

Strokovni prispevek/Professional article

SELEKTIVNI IN NESELEKTIVNI BETA-BLOKATORJI V TERAPIJI PRIMARNEGA GLAVKOMA ODPRTEGA ZAKOTJA – REZULTATI BARVNE ULTRAZVOČNE DOPLERSKE PREISKAVE

SELECTIVE AND NONSELECTIVE β -BLOCKERS IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA THERAPY – RESULTS OF COLOR DOPPLER SONOGRAPHY

Vukoslava Maričić-Došen, Željka Karaman

Zavod za oftalmologiju, Opća bolnica »Sveti duh«, Sveti duh 64, 10000 Zagreb, Hrvatska

Prispelo 2001-03-15, sprejeto 2001-12-10; ZDRAV VESTN 2002; 71: Supl. II: 95-8

Ključne besede: β -blokatorji; primarni glavkom odprtega zakotja; barvna ultrazvočna doplerska preiskava

Izvleček – Izhodišča. Primarni glavkom odprtega zakotja je sindrom progresivne optične nevropatije, za katero je značilna ekskavacija papile vidnega živca in izpadi v vidnem polju. Slaba korelacija med očesnim tlakom in napredovanjem glavkomske bolezni postavlja vaskularni mehanizem v središče pozornosti. Z barvno doplersko ultrazvočno preiskavo lahko kvantitativno določimo spremembe krvnega pretoka v področju papile vidnega živca.

Želeli smo ugotoviti, ali obstajajo razlike v hitrosti pretoka krvi in uporu v centralni retinalni arteriji in posteriornih ciliarnih arterijah pri bolnikih s primarnim glavkomom odprtega zakotja, ki so jemali očesne kapljice s selektivnimi oziroma z neselektivnimi beta-blokatorji.

Metode. 44 bolnikov (88 oči) smo razdelili v dve skupini. Prva skupina: 22 bolnikov (44 oči), ki so jemali selektivne beta-blokatorje (Betaxolol 0,5%), druga skupina: 22 bolnikov (44 oči), ki so bili zdravljeni z neselektivnimi beta-blokatorji (Timolol 0,5%). Žilni upori (RI, PI) so bili izmerjeni v centralni retinalni arteriji in v posteriornih ciliarnih arterijah.

Rezultati. Ugotovili smo zmanjšanje hitrosti krvnega pretoka in povečanje žilnega upora v obeh skupinah pacientov, statistično značilno razliko med prvo skupino in drugo skupino: hitrost krvnega pretoka je bila večja, žilni upor pa manjši v prvi skupini (Betaxolol 0,5%) v primerjavi z drugo skupino (Timolol 0,5%).

Zaključki. Selektivni beta-blokatorji (blokatorji kalcijevih kanalov) delujejo bolj vazoaktivno v primerjavi z neselektivnimi beta-blokatorji.

Uvod

Primarni glavkom odprtega zakotja (angl. primary open angle glaucoma – POAG) je sindrom progresivne optične nevropatije, za katero je značilna ekskavacija papile vidnega živca in izpadi v vidnem polju. Kljub znani in dobro opisani klinični

Key words: β -blockers; primary open angle glaucoma; color Doppler sonography

Abstract – Background. Primary open angle glaucoma (POAG) is a syndrome of progressive optic neuropathy characterized by optic nerve head excavation and visual field defects. Poor correlation between IOP and progression of glaucoma disease sets vascular mechanism in the centre of attention. By Color Doppler sonography, quantification of blood flow changes in vessels, which supply optic nerve head, is possible.

We wanted to find out whether there are changes in the circulation of central retinal artery and posterior ciliary arteries in patients with primary open angle glaucoma treated with selective or nonselective β -blockers.

Methods. 44 patients (88 eyes) were divided into two groups: group 1: 22 patients (44 eyes) treated with selective β -blockers (Betaxolol 0.5%) and group 2: 22 patients (44 eyes) treated with nonselective β -blockers (Timolol 0.5%). Vascular indices (RI, PI) were measured in the central retinal artery and posterior ciliary arteries.

Results. We found decreased blood flow and increased vascular indices in both groups of patients, statistically significant difference between group 1 and group 2: blood flow velocity was higher and vascular indices were lower in group 1 (Betaxolol 0.5%) compared to group 2 (Timolol 0.5%).

Conclusions. Selective β -blockers (calcium channel blockers) act more vasoactively and neuroprotectively comparing to nonselective β -blockers.

sliki pa je patogenetski mehanizem nezadovoljivo pojasnjen. Uveljavili sta se dve temeljni hipotezi o patogenezi primarnega glavkoma odprtega zakotja: mehanična (leta 1857 von Graefe) in vaskularna (l. 1892 Schnabel – ekskavacija papile vidnega živca ni odvisna samo od višine očesnega tlaka [IOT]).

Med žilne dejavnike ogroženosti za nastanek primarnega glavkoma odprtega zakotja uvrščajo vaskularno disregulacijo (sistemska hipotonija in hipertoniya, porušena avtoregulacija ter vazospazem) in morfološke vaskularne spremembe (ateroskleroza in obliteracija), ki povzročajo poškodbo aksona vidnega živca in izgubo funkcije zaradi procesa ishemije (1-3).

Obstajajo številne diagnostične metode, s katerimi poskušamo oceniti vaskularne spremembe pri glavkomi bolezni: perimetrija, oftalmodinamometrija, laserska oftalmoskopija, barvna doplrska ultrazvočna preiskava, kompjuterizirana tomografija (CT), magnetna resonanca (MR) in fluoresceinska angiografija (4).

Doplrska ultrazvočna preiskava (Johann Christian Doppler, 1942) nam omogoča odkrivanje in spremljanje vaskularnih sprememb očesa in orbite, z barvno doplrsko ultrazvočno preiskavo (UZ) pa določimo smer in hitrost krvnega pretoka. Zaradi slabe povezave očesnega tlaka z napredovanjem glavkomske okvare pa postaja vaskularni mehanizem v patogenezi glavkoma pomembnejši. Z barvno doplrsko ultrazvočno preiskavo lahko kvantitativno ocenimo spremembe v krvnem ožilju, ki prehranjuje vidni živec (5).

Barvna doplrska ultrazvočna preiskava

Doplrska ultrazvočna preiskava je neinvazivna metoda v odkrivanju vaskularnih sprememb. Temelji na Dopplerjevem efektu, katerega princip je sprememba frekvence med dvema telesoma v gibanju. Pri barvni doplrski ultrazvočni preiskavi uporabljamo dvodimenzionalni pulzni doplrski sistem z uporabo barve, s katero je kodiran tok krvi. Običajno so tokovi krvi označeni v smeri pretvornika rdeče, v nasprotni smeri od pretvornika pa modro.

Analiza sonograma (angl. flow velocity waveform analysis) je metoda kvantifikacije doplerjevega signala. Doplerjev sonogram ni nič drugega kot grafični prikaz sprememb frekvenc med potekom enega srčnega ciklusa. Pri analizi sonograma ni potrebno poznati parametrov iz Dopplerjeve enačbe. Razlog je v tem, ker sta v vseh indeksih za analizo sonograma v razmerju dve, od kota odvisni spremenljivki. Ker se merilne enote krajšajo, je indeks brez merilne enote in neodvisen od kota (kot med vpadom ultrazvočnega snopa in krvno žilo).

V analizi sonograma se najpogosteje uporabljata dva indeksa: indeks upora (angl. Resistance Index - RI) in indeks pulzativnosti (angl. Pulsatility Index - PI), ki smo ju uporabljali tudi mi (sl. 1).

$RI = A-B/A$ (Pourcelot, 1974)

$PI = A-B/C$ (Goslong in King, 1975)

Domneva se, da povečan periferni žilni upor povzroči zvišanje vrednosti teh indeksov.

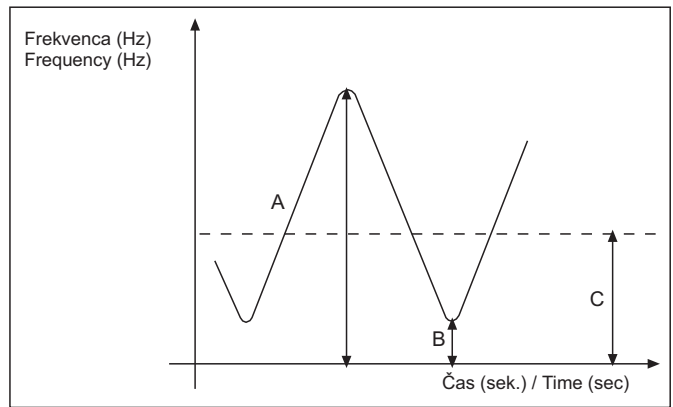
Prednost opisane preiskavne metode je neinvazivnost in ponovljivost.

Namen naloge

Z barvno doplrsko ultrazvočno preiskavo in analizo indeksov upora in pulzativnosti (RI, PI) smo želeli ugotoviti, ali obstajajo značilne razlike v krvnem pretoku v centralni retinalni arteriji in posteriornih ciliarnih arterijah med bolniki s primarnim glavkomom odprtega zakotja, ki so jemali selektivne beta-blokatorje (Betaxolol 0,5% [skupina 1]) in bolniki, ki so jemali neselektivne beta-blokatorje (Timolol 0,5% [skupina 2]).

Material in metode

Bolnike s primarnim glavkomom odprtega zakotja smo razdelili v dve skupini po 22 pacientov (44 oces). Skupina 1: bolniki, ki so jemali očesne kapljice s selektivnimi beta-blokatorji (Betaxolol 0,5%) in skupina 2: bolniki, ki so bili zdravljeni z neselektivnimi beta-blokatorji (Timolol 0,5%). Starost bolnikov



Sl. 1. Shematski prikaz parametrov, ki se uporabljajo za izračun indeksa sonograma. A je maksimalna frekvenca sonograma (največji Dopplerjev premik) (vrh sistole) v hercih (Hz), B je frekvenca sonograma na koncu diastole (Hz), C je povprečni Dopplerjev premik celega srčnega ciklusa (Hz).

Fig. 1. Schematic picture of parameters, which is used for index sonogram measurement. A is the maximum sonogram frequency (maximum Doppler shift) (peak of the systole) in Hertz (Hz), B is the sonogram frequency at the end of diastole (Hz), and C is the average Doppler shift of the whole cardiac cycle (Hz).

je bila od 40 do 67 let, vrednost očesnega tlaka pa od 18 do 22 mm Hg.

Bolniki so jemali očesne kapljice največ 4 leta, internistično pa so bili brez izrazitejših kardiovaskularnih sprememb.

Pri vseh bolnikih je oftalmološki pregled obsegal: določitev vidne ostrine (Snellenovi optotipi), pregled s špranjko svetilko, aplanacijsko tonometrijo, pregled očesnega ozadja, gonioskopijo, tonografijo, Goldmannovo perimetrijo.

Pri vseh bolnikih smo z barvno doplrsko ultrazvočno preiskavo določili hitrosti krvnega pretoka v centralni retinalni arteriji in posteriornih ciliarnih arterijah ter izračunali vaskularne upore RI in PI.

Dobljene rezultate smo statistično obdelali z Mann-Whitneyevim U-testom za neodvisne vzorce s pomočjo računalniškega programa STATISTIKA V 5,0.

V raziskavi smo za meritev vaskularnih parametrov uporabili ultrazvočno sondo frekvence 7,5 MHz, ki je bila priključena na ultrazvočni aparat ALOKA Color Doppler 2000 (Aloka, Japonska). Frekvenca ponavljanja impulzov (angl. Pulse repetition frequency - PRF) je bila v razponu od 1 do 25 kHz, maksimalna globina penetracije je bila 12 cm, doplerjeva odprtina je bila 3 mm. Da bi se izognili nizko frekvenčnim motnjam (šumenje), ki se lahko pojavijo pri meritvah, smo uporabili 50 Hz filter (angl. Wall filter). Povprečna jakost insonance (?) na enoto površine (angl. Spatial peak temporal average, SPTA) ni presegala meje 17 mW/cm², ki jo dovoljuje Ameriška administracija za zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA) pri pregledu orbite. Za prikaz pretoka v krvnih žilah smo uporabili barvni dopler, za njegovo meritev oz. analizo pa pulzirajoči dopler. Krvni pretok v smeri pretvornika je bil kodiran z rdečo barvo, od pretvornika pa z modro barvo.

Tehnika pregleda

S črno-belim ultrazvokom (B - slika) smo določili mesto, kjer smo iskali želeno krvno žilo. Obarvani volumen (angl. Sample volume) smo postavili na preiskovano krvno žilo (z barvo označeno mesto) in na ta način dobili ultrazvočni zapis (angl. Doppler waveform). Iz tega zapisa smo izračunali indeks upora (RI) in indeks pulzativnosti (PI).

Centralna retinalna arterija se na vodoravnem preseku prikaže znotraj sence vidnega živca 2–13 mm za papilo vidnega živca. Posteriorne ciliarne arterije potekajo na nazalni in temporalni strani vidnega živca 2–4 mm za zrkrom. (8). Vse ultrazvočne meritve je opravil isti preiskovalec na Zavodu za ultrazvok Medicinske fakultete Univerze v Zagrebu pri Kliniki za ginekologijo in porodništvo Splošne bolnišnice »Sveti duh« v Zagrebu..

Rezultati

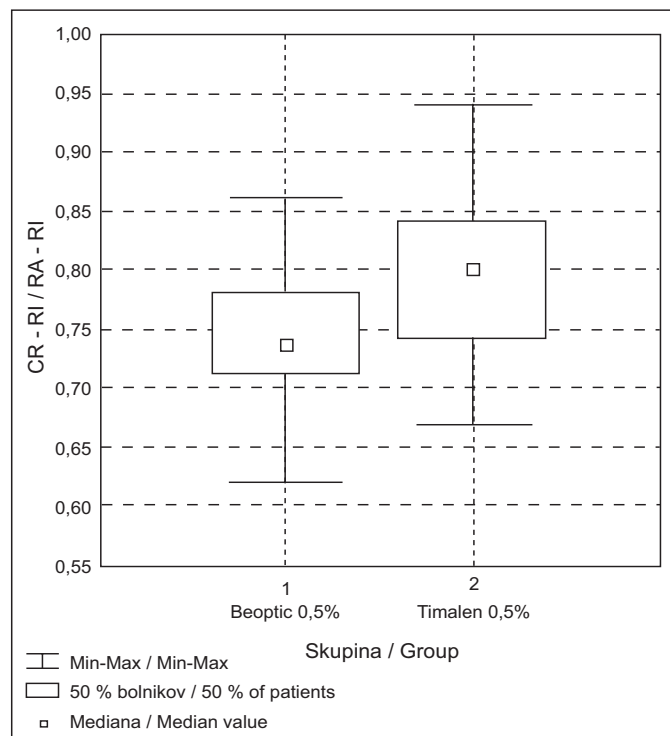
Za izmerjene vrednosti indeksov upora (RI) in pulzativnosti (PI) centralne retinalne arterije in posteriornih ciliarnih arterij pri bolnikih s primarnim glavkomom odprtega zakotja, ki so zdravljeni s selektivnimi β -blokatorji (Betaxolol 0,5 %) (skupina 1) in z neselektivnimi β -blokatorji (Timolol 0,5 %) (skupina 2), smo izračunali mediano in statistično značilne razlike med skupinama.

Mediani za RI in PI centralne retinalne arterije v prvi skupini sta bili statistično značilno manjši od median za RI in PI centralne retinalne arterije v skupini 2 (tab. 1, sl. 2, sl. 3).

Tab. 1. Mediana za indeks upora (RI) in indeks pulzativnosti (PI) centralne arterije pri bolnikih s primarnim glavkomom odprtega zakotja, ki so jemali Betaxolol 0,5% in Timolol 0,5%.

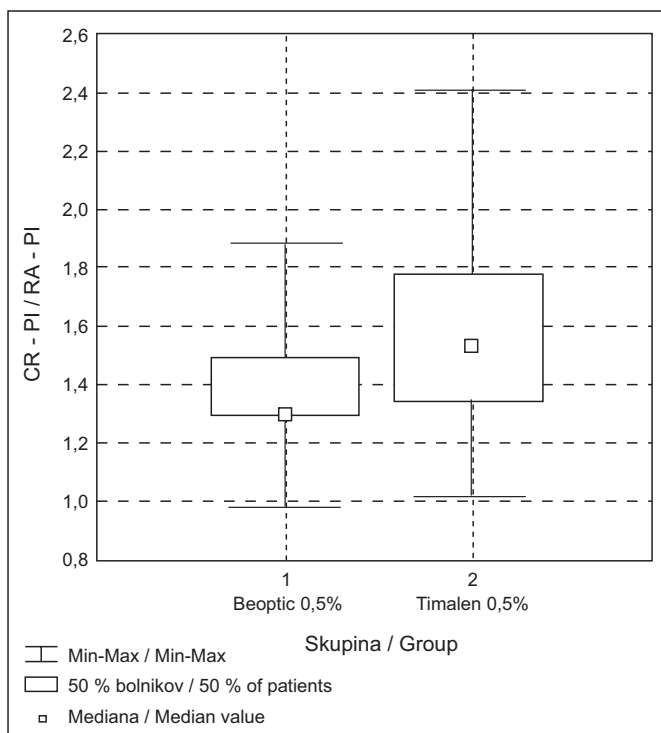
Tab. 1. Median for Resistance (RI) and Pulsatility index (PI) of the central retinal artery in patients with primary open angle glaucoma treated with Betaxolol 0.5% and Timolol 0.5%.

	Betaxolol 0,5 % (Skupina 1) (Group 1)	Timolol 0,5% (Skupina 2) (Group 2)	Statistika Statistics
Indeks / Index	Mediana	Mediana	p
RI	0,74	0,80	p<0,001
PI	1,31	1,55	p<0,001



Sl. 2. Vrednosti indeksov upora (RI) centralne retinalne arterije (ACR).

Fig. 2. Resistance index (RI) of the central retinal artery (CRA).



Sl. 3. Vrednosti indeksov pulzativnosti (PI) centralne retinalne arterije (ACR).

Fig. 3. Pulsatility index (PI) of the central retinal artery (CRA).

Mediana za RI posteriornih ciliarnih arterij v skupini 1 je bila statistično značilno manjša od mediane za RI posteriornih ciliarnih arterij v skupini 2. Isti rezultat je dobljen tudi za PI posteriornih ciliarnih arterij (tab. 2, sl. 4, sl. 5).

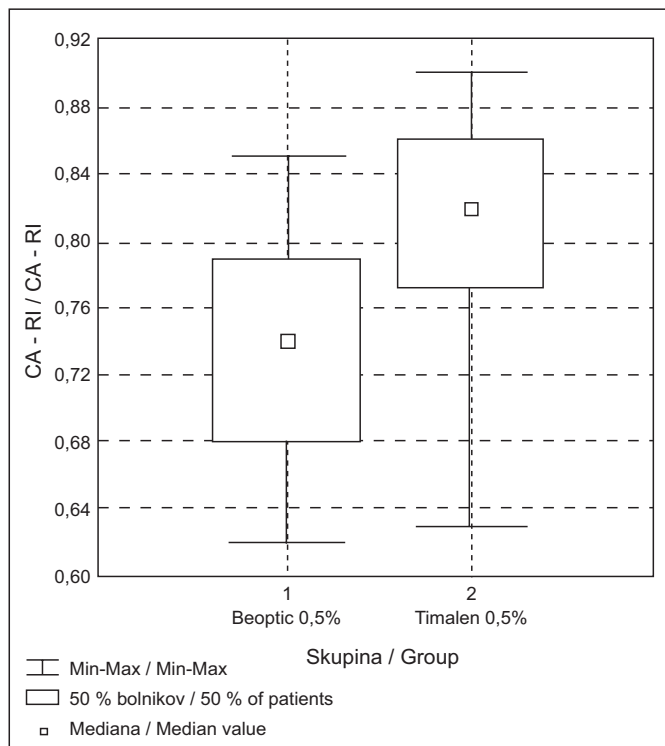
Tab. 2. Mediana za indeks upora (RI) in indeks pulzativnosti (PI) posteriornih ciliarnih arterij pri bolnikih s primarnim glavkomom odprtega zakotja, ki so jemali Betaxolol 0,5% in Timolol 0,5%.

Tab. 2. Median for Resistance index (RI) and Pulsatility index (PI) of posterior ciliary arteries (PCA) in patients with primary open angle glaucoma treated with Betaxolol 0.5% and Timolol 0.5%.

	Betaxolol 0,5 % (Skupina 1) (Group 1)	Timolol 0,5% (Skupina 2) (Group 2)	Statistika Statistics
Indeks / Index	Mediana	Mediana	p
RI	0,74	0,82	p<0,001
PI	1,41	1,86	p<0,001

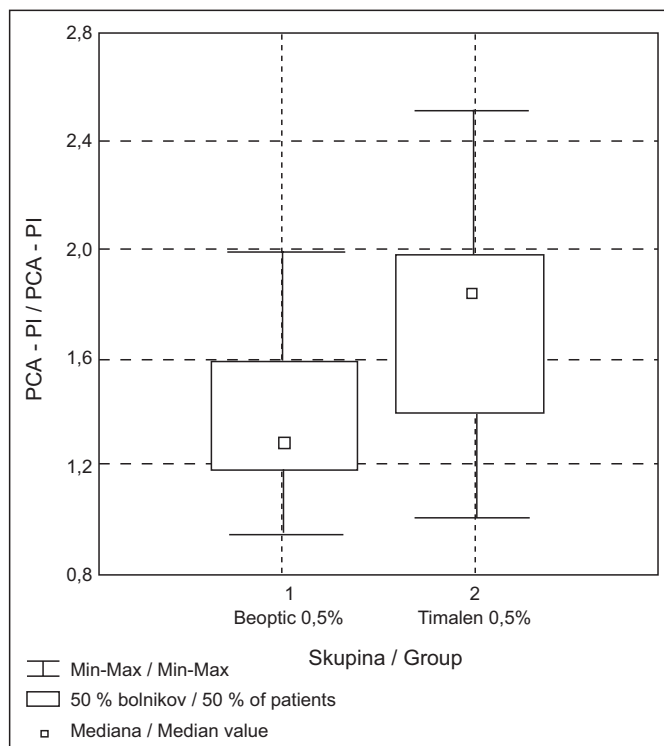
Razpravljanje

Številni avtorji, kot so S. Rankin, B. Walkman, A. Buckley, S. Drance, so objavili prispevke o doplerski ultrazvočni preiskavi pri glavkomu (5, 9). Pri skoraj vseh glavkomskih bolnikih so ugotovili zmanjšano hitrost krvnega pretoka, ki predstavlja pomembno komponento v krvnem ožilju, ki prehranjuje papilo vidnega živca. Med bolniki s primarnim glavkomom odprtega zakotja in bolniki z normotenzivnim glavkomom pa niso dokazali značilnih razlik (11). Čeprav obstajajo številne različice v anatomiji krvnih žil, ki prehranjujejo papilo vidnega živca, so dobljeni rezultati precej zanesljivi, saj merijo hitrost krvnega pretoka, za katerega velja Poisenillejev zakon: hitrost krvnega pretoka je sorazmerno odvisna od premera



Sl. 4. Vrednosti indeksa upora (RI) posteriornih ciliarnih arterij (PCA).

Fig. 4. Resistance index (RI) of posterior ciliary arteries (PCA).



Sl. 5. Vrednost indeksa pulzativnosti (PI) posteriornih ciliarnih arterij (PCA).

Fig. 5. Pulsatility index (PI) of posterior ciliary arteries (PCA).

krvne žile. Hitrost pretoka se lahko izmeri v centralni retinalni arteriji, ki jo lahko dobro lokaliziramo in ima značilno obliko vala. Hitrost krvnega pretoka težje določimo v posteriornih ciliarnih arterijah, ki imajo zvijugan potek in so zato težje dostopne ultrazvočni sondi. Ker indeksi upora niso odvisni od kota meritve, so zanesljivejši parameter v raziskavah.

Zaključki

Pri obeh skupinah bolnikov smo ugotovili zmanjšano hitrost krvnega pretoka oziroma povečanje indeksa upora (RI, PI) v centralni retinalni arteriji in v posteriornih ciliarnih arterijah. V skupini bolnikov, ki so jemali selektivne β -blokatorje, je bila hitrost pretoka statistično značilno večja kot v skupini bolnikov, ki so jemali neselektivne β -blokatorje, medtem ko so bili indeksi upora manjši. Selektivni β -blokatorji z blokado Ca-kanalov delujejo vazoaktivno, s tem pa tudi nevroprotektivno boljše od neselektivnih β -blokatorjev. Barvna ultrazvočna doplrska preiskava je varna, hitra in neinvazivna metoda, s katero lahko merimo hitrost krvnega pretoka.

Literatura

- Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzozzi HJ, Martin B. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999; 1: S43-50.
- Flammer J, Orgul S. Optic nerve blood - flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17: 267-89.
- Geijssen HC, Greve EL. Vascular concepts in glaucoma. *Corr Opin Ophthalmol* 1995; 6: 71-7.
- Stanić R. Metode istraživanja hemodinamike oka i njen značaj u patogenezi jednostavnog glaukoma. In: Čupak K ed. *Oftalmologija*. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1994: 548-50.
- Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 685-93.
- Breyer B. Medicinski dijagnostički ultrazvuk. Uvod u fiziku i tehniku. Zgreb: Školska knjiga, 1991.
- Mitchell DG. Color Doppler imaging; principles limitations and artefacts. *Radiology* 1990; 177: 1-10.
- Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 527-31.
- Marcelo TN, Drance SM, Rankin SJA, Buckley AR, Walman BE. Color Doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 502-10.
- Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpf D, Flammer J. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 320-7.