki, jednak nowe rodzaje mechanicznej ingerencji w przypadku SMH mogą w przyszłości stworzyć alternatywę dla tej metody. Yokoyama i wsp. w 2022 r. użyli z powodzeniem podsiatkówkowej operacji endoskopowej (SES, *subretinal endoscopic surgery*) u mężczyzny zgłaszającego się ze starym SMH. Mężczyzna ten odmawiał, po wieloletnim leczeniu i podawaniu VEGF do drugiego oka, stosowania kolejnych VEGF. Zrezygnowano ze standardowego podejścia z powodu braku wiarygodnych danych potwierdzających usunięcie starego SMH klasycznymi metodami oraz tego, że taka procedura mogłaby być trudna do wykonania u tego pacjenta. Zastosowana w tym przykładzie technologia umożliwia bardzo dokładną i łatwą koagulację – używając endodiatermii podczas operacji, zamyka się naczynia mogące prowadzić do nawrotów wylewów lub innych patologii. Elementem wyróżniającym tę procedurę jest również zdolność SES do usunięcia polipów podsiatkówkowych, które mogą być spowodowane malformacjami naczyniowymi w przebiegu choroby. Mimo takich możliwości tej procedury nie jest wymagane wykonywanie dużej retinotomii, aby osiągnąć dobre efekty, co zasadniczo odróżnia SES od PPV [31, 32].

Ważnym elementem terapii jest podawanie rtPA, którego działanie polega na transformacji plazminogenu w plazminę, a dzięki temu zniszczenie skrzepu. Obecnie wykonuje się głównie dwa rodzaje terapii z użyciem tego czynnika – podanie do ciała szklistego oraz podsiatkówkowe. Sposób pierwszy jest prostszy i mniej czasochłonny, ale drugi zbliża rtPA do docelowego miejsca działania. Okazuje się, że jeden i drugi sposób pozwala na osiągnięcie podobnych wyników w przypadku SMH o etiologii wynikającej z nAMD [33]. Najnowsze techniki próbują połączyć iniekcje z rtPA oraz gazu w inne formy terapii. Zniszczenie skrzepu w sposób mechaniczny może być wykonane również przy użyciu bąbelków gazu podanego do skrzepu wraz z rtPA. Gaz tworzy swego rodzaju pianę niszczącą skrzep, a podany związek ma większe pole powierzchni do działania, prowadzi to do szybszego usunięcia SMH. Użycie powietrza przyspiesza wówczas absorbcję gazu (trwa 2 tygodnie, zaś w przypadku SF_6 jest to 6 tygodni) [34].

PODSUMOWANIE

Obecnie brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących zaopatrywania SMH, jednak dostępnych jest coraz więcej badań i opisów przypadków pomagających w wyborze najefektywniejszej ścieżki leczenia. Niektóre stowarzyszenia, jak American Academy of Ophthalmology, idą o krok dalej, proponując gotowe algorytmy postępowania w SMH. Wybór określonej metody przez specjalistów pozostaje silnie związany z indywidualnymi czynnikami u pacjenta. W zależności od pierwotnej przyczyny, możliwości współpracy na linii pacjent–lekarz czy czasu od krwotoku do wystąpienia plamki zaznacza się pewna tendencja w wyborze leczenia. Przegląd literatury potwierdza, że ważnym elementem leczenia SMH związanego z AMD czy PCV pozostaje terapia anty-VEGF, co wynika z patofizjologii tych jednostek. W razie małych wylewów może być ona prowadzona w formie monoterapii, co pozwala uniknąć ryzyka związanego z zabiegiem chirurgicznym. Z kolei w przypadku SMH pourazowego lub o wyjściowo gorszym rokowaniu lepsze efekty pozwalają osiągnąć metody operacyjne (przesunięcie pneumatyczne, PPV). Również zastosowanie przesunięcia pneumatycznego, choć wydaje się dobrą metodą postępowania zarówno w świeżych, jak i dawnych urazach, ma ograniczenie w postaci wymuszenia na pacjencie pozostania w pozycji leżącej po zabiegu. Czynniki takie jak choroby współistniejące czy zaawansowany wiek pacjenta będą skłaniać do wyboru mniej inwazyjnych metod. Warto również wspomnieć o nowych możliwościach leczenia endoskopowego (SES), które oprócz ewakuacji skrzepu pozwala na dokładne zaopatrzenie związanych z wylewem patologii w gałce ocznej jest obarczone mniejszym ryzykiem niż klasyczna PPV.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:07,40

ORCID
Ada Pandey – ID – http://orcid.org/0000-0001-9467-1005
Alicja Chmura-Hołyst – ID – http://orcid.org/0000-0003-0733-1542
Dominika Prokop – ID – http://orcid.org/0000-0001-7318-7716
Oliwia Cwalina – ID – http://orcid.org/0000-0002-7071-0273
Ismael Alsoubie – ID – http://orcid.org/0000-00020974-3025
Bartosz Kuźlik – ID – http://orcid.org/0000-0001-8028-5525
Katarzyna Guzek – ID – http://orcid.org/0000-0003-1790-8667
Kinga Czarnacka – ID – http://orcid.org/0000-0002-6889-6507
Małgorzata Gawlak – ID – http://orcid.org/0000-0003-4573-1379
Maciej Kozak – ID – http://orcid.org/0000-0001-7993-2588
Ilona Pawlicka – ID – http://orcid.org/0000-0003-1556-7678
Katarzyna Sajak-Hydzik – ID – http://orcid.org/0000-0002-1973-2717
Agnieszka Piskorz – ID – http://orcid.org/0000-0003-4553-0497
Anna Roszkowska – ID – http://orcid.org/0000-0002-8083-3437

ADRES DO KORESPONDENCJI
stud. Małgorzata Gawlak
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
30-705 Kraków, ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1
e-mail: m@gawlak.pl

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Pierre M, Mainguy A, Chatziralli I et al. Macular Hemorrhage Due to Age-Related Macular Degeneration or Retinal Arterial Macroaneurysm: Predictive Factors of Surgical Outcome. J Clin Med. 2021; 10(24): 5787.
2. Gujral GS, Agarwal M, Mayor R et al. Clinical profile and management outcomes of traumatic submacular hemorrhage. J Curr Ophthalmol. 2019; 31(4): 411-5.
3. Chen CY, Hooper C, Chiu D et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas. Retina. 2007; 27: 321-8.
4. Holland D, Wiechens B. Intravitreal r-TPA and gas injection in traumatic submacular hemorrhage. Ophthalmologica. 2004; 218: 64-9.
5. Gopalakrishan M, Giridhar A, Bhat S et al. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage: safety, efficacy, and patient selection. Retina. 2007; 27: 329-34.
6. Ohji M, Saito Y, Hayashi A et al. Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator. Arch Ophthalmol. 1998; 116: 1326-32.
7. Balughatta P, Kadri V, Braganza S et al. Pneumatic displacement of limited traumatic submacular hemorrhage without tissue plasminogen activator: a case series. Retin Cases Brief Rep. 2019; 13: 34-8.
8. Casini G, Loiudice P, Menchini M et al. Traumatic submacular hemorrhage: available treatment options and synthesis of the literature. Int J Retin Vitr. 2019; 5: 48.
9. Vaidyanathan U, Moshirfar M. Ranibizumab. [Updated 2022 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
10. Sachdeva MM, Moshiri A, Leder HA et al. Endophthalmitis following intravitreal injection of anti-VEGF agents: long-term outcomes and the identification of unusual micro-organisms. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2016; 6(1): 2. http://doi.org/10.1186/s12348-015-0069-5.
11. Neves da Silva HV, Placide J, Duong A et al. Ocular adverse effects of therapeutic biologics. Ther Adv Ophthalmol. 2022; 14: 25158414211070878. http://doi.org/10.1177/25158414211070878.
12. Shin YI, Sung JY, Sagong M et al. Risk factors for breakthrough vitreous hemorrhage after intravitreal anti-VEGF injection in age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. Sci Rep. 2018; 8(1): 10560. http://doi.org/10.1038/s41598-018-28938-1.
13. Hussain RM, Neal A, Yannuzzi NA et al. Brolucizumab for persistent macular fluid in neovascular age-related macular degeneration after prior anti-VEGF treatments. Ther Adv Ophthalmol. 2021; 13: 25158414211055964. http://doi.org/10.1177/25158414211055964.
14. Chang AA, Li H, Broadhead GK et al. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014; 121(1): 188-92. http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.035.
15. Pham B, Thomas SM, Lillie E et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019; 9(5): e022031. http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022031.
16. Edington M, Connolly J, Chong NV. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017; 13(12): 1217-24. http://doi.org/10.1080/17425255.2017.1404987. Epub 2017 Nov 15.
17. Nguyen, Quan Dong et al. Brolucizumab: Evolution through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2020; 127(7): 963-76.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:07,40

18. Mun Y, Park KH, Park SJ et al. Comparison of treatment methods for submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: conservative versus active surgical strategy. Sci Rep. 2022; 12(1): 14875. http://doi.org/10.1038/s41598-022-18619-5.
19. Shin JY, Lee JM, Byeon SH. Anti-vascular endothelial growth factor with or without pneumatic displacement for submacular hemorrhage. Am J Ophthalmol. 2015; 159(5): 904-14.e1. http://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.01.024.
20. Caporossi T, Bacherini D, Governatori L et al. Management of submacular massive haemorrhage in age-related macular degeneration: comparison between subretinal transplant of human amniotic membrane and subretinal injection of tissue plasminogen activator. Acta Ophthalmologica. 2022; 100(5): e1143-e1152.
21. Iyer PG, Brooks HL Jr, Flynn HW Jr. Long-Term Favorable Visual Outcomes in Patients with Large Submacular Hemorrhage. Clin Ophthalmol. 2021; 15: 1189-92. http://doi.org/10.2147/OPTH.S300662.
22. Kumar A, Sahu A, Kaushik J et al. Unilateral submacular hemorrhage: Novel presentation of COVID-19 infection. J Med Virol. 2021; 93(7): 4122-3. http://doi.org/10.1002/jmv.26991.
23. Abdul-Salim I, Embong Z, Khairy-Shamel ST et al. Intravitreal ranibizumab in treating extensive traumatic submacular hemorrhage. Clin Ophthalmol. 2013; 7: 703-6. http://doi.org/10.2147/OPTH.S42208.
24. Imazeki M, Noma H, Yasuda K et al. Anti-VEGF Therapy Reduces Inflammation in Diabetic Macular Edema. Ophthalmic Res. 2021; 64(1): 43-9. http://doi.org/10.1159/000508953.
25. Quiroz-Mendoza JL, Valera-Cornejo DA, García-Roa M et al. Different approaches in the management of macular hemorrhage: Case reports and a literature review. Medwave. 2020; 20(2): e7831. http://doi.org/10.5867/medwave.2020.02.7831.
26. Jeong S, Park DG, Sagong M. Management of a Submacular Hemorrhage Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Comparison of Three Treatment Modalities. J Clin Med. 2020; 9(10): 3088. http://doi.org/10.3390/jcm9103088.
27. Grohmann C, Dimopoulos S, Bartz-Schmidt KU et al. Surgical management of submacular hemorrhage due to n-AMD: a comparison of three surgical methods. Int J Retina Vitreous. 2020; 6: 27. http://doi.org/10.1186/s40942-020-00228-x.
28. Mun Y, Park KH, Park SJ et al. Comparison of treatment methods for submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: conservative versus active surgical strategy. Sci Rep. 2022; 12(1): 14875. http://doi.org/10.1038/s41598-022-18619-5.
29. Ali Said Y, Dewilde E, Stalmans P. Visual Outcome after Vitrectomy with Subretinal tPA Injection to Treat Submacular Hemorrhage Secondary to Age-Related Macular Degeneration or Macroaneurysm. J Ophthalmol. 2021; 2021: 3160963. http://doi.org/10.1155/2021/3160963.
30. Iannetta D, De Maria M, Bolletta E et al. Subretinal Injection of Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Gas Tamponade to Displace Acute Submacular Haemorrhages Secondary to Age-Related Macular Degeneration. Clin Ophthalmol. 2021; 15: 3649-59. http://doi.org/10.2147/OPTH.S324091.
31. Yokoyama S, Kaga T, Kojima T et al. Treatment of old submacular hemorrhage by subretinal endoscopic surgery and intraoperative subretinal endoscopic findings. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022; 25: 101393. http://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101393.
32. Kaga T, Kojima T, Yokoyama S et al. Subretinal endoscopic surgery to treat large subretinal hemorrhages secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2019; 39(5): 896-905. http://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002031.
33. Tranos P, Tsiropoulos GN, Koronis S et al. Comparison of subretinal versus intravitreal injection of recombinant tissue plasminogen activator with gas for submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration: treatment outcomes and brief literature review. Int Ophthalmol. 2021; 41(12): 4037-46. http://doi.org/10.1007/s10792-021-01976-x.
34. Pappas G, Vidakis N, Petousis M et al. An Innovatory Surgical Technique for Submacular Hemorrhage Displacement by Means of a Bioengineering Perspective. Vision (Basel). 2021; 5(2): 23. http://doi.org/10.3390/vision5020023.

Wkład autorów:
Wszyscy autorzy mają taki sam wkład w opracowanie idei i konstrukcji artykułu.

Konflikt interesów:
Nie występuje.

Finansowanie:
Nie występuje.

Etyka:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:
All authors have equal contribution to the paper.

Conflict of interest:
None.

Financial support:
None.

Ethics:
The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:07,40