proLékaře.cz | 17.7.2025

BETAXOLOL, BRIMONIDIN A CARTEOLOL V LÉČBĚ NORMOTENZNÍCH GLAUKOMŮ.

Lešták J.[1], Fůs M.[1], Weissová I.[1], Marešová K.[2]

[1]**Oční klinika JL Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze**
[2]**Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc**

Autoři prohlašují, že vznik a téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 21.3.2020
Do tisku přijato dne: 15.4.2020

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

SOUHRN

Cíl: Cílem práce bylo zhodnotit vliv betaxololu, brimonidinu a carteololu na progresi změn v zorných polích u nemocných normotenzním glaukomem (NTG) v čase.
Soubor a metodika: Do souboru jsme zařadili 30 nemocných NTG. První skupinu tvořilo dvacet očí deseti nemocných průměrného věku 58,5 let, kteří byli léčeni betaxololem, druhou rovněž dvacet očí deseti nemocných průměrného věku 62,6 let léčených brimonidinem a třetí o stejném počtu průměrného věku 61,1 let léčených carteololem. Diagnóza byla stanovena komplexním oftalmologickým vyšetřením včetně elektroretinografie a zrakově vyvolaných odpovědí. Zorné pole jsme vyšetřili rychlým prahovým glaukomovým programem na přístroji Medmont M700. Porovnávali jsme pattern defect (PD) zorného pole v rozmezí tří let. Kritéria pro zařazení do sledovaného souboru byla následující: přibližně stejné zorné pole na začátku hodnocení, nezměněná oční léčba, dosažení hodnoty 1.0 nekorigované nebo nejlepší korigované (do ±3 D) zrakové ostrosti, nitrooční tlak (NOT) byl po celou dobu sledování v rozmezí 10-15 mm Hg, kompenzace kardiovaskulárních onemocnění a bez přítomnosti jiného interního nebo neurologického onemocnění.
Výsledky: U PD jsme v žádné skupině nezaznamenali statisticky významný rozdíl. Ukázalo, že nejlepší efekt měl brimonidin (p = 0,99) a betaxolol (p = 0,81).
Závěr: Lokální léčba betaxololem, brimonidinem nebo carteololem má u NTG zásadní význam. Všechny uvedené léky měly ochranný vliv na zorné pole. Otázkou ale zůstávají vedlejší lokální nežádoucí účinky brimonidinu.
Klíčová slova: normotenzní glaukom, léčba betaxololem, brimonidinem, carteololem, pattern defect

SUMMARY
BETAXOLOL, BRIMONIDIN AND CARTEOLOL IN THE THERAPY NORMOTENSIVE GLAUCOMA

Purpose: The purpose of the study was to evaluate influence of betaxolol, brimonidine and carteolol in the progression of the visual field defects during time at patients with normotensive glaucoma (NTG).
Materials and methods: This study included (60 eyes of) 30 patients with NTG. First group consisted of 20 eyes of 10 patients of the average age of 58.5 years, who were treated by betaxolol. Second group also consisted of 20 eyes of 10 patients of the average age of 62.6 years and they were treated by brimonidine. Third group had the same count of the eyes and patients, the average age was 61.1 years and these patients were treated by carteolol. Diagnose of NTG was based on the comprehensive ophthalmological examination including electroretinography and visual evoked potentials. Visual fields were examined by fast threshold glaucoma test using Medmont M700 device. We compared pattern defect (PD) in the visual field for 3 years. The including criteria were: similar visual field findings at the beginning of the study, stable eye therapy (treatment was not changed during the study), uncorrected or best corrected (up to +-3 D) visual acuity of 1,0 of ETDRS, intraocular pressure between 10-15 mm Hg, if present, then compensated cardiovascular disease, no other internal or neurological disorders.
Results: We didn't notice any statistically important difference of PD. The study revealed that brimonidin (p=0,99) and betaxolol (p = 0,81) had the best effect.
Conclusion: Local therapy of betaxolol, brimonidine and carteolol has an essential clinical value in normotensive glaucoma. All the mentioned treatments had a protective effect on the visual field. However, local side-effects of brimonidinu are a question.
Key words: normotensive glaucoma, betaxolol, brimonidin and carteol treatment, pattern defect

Čes. a slov. Oftal., 76, 2020, No.2, p. 94–97

ÚVOD

Pokud se objeví glaukomové poškození (rozšířená exkavace terče nebo ztráta zorného pole), přestože je nitrooční tlak (NOT) při opakovaných měřeních normální, pak pacient trpí glaukomem s normální tenzí (NTG). Opět je třeba zdůraznit, že mezi hypertenzním glaukomem (HTG) a NTG není žádný zásadní rozdíl. Oba mají v podstatě stejnou diagnózu i léčbu [4].

Výsledky našich prací se od těchto vět liší. Dnes jsou prvním lékem volby u HTG i NTG prostaglandiny (PG)

proLékaře.cz | 17.7.2025

a betablokátory (BB). Když jsme porovnali nemocné HTG léčené PG, zjistili jsme, že v pětiletém sledovacím období se pattern defect (PD) statisticky nezměnil (p = 0,35) ale hodnota overall defectu (OD) se blížila statisticky významné progresi (p = 0,09). Jiný nález jsme zaznamenali u NTG. Největší změny byly v PD u neléčených pacientů (p = 0,001) a u pacientů na PG (p = 0,04). U nemocných léčených BB jsme nezaznamenali žádnou statisticky významnou progresi (p = 0.7) [14].

PD a OD jsou u HTG a NTG odlišné. Pro diagnostiku a progresi změn v zorných polích je pro HTG více specifický OD a pro NTG PD [11].

Na základě těchto zjištění nás zajímalo, zda léčba adrenergními agonisty (brimonidin) a betablokátory (BB) bude mít rozdílný vliv na léčbu NTG. Proto bylo cílem práce zhodnotit vliv betaxololu, brimonidinu a carteololu na progresi změn v zorných polích u nemocných NTG v čase.

SOUBOR A METODIKA

Do souboru jsme zařadili 30 nemocných NTG. První skupinu tvořilo dvacet očí deseti nemocných průměrného věku 58,5 let, kteří byli léčeni betaxololem (betoptic S firmy Alcon), druhou rovněž dvacet očí deset nemocných průměrného věku 62,6 let léčených brimonidinem (luxfen firmy PharmaSwiss) a třetí o stejném počtu průměrného věku 61,1 let léčených carteololem (carteol LP 2% firmy Baussch and Lomb). Diagnóza byla stanovena komplexním oftalmologickým vyšetřením včetně elektroretinografie a zrakově vyvolaných odpovědí. Zorné pole jsme vyšetřili rychlým prahovým glaukomovým programem na přístroji Medmont M700. Porovnávali jsme PD zorného pole v rozmezí tří let. Vrstvu nervových vláken (RNFL) a vessel density (VD) jsme měřili peripapilárně přístrojem Avanti RTVue XR firmy Optovue.

Kritéria pro zařazení do souboru byly přibližně stejné zorné pole na začátku hodnocení, nezměněná oční léčba, zraková ostrost 1,0 s případnou korekcí menší ± 3 dioptrie. Všichni nemocní byli kompenzováni kardiovaskulárně a neměli žádné jiné interní ani neurologické onemocnění. NOT byl po celou dobu sledování v rozmezí 10-15 mmHg. Průměrný pokles NOT po nasazení léčby byl 30% původní hodnoty.

VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty a jejich směrodatné odchylky všech hodnocených parametrů jsou uvedeny v tabulce 1. Hodnoty PD 0 jsou ve skupině léčených betaxololem a carteololem nepatrně nižší než ve skupině léčených brimonidinem. Důvodem byl předpoklad zlepšení perfusních parametrů brimonidinem při stanovení diagnózy. Dokladem efektu léčby brimonidinem je i hodnota p Studentova testu (p = 0,99). Následuje betaxolol (p = 0,81) a carteolol (p = 0,79). Porovnáním jednotlivých léků byl nejmenší rozdíl mezi betaxololem a brimonidinem (p = 0,79) a carteololem a brimonidinem (p = 0,66). Tabulka 2.

DISKUSE

Podle Normal-Tension Glaucoma Study je hlavním principem léčby NTG snížení NOT. Tato studie ukázala, že snížení NOT mělo pozitivní vliv na progresi ve srovnání s neléčenými kontrolami s NTG. K progresi v zorných polích ale došlo i po tomto poklesu ve 12 % případů [3]. Proto samotný NOT nemůže jako jediný faktor vysvětlit degeneraci zrakového nervu [7]. Současným zlatým standardem v léčbě glaukomů jsou analogy PG, které jsou jediným nejúčinnějším lékem při snižování NOT s odpovídající denní kontrolou [5].

Že i v současné době přetrvává tento názor dokazuje i práce Symese a Mikelberga, kteří dotazníkovou akcí

Tabulka 1. Souhrnná tabulka u všech skupin nemocných. PD 0 – pattern defect na začátku hodnocení, PD 3 – pattern defect po třech letech

NTG pacienti			
medikace	**betaxolol**	**brimonidin**	**carteolol**
počet pacientů	10	10	10
průměrný věk	58,5 ± 9,87	62,6 ± 10,42	61,1 ± 9,3
min	41	52	37
max	73	82	70
průměrný PD 0	2,48 ± 0,71	3,8 ± 1,8	2,41 ± 1,8
průměrný PD 3	2,53 ± 0,67	3,79 ± 1,21	2,28 ± 1,2
p-value	p = 0,81	p = 0,99	p = 0,79

Tabulka 2. Hodnota p Studentova T-testu mezi jednotlivými terapiemi

medikace	carteolol x betaxolol	carteolol x brimonidin	betaxolol x brimonidin
T.Test (p-value)	0,39	0,66	0,79

proLékaře.cz | 17.7.2025

zjistili, že v 88 % u NTG jsou aplikovány PG a v 10 % brimonidin [16]. Výsledky našich prací svědčí o trochu jiných závěrech, než jsou výše uvedené. První odlišnost je v účinku prostaglandinů. V jiné studii jsme zaznamenali největší progresi změn v zorných polích, (p = 0,001) u neléčených pacientů s NTG. Podobně i u pacientů na PG (p = 0,04). Toto má zásadní význam, neboť i když dojde k výraznému poklesu NOT po aplikaci PG, onemocnění dále progreduje. U nemocných léčených BB jsme nezaznamenali žádnou statisticky významnou progresi (p = 0,7) [14]. Další odlišnost je v peripapilární cévní hustotě. V jiné práci, kde jsme porovnávali závislost mezi změnami v zorných polích a vessel density (VD) jsme zjistili, že největší korelace byla mezi dolní polovinou zorného pole a horní polovinou VD (r = 0,7, p = 0,001) a horní polovinou zorného pole a dolní polovinou VD (r = 0,52, p = 0,001). To znamená, že na změny v zorných polích má u NTG zásadní vliv prokrvení v oblasti terče zrakového nervu. Toto jsme u nemocných s hypertenzním glaukomem nezaznamenali. Proto i oftalmologika, která zlepšují prokrvení přední části zrakového nervu mají protektivní efekt na jejich nervová vlákna. To o PG nelze tvrdit [2,19]

Lokální beta blokátory, které snižují produkci nitrooční tekutiny mají potenciál pro významné systémové vedlejší účinky, jako je noční hypotenze, které mohou být zvláště znepokojivé při NTG. Jak již bylo zmíněno Low-Pressure Glaucoma Treatment Study naznačuje, že beta blokátory mohou mít při terapii NTG dokonce škodlivý účinek [9]. Tento účinek jsme u našich nemocných nezaznamenali. Ischemická změna retrobulbární hemodynamiky je jedním z důležitých projevů NTG. Hemodynamické parametry měřené pomocí color doppler imaging mohou být potenciálními diagnostickými nástroji pro NTG [10,20]. Otázkou zůstává, jakou roli hraje pulzativní oční tok (pulsatile ocular blood flow - POBF). Liu a spol. porovnávali vliv latanoprostu a brimonidinu na POBF u NTG. Po adjustaci na NOT nezjistili statisticky signifikantní rozdíl v POBF ani u jednoho z těchto léků [12]. Výsledky ukázaly, že i lokální aplikace timololu neměla u zdravých jedinců škodlivý účinek na průtok krve v oblasti terče zrakového nervu. Aplikace carteololu zvýšila průtok krve na terči ve zdravém oku [17]. Toto je přičítáno zvýšené oční perfusi způsobené sníženým nitroočním tlakem, stejně jako inhibičnímu účinku na vazokonstrikci v hlavě zrakového nervu v důsledku vnitřní sympatomimetické aktivity, která zabraňuje poklesu toku krve na papile a nepříznivým účinkům na oční cirkulaci [13]. K podobným závěrům došli i Mizuki a spol. [15] a Chen a spol. [6]. Tím, že je carteolol hydrochlorid vázaný na kyselinu alginickou (alginic acid), se redukují i jeho vedlejší systémové efekty [8]. Brimonidin je vysoce selektivní agonista alfa2 adrenoreceptorů, který snižuje tvorbu nitrooční tekutiny a ulehčuje její odtok uveosklerální cestou. Jeho efekt na snížení NOT byl podobný účinnosti timololu ale vyšší než betaxolol. Za zmínku ale stojí i jejich vedlejší efekt. Suchost očí (30 %), překrvení spojivek (26,3 %), pálení očí (24 %), alergické reakce spojivek (9,6 %). Vedle těchto lokálních příznaků zaznamenali uživatelé i kardiovaskulární problémy, které ale nebyly statisticky významné [1].

Tepelus a spol. zjistili, že oči s NTG měly i nižší choriokapilární perfúzní denzitu než kontrolní skupina [18].

S tímto závěrem můžeme souhlasit i na základě našich zkoumání. Myslíme si, že u NTG hraje velmi důležitou roli úbytek kapilár hlavně v oblasti terče zrakového nervu, především jeho přední části. Změny průtokových parametrů zjištěných Dopplerovskou ultrasonografií jsou jeho důsledkem. Jakým procesem může k tomuto úbytku dojít zatím nedokážeme odpovědět. Když u této redukce kapilární sítě použijeme PG, vyvoláme ještě další ischemii v oblasti terče zrakového nervu.

Naše současná práce také ukázala, že léky, které pozitivně ovlivňují prokrvení zadního pólu oka (včetně zrakového nervu) jsou u NTG nejdůležitější. Dle statistického zpracování jsme prokázali, že nejlepší efekt měl betaxolol a brimonidin. Otázkou ale zůstávají vedlejší lokální nežádoucí účinky brimonidinu.

ZÁVĚR

Lokální léčba betaxololem, brimonidinem nebo carteololem má u NTG zásadní význam. Všechny uvedené léky měli ochranný vliv na zorné pole.

LITERATURA

1. **Adkins, JC., Balfour, JA.:** Brimonidine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. Drugs Aging, 12; 1998:225–241.
2. **Brogiolo, G., Flammer, J., Haefliger, IO.:** Latanoprost is a vasoconstrictor in isolated porcine ciliary arteries. Klin Monbl Augenheilkd. 218;2001:373–375.
3. **Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group:** Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol, 126;1998:487-497.
4. **Flammer, J.:** Glaukom. Triton 2003, ISBN 80-7254-351–2, 417 s.
5. **Gulati, V., Fan, S., Zhao, M. et al.:** Diurnal and nocturnal variations in aqueous humor dynamics of patients with ocular hypertension undergoing medical therapy. Arch Ophthalmol, 130;2012: 677–684.
6. **Chen, MJ., Ching, J., Chou, K. et al.:** Color Doppler imaging of retrobulbar hemodynamics after topical carteolol in normal tension glaucoma. Zhonghua Yi Xue Zhi (Taipei), 64;2001:575–580.
7. **Kanski, JJ., Bowling, B., Nischal, K. et al.:** 7th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2011. Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach; 346–348 s.
8. **Kawase, K., Yamamoto, T., Muramatsu, T. et al.:** Long-acting carteolol hydrochloride 2% ophthalmic solution phase IV study - investigation of the effectiveness, safety and plasma concentration. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 114;2010:976–982.
9. **Krupin, T., Liebmannm JM., Greenfield, DS. et al.:** Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: Results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. Am J Ophthalmol, 151;2011: 671–681.
10. **Kuerten, D., Fuest, M., Bienert, M. et al.:** Ocular hemodynamics

proLékaře.cz | 17.7.2025

in Acute Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Compared with normal tension glaucoma. J Glaucoma, 28;2019:334–340.
11. **Lestak, J., Nutterova, E., Bartosova, L. et al.:** The Visual Field in Normal Tension and Hyper Tension Glaucoma. IJSR, 3;2014:49–51.
12. **Liu, CJ., Ko,. YC., Cheng, CY., et al.:** Effect of latanoprost 0.005% and brimonidine tartrate 0.2% on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. Br J Ophthalmol, 86;2002:1236–1239.
13. **Maeda, H., Tanaka Y., Yamamoto M. et al.:** Effect of topical carteolol on visual function in normal-tension glaucoma. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 101;1997:227–231.
14. **Maresova, K., Lestak, J., Fus M. et al.:** Effect of prostaglandins and beta blockers on progression of hypertensive and normotensive glaucoma. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.(in press)
15. **Mizuki, K., Yamazaki, Y.:** Effect of Carteolol Hydrochloride on Ocular Blood Flow Dynamics in Normal Human Eyes. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 104;2000:226–231.
16. **Symes, R.J., Mikelberg, F.S.:** Normal tension glaucoma management: a survey of contemporary practice. Can J Ophthalmol, 52; 2017:361–365.
17. **Tamaki, Y., Araie, M., Tomita, K. et al.:** Effect of topical beta-blockers on tissue blood flow in the human optic nerve head. Curr Eye Res, 16; 1997:1102–1110.
18. **Tepelus, TC., Song, S., Borrelli, E. et al.:** Quantitative Analysis of Retinal and Choroidal Vascular Parameters in Patients With Low Tension Glaucoma. J Glaucoma, 28;2019:557–562.
19. **Vysniauskiene, I., Allemann, R., Flammer, J. et al.:** Vasoactive responses of U46619, PGF2alpha, latanoprost, and travoprost in isolated porcine ciliary arteries. Invest Ophthalmol Vis Sci, 47;2006: 295–298.
20. **Xu, S., Huang, S., Lin, Z. et al.:** Color Doppler Imaging Analysis of Ocular Blood Flow Velocities in Normal Tension Glaucoma Patients: A Meta-Analysis. J Ophthalmol, 2015: 919610. doi: 10.1155/2015/919610. Epub 2015 Oct 29.