

CENTRÁLNÍ TLOUŠŤKA ROHOVKY U NORMOTENZNÍCH A HYPERTENZNÍCH GLAUKOMŮ

SOUHRN

Cílem práce bylo zjistit, zda existuje rozdíl v centrální tloušťce rohovky (CCT) u pacientů s hypertenzním (HTG) a normotenzním glaukomem (NTG). Následně porovnat aplikací prostaglandinů korigovanou CCT (CCT korekce) u obou typů glaukomů.

Soubor a metodika: Do souboru bylo zařazeno 100 očí u 50ti pacientů (průměrného věku 67 let) s HTG (100 očí) a 100 očí u 50ti pacientů (průměrného věku 62,6 let) s NTG. Antiglaukomatika, pokud byla indikována, užívali nemocní alespoň posledních pět let. Vylučujícím kritériem bylo onemocnění rohovky, stavy po laserových výkonech na rohovce a vysoká ametropie. U všech byla CCT změřena pomocí ultrazvukového pachymetru Tomey Handy Pachymeter SP100 stejným lékařem.

Výsledek: Statistické vyhodnocení ukázalo, že v případě CCT i CCT korekce byly hodnoty nižší u skupiny pacientů s NTG než u pacientů s HTG. V případě CCT rozdíl nebyl statisticky významný (NTG $554,9 \pm 35,7$ vs. HTG $561,4 \pm 32,7$, $p = 0,181$). V případě CCT korekce byl rozdíl větší, ale statisticky nevýznamný (NTG $550,8 \pm 35$ vs. HTG $559,6 \pm 33,1$, $p = 0,06$).

Závěr: CCT byla v našem souboru u NTG nižší než u HTG, ale tyto hodnoty nebyly statisticky významné. Při porovnání aplikací prostaglandinů korigované CCT (CCT korekce) u obou typů glaukomů se tento rozdíl zvýšil, ale nebyl statisticky významný. Tento rozdíl mohl být způsoben nerovnoměrným zastoupením nemocných léčených prostaglandiny v obou skupinách.

Klíčová slova: hypertenzní glaukom, normotenzní glaukom, centrální tloušťka rohovky, prostaglandiny

SUMMARY

CHANGES OF THE CENTRAL CORNEA THICKNESS IN NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE GLAUCOMA

The objective of the study was to determine whether there exists a difference in the central cornea thickness (CCT) in patients with hypertensive (HTG) and normotensive glaucoma (NTG), and subsequently, to compare the application of prostaglandins by corrected CCT (CCT correction) for both types of glaucoma.

Material and methods: 100 eyes of 50 patients (the average age of 67) with HTG and 100 eyes of 50 patients (the average age of 62.6) with NTG were examined. Antiglaucomatics, if indicated, were taken by the patients for at least the preceding five years. The excluding criteria in the study were: cornea diseases, post-laser procedure conditions and high ametropia. CCT was measured by means of Tomey Handy Pachymeter SP100 by the same physician.

Results: A two-sample t-test was applied in order to compare the measurement values of CCT and the subsequent correction of these values (CCT correction) in patients with HTG and NTG. The statistical evaluation showed that in case of both CCT and CCT correction, the values were lower in the group of NTG patients in comparison with HTG patients. With respect to CCT, the difference was statistically insignificant (NTG 554.9 ± 35.7 vs. HTG 561.4 ± 32.7 , $p = 0.181$). In case of CCT correction, the difference was more considerable, but still statistically insignificant (NTG 550.8 ± 35 vs. HTG 559.6 ± 33.1 , $p = 0.06$).

Conclusion: CCT was higher in NTG than in HTG; however, these values were statistically insignificant. A comparison of the application of prostaglandins of corrected CCT (CCT correction) for both types of glaucoma increased the difference, but this difference was still statistically insignificant. This difference was caused by an uneven representation of patients treated with prostaglandins in both groups.

Key words: hypertensive glaucoma, normotensive glaucoma, central cornea thickness, prostaglandins

Čes. a slov. Oftal., 74, 2018, No.

Lešták J., Pitrová Š., Nutterová E.

Oční klinika JL Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT, V Hůrkách 1296/10, 158 00 Praha 5 – Nové Butovice
přednosta: doc. MUDr. Ján Lešták, CSc, MSc, MBA, LLA, DBA, FEBO, FAOG



Do redakce doručeno dne: 5. 7. 2018
Do tisku přijato dne: 24. 10. 2018

doc. MUDr. Ján Lešták, CSc, MSc, MBA, LLA, DBA, FEBO, FAOG
Oční klinika JL Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT
V Hůrkách 1296/10, 158 00 Praha 5 – Nové Butovice
lestak@seznam.cz

ÚVOD

Glaukom je stále považován za jednu z hlavních příčin výrazných poruch vidění a slepoty ve vyspělých zemích. Je obecně známo, že nitrooční tlak je označován jako nejvýznamnější rizikový faktor tohoto onemocnění. Hypertenzní glaukom (HTG) se definuje jako chronická progresivní neuropatie s exkavací a atrofií terče zrakového nervu a následnými změnami v zorném poli, kde hlavní roli hraje vyšší nitrooční tlak. U HTG jsou gangliové buňky poškozeny difusně po celé sítnici s následným odumíráním jejich axonů. Současně však dochází i k poškození gangliových buněk podkorových a korových ústředí v mozku.

NTG je ve srovnání s HTG odlišný v několika aspektech: kromě výše nitroočního tlaku jsou to změny v zorném poli, které poškozují u NTG více centrální část a mají hlubší defekty citlivosti, nervová vlákna jsou u NTG více poškozena v centrální části sítnice a poškození mají fokální charakter, exkavace bývá širší a hlubší, dále se u nemocných s NTG vyskytují vazospazmy, noční systémové hypotenze, redukce pulzní oční amplitudy a fluktuační očního perfuzního tlaku, úzké retinální cévy a dokonce zhoršené hemoreologické vlastnosti krve a další [12]. U HTG jsou pattern elektroretinogram (PERG) i pattern zrakové vyvolané odpovědi (PVEP) patologické. U NTG je PERG téměř normální ale výrazně alterované jsou odpovědi PVEP [12].

Centrální tloušťka rohovky (CCT) je důležitý parametr pro stanovení diagnózy a následného sledování glaukomového onemocnění.

Ve většině případů začíná léčba glaukomu lokální aplikací kapek. Analogy prostaglandinů (PGA) jsou vysoce efektivní a díky tomu jsou hojně používány jako léky první volby [19]. Nehledě na hypotenzní efekt těchto léků se po jejich dlouhodobé aplikaci snižuje CCT [7, 11, 15, 17, 18, 23, 24].

Jednou z možností vzniku tohoto jevu je degradace kolagenu aktivací prostaglandin E receptorů v rohovkovém stromatu [16].

Všeobecně se uvádí, že CCT je u NTG ve srovnání s HTG nižší. Proto bylo i cílem naší práce zjistit a porovnat CCT u obou sledovaných skupin, a to i při zohlednění zavedené medikace analogy prostaglandinů.

Soubor a metodika

V průběhu dvou měsíců jsme v rámci této studie vyšetřili celkem 200 očí u 100 pacientů s glaukomem, kteří přišli na kontrolní vyšetření v rámci dispenzární péče. Hodnocený soubor tvořilo 100 očí u 50ti pacientů (29 žen a 21 mužů) s HTG a 100 očí u 50ti pacientů (25 žen a 25 mužů) s NTG. Průměrný věk byl u HTG 67 let a u NTG 62,6 let. Vylučujícím kritériem pro zařazení do této studie bylo onemocnění rohovky, stavy po rohovkových laserových výkonech, kombinovaná antiglaukomatozní léčba, stavy po antiglaukomatozních operacích a vysoká ametropie. Do skupiny hypertenzních glaukomů byly zařazeny oči jen s primárním chronickým prostým glaukomem s otevřeným úhlem, u kterých byla diagnóza stanovena komplexním očním vyšetřením a byly u nich potvrzeny

jak strukturální změny (ganglion cell complex a vrstva nervových vláken) tak funkční změny (perimetr) a výše nitroočního tlaku před nasazením léčby přesáhla hodnotu 25 mmHg. Podobně i u NTG byla diagnóza potvrzena jak strukturálními, tak funkčními změnami a byla doplněna o vyšetření pattern elektroretinogramu (PERG) a pattern zrakových vyvolaných odpovědí (PVEP) [12]. Nitrooční tlak u NTG byl před eventuální nasazenou léčbou nižší 15 mmHg. Medikamentozní terapii lokálně podávanými antiglaukomatiky, pokud byla indikována, užívali naši nemocní alespoň posledních pět let.

U všech očí byla CCT změřena pomocí ultrazvukového pachymetru Tomey Handy Pachymeter SP100 stejným lékařem.

Výsledky CCT zjištěné u pacientů s HTG a NTG jsme zařadili do dvou skupin. První skupina měla CCT bez korekce a druhá s korekcí (CCT korekce) zohledňující ztenčení rohovky po aplikaci prostaglandinů. Korekci hodnoty CCT po aplikacích prostaglandinů jsme upravili podle výsledků prací You a Cho [23], Lee a Cho [11] a Maruyama a spol. [15]. You a Cho zjistili po dvouleté aplikaci latanoprostu u nemocných s NTG snížení CCT z $544,6 \pm 38,4$ na $540,3 \pm 37,8$ um (99,2 %) a Lee a Cho po pětileté aplikaci u NTG z $542,3 \pm 36,2$ na $533,7 \pm 32,9$ um (98,4 %). Podobně i u HTG Maruyama a spol. zjistili pokles CCT po čtyřleté a delší aplikaci z 537 ± 34 na 526 ± 32 um (98 %). Na základě těchto výsledků jsme námi naměřené hodnoty u pacientů, kterým byla aplikována jiná antiglaukomatika než prostaglandiny nebo neužívali žádnou lokální medikaci, přepočítali hodnoty na 99 % naměřených (průměrná hodnota uvedených prací je 98,5 %).

Ke statistickému zpracování jsme použili dvouvýběrový t test (Two sample t-test) na pěti procentní hladině významnosti.

VÝSLEDKY

Věkové zastoupení u jednotlivých pohlaví a jejího počtu ukazuje tabulka 1. Průměrné hodnoty CCT tabulka 2.

Tabulka 1. Charakteristika souboru: pohlaví, průměrný věk, druh léčby

	HTG	NTG
Průměrný věk	67,01 ± 11,6	62,6 ± 10,69
Počet žen/mužů	25/25	29/21
Léčba prostaglandiny	78 očí	28 očí
betaxololem	10 očí	8 očí
carteololem	4 očí	4 očí
dorzolamidem	4 očí	20 očí
brimonidinem	4 očí	12 očí
Bez léčby	0	28 očí
NOT po případné léčbě	< 18 mmHg	< 12 mmHg

HTG-hypertenzní glaukom, NTG-normotenzní glaukom, NOT-nitrooční tlak

Tabulka 2. Hodnoty centrální tloušťky rohovky u obou skupin glaukomů

Průměrné hodnoty (μm)	HTG	NTG
CCT	561,38±32,7	554,89±35,7
CCT po korekci	559,58±33,1	550,78±35
CCT nejvyšší hodnota	631	650
CCT nejnižší hodnota	493	465
CCT nejvyšší hodnota po korekci	631	644
CCT nejnižší hodnota po korekci	488	450

CCT - centrální tloušťka rohovky, HTG - hypertenzní glaukom, NTG - normotenzní glaukom

Pro srovnání naměřených hodnot CCT a CCT korekce u pacientů s HTG a NTG jsme použili dvouvýběrový t test (Two sample t-test) a grafické znázornění pomocí Box plotů (Graf 1 a 2).

Statistické vyhodnocení ukázalo, že v případě CCT i korigované CCT jsou hodnoty nižší u skupiny pacientů s NTG než u pacientů s HTG. V případě naměřených hodnot CCT u NTG $554,9 \pm 35,7$ oproti HTG $561,4 \pm 32,7$ nebyl při jejich porovnání rozdíl statisticky významný ($p = 0,181$). Ani po přepočtu hodnot CCT korekce nebyl při jejich porovnání u NTG ($550,8 \pm 35$) oproti HTG ($559,6 \pm 33,1$) rozdíl statisticky významný ($p = 0,069$).

Tento rozdíl mohl být způsoben nerovnoměrným zastoupením nemocných léčených PGA v obou skupinách.

Nezjistili jsme ani vliv věku na CCT ($r = -0,1446$, $p = 0,3165$).

DISKUSE

První, kdo upozornil na vliv CCT na hodnoty nitroočního tlaku, byli Morad a spol. [16]. Zjistili, že u NTG je významně nižší CCT než u HTG. Ke stejným závěrům dospěli Hornová a Sedlák [8], kteří v závěru své studie uvádějí, že u NTG jsou

signifikantně nižší hodnoty CCT ve srovnání s HTG.

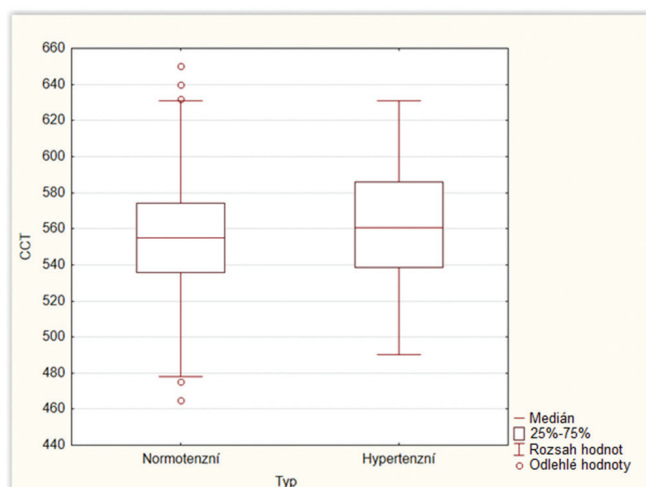
Pro reklasifikaci NTG nebo nitrooční hypertenze do skupiny HTG se na přelomu tisíciletí snažili Copt a spol. [2]. Zjistili, že CCT u NTG má statisticky významně snížené hodnoty. K podobným závěrům dospěl i Shetgart a Mulimani [16]. Efekt snížení CCT u HTG a oční hypertenze zaznamenaly v průběhu 12 měsíců po nasazení prostaglandinů i Liehneová a Karlovská [14]. Nás zaujala práce Kim a Cho [9], kteří zjistili aplikací prostaglandinů u NTG snížení CCT. K podobným závěrům došli i You a Cho [23], Lee a Cho [11] a Wu a spol. [21]. Naopak práce jiných autorů toto zjištění nepotvrdily [3, 10, 19, 20].

Na Wu a spol. [21] zjistili, že dlouhodobá lokální léčba PGA může mít přímý vliv na biomechanické vlastnosti rohovky spolu s nepřímým vlivem na pokles nitroočního tlaku a snížení CCT. Autoři neprokázali statisticky významné rozdíly měřených biomechanických parametrů rohovky u sledovaných 3 skupin pacientů: kontrolní, nově diagnostikovaní jedinci s primárním glaukodem otevřeného úhlu a nemocní dlouhodobě léčení PGA, přičemž tato poslední skupina byla ještě rozdělena dle typu používaných PGA (bimatoprost, latanoprost a travoprost). Malý statisticky nevýznamný pokles hodnot CCT byl zjištěn pouze u skupiny léčených PGA minimálně po dobu dvou let. Jednou z možných teorií působení PGA je jejich vliv na zvýšenou hustotu keratocytů ve stromatu rohovky snad vlivem aktivace metaloproteináz a omezení jejich tkáňových inhibitorů [1].

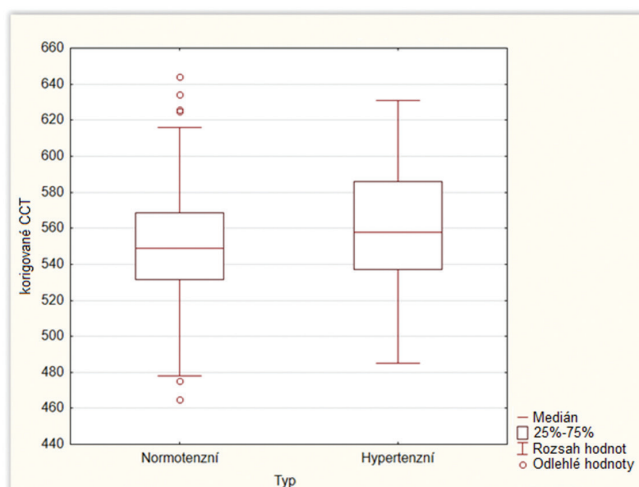
Zajímavé je i zjištění Yoo a spolupracovníků [22], že po vysazení latanoprostu u NTG došlo v průběhu dvou let ke zvýšení hodnoty CCT z $531,4$ na 544 μm.

Inspirací pro naše sledování byly práce You a Cho [23], Lee a Cho [11], kteří zjistili dlouhodobý pokles CCT po aplikaci prostaglandinů u NTG a Maruyama a spol. [15] u HTG. Uvědomujeme si, že tato práce má i své limity. K přepočtu jsme použili výsledků výše uvedených prací, protože jsme neměli možnost před a po dlouhodobé aplikaci prostaglandinů sledovat hodnoty CCT.

Krátkodobý vliv betablokátorů na CCT studovali Grüb a spol. Po čtyřdenní aplikaci timolol meleatu zjistili zvýše-



Graf 1. Nekorigované hodnoty centrální tloušťky rohovky u normotenzního a hypertenzního glaukomu



Graf 2. Korigované hodnoty centrální tloušťky rohovky u normotenzního a hypertenzního glaukomu

né hodnoty CCT. Toto zvýšení nebylo statisticky významné ($p = 0,0659$) [4]. V literatuře jsme nenašli práci o dlouhodobé aplikaci betablokátorů a jejich vliv na CCT. Proto jsme naše hodnoty CCT u těchto očí korigovali. Grüb a spol. zjišťovali i krátkodobý vliv (aplikovali ho 96 hodin) topické aplikace brimonidinu na CCT u zdravých jedinců. Zjistili přechodné reverzibilní zvýšení CCT [5]. Podobné závěry zjistili i po 28 denní aplikaci 0,5% timololu [6].

Naše výsledky statistického vyhodnocení naměřených CCT ukázaly, že v případě CCT i CCT korekce jsou hodnoty nižší u skupiny pacientů s NTG než u pacientů s HTG. Při srovnání hodnot CCT u NTG a HTG nebyl rozdíl statisticky významný. V případě posouzení hodnot CCT korekce u obou typů glaukomu byl rozdíl větší, ale statisticky významný nebyl. Toto může být i vysvětlení lišících se výsledků měření CCT

u různých autorů. V našem souboru byl tento rozdíl způsoben nerovnoměrným zastoupením nemocných léčených PGA v obou skupinách.

ZÁVĚR

CCT byla u NTG nižší než u HTG, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný. Při porovnání aplikací prostaglandinů korigované CCT (CCT korekce) u obou typů glaukomů se tento rozdíl zvýšil, ale nebyl statisticky významný a mohl být způsoben nerovnoměrným zastoupením nemocných léčených PGA v obou skupinách. Je vhodné při zavedení léčby prostaglandiny s tímto efektem snížení CCT počítat.

LITERATURA

1. **Bergonzi, C., Giani, A., Bliński, M. et al.:** Evaluation of prostaglandin analogue effects on corneal keratocyte density using scanning laser confocal microscopy. *J Glaucoma*, 19; 2010: 617-621.
2. **Copt, RP., Thomas, R., Mermoud, A.:** Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 117; 1999: 14-16.
3. **Grise-Dulac, A., Saad, A., Abitbol, O., et al.:** Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma*, 21; 2012: 486-489.
4. **Grüb, M., Leitritz, M., Mielke, J. et al.:** Effect of timolol on central corneal thickness and endothelial cell density. *Klin Monbl Augenheilkd.* 223; 2006: 894-898.
5. **Grüb M., Mielke, J., Schlote, T., Rohrbach, M.:** Effect of brimonidine on central corneal thickness. *Klin Monbl Augenheilkd.* 229; 2012: 236-240.
6. **Grüb, M., Rohrbach, J.M.:** Effect of timolol on central corneal thickness. *Eur J Ophthalmol.* 23; 2013: 784-788.
7. **Harasymowycz, P.J., Papamtheakis, D.G., Ennis, M. et al.:** Relationship between travoprost and central corneal thickness in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Cornea*, 26; 2007: 34-41.
8. **Hornová, J., Sedlák, P.:** Pachymetrie u pacientů s glaukomem. *Cesk Slov Oftalmol*, 55; 1999: 212-215.
9. **Kim, HJ., Cho, BJ.:** Long-term effect of latanoprost on central corneal thickness in normal tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 27; 2011: 73-76.
10. **Lee, JW., Wong, RL., Chan, JC. et al.:** Differences in corneal parameters between normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol*, 35; 2015:67-72.
11. **Lee, H., Cho, BJ.:** Long-term effect of latanoprost on central corneal thickness in normal-tension glaucoma: five-year follow-up results. *J Ocul Pharmacol Ther*, 31; 2015: 152-155.
12. **Lestak, J., Nutterova, E., Pitrova, S. et al.:** High Tension Versus Normal Tension Glaucoma. A Comparison of Structural and Functional Examinations. *J Clin Experiment Ophthalmol*, 2012; 5.
13. **Lešták, J., Pitrová, Š.:** „Ganglion cells komplex“ a vrstva nervových vláken u hypertenzních a normotenzních glaukomů. *Cesk Slov Oftalmol*, 72; 2016: 199-203.
14. **Liehneová, I., Karlovská, S.:** Medikamentózní léčba glaukomu a biomechanické vlastnosti rohovky. *Cesk Slov Oftalmol*, 70; 2014: 167-176.
15. **Maruyama, Y., Mori, K, Ikeda, Y. et al.:** Effects of long-term topical prostaglandin therapy on central corneal thickness. *J Ocul. Pharmacol.Ther* 30; 2014: 440-444.
16. **Morad, Y., Sharon, E., Hefetz, L. et al.:** Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 125; 1998: 164-168.
15. **Sen, E., Nalcacioglu, P., Ikeda, Y., et al.:** Effects of long-term topical prostaglandin therapy on central corneal thickness. *J Glaucoma*, 17; 2008: 398-405.
16. **Shetgar, AC., Mulimani, MB.:** The central corneal thickness in normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Clin Diagn Res*, 7; 2013: 1063-1067.
17. **Schiote, T., Tzamalís, A., Kynigopoulos, M.:** Central corneal thickness during treatment with travoprost 0,004% in glaucoma patients. *J. Ocul. Pharmacol.Ther* 25; 2009: 459-462.
18. **Stefan, C., Dumitrica, D.M., Tebeanu, E., et al.:** Prostaglandin analogues and central corneal thickness. *Oftalmologia*, 51;2007:96-99.
19. **Ventura, AC., Böhnke, M., Mojon, DS.:** Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*, 85; 2001: 792-795.
20. **Wu, LL., Suzuki, Y., Ideta, R.:** Central corneal thickness of normal tension glaucoma patients in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, 44; 2000: 643-647.
21. **Wu, N., Chen, Y., Yu, X., et al.:** Changes in corneal biomechanical properties after long-term topical prostaglandin therapy. *PLoS One*, 17; 2016: 11(5) :e0155527.
22. **Yoo, R., Choi, YA., Cho, BJ.:** Change in central corneal thickness after the discontinuation of latanoprost in normal tension glaucoma-change in central corneal thickness after stop of latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*, 33; 2017: 57-61.
23. **You, JY., Cho, BJ.:** Effect of latanoprost on central corneal thickness in unilateral normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 29; 2013: 335-338.
24. **Zhong, Y., Shen, X., Yu, J., Cheng, Y.:** The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on the central corneal thickness. *Cornea*, 30; 2011: 861-864.