

Ocular Perfusion Pressure in Glaucoma



เอื้องนภา คงถาวร, พ.บ.^{1,2}

บุญส่ง วณิชเวชารุ่งเรือง, พ.บ.¹

บทนำ

โรคต้อหิน เป็นโรคที่มีหลายปัจจัยเสี่ยง โดยที่ความดันลูกตา (intraocular pressure, IOP) สูงหรือค่อนข้างสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรค^{1,2} แต่ในผู้ป่วยต้อหินบางราย แม้มีความดันลูกตาปกติก็ยังคงเกิดภาวะต้อหิน และมีการดำเนินโรคอยู่³

ความผิดปกติในการไหลเวียนของเลือดไปยังส่วนต่างๆ ของตา ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่เชื่อว่า ทำให้เกิดการขาดเลือด (ischemia) และซ้ำประสาทตา (optic nerve head) เสียหายตามมา ซึ่งก็ได้รับการสนับสนุนจากหลายการศึกษาวิจัยที่พบว่า มีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณซ้ำประสาทตา ในผู้ป่วยต้อหินเมื่อเทียบกับคนปกติ นอกจากนี้ ยังพบว่าความผิดปกติที่มีการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต เช่น โรคหัวใจ ความดันโลหิต (blood pressure, BP) ต่ำ หรือ ocular perfusion pressure (OPP) ต่ำ ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบในคนไข้ต้อหินเช่นกัน^{4,5}

จาก Baltimore Eye Survey พบว่าความชุก (prevalence) ของการเกิดต้อหินชนิดมุมเปิด (primary open-angle

glaucoma: POAG) เพิ่มขึ้นในกลุ่มคนที่ ocular perfusion pressure ลดลง ดังแสดงในรูปที่ 1 และจากการศึกษาวิจัยอื่นๆ ที่เป็น population-based เช่น Rotterdam Eye Study⁶ ก็แสดงให้เห็นว่าการเกิดต้อหินเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ดังเช่นตารางที่ 1 และใน Barbados Eye Study พบว่าอุบัติการณ์ (incidence) ของต้อหินเพิ่มขึ้นในผู้ที่มี ocular perfusion pressure ลดลง⁵

จุดประสงค์ของบทความนี้ จึงเพื่อ

- (1) ทบทวนถึงที่มาของ ocular perfusion pressure
- (2) เข้าใจความสัมพันธ์ระหว่าง ocular perfusion pressure, blood pressure และความดันลูกตา

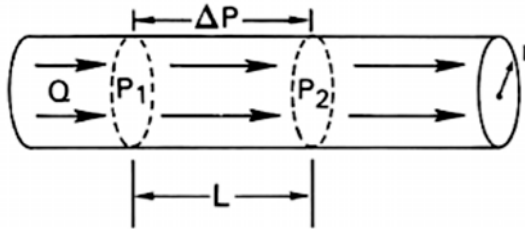
Ocular perfusion pressure จากกฎ Hagen-Poiseuille

จากกฎของ Hagen-Poiseuille⁷ เมื่อมีของเหลวไหลผ่านท่อแข็งที่มีขนาดคงที่ โดยมีความดัน (pressure, P) ที่ตำแหน่ง 1 (P_1) และ 2 (P_2) แตกต่างกัน ปริมาณของเหลวจะได้ดังสมการ (1)

ผู้สนับสนุนทั้งหมดไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับหรือผลประโยชน์ใดๆ กับผลิตภัณฑ์ที่ได้กล่าวอ้างถึงในงานวิจัยนี้

¹ ภาควิชาจักษุวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร

² กลุ่มงานจักษุวิทยา โรงพยาบาลนครนายก จังหวัดนครนายก



$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8L\eta} \quad \text{.....(1)}$$

โดย Q = blood flow

ΔP = pressure gradient

r = radius of blood vessel

L = length

η = blood viscosity

$$R = \frac{8L\eta}{\pi r^4} \quad \text{.....(2)}$$

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad \text{.....(1)+(2)}$$

$$Q \propto \Delta P \quad \text{.....(3)}$$

ในความเป็นจริง ค่ารัศมีของเส้นเลือด (r) จะแตกต่างกันในแต่ละส่วนของลูกตา รวมทั้ง มีการเปลี่ยนแปลงตามปัจจัยต่างๆ ที่มาควบคุม ความหนืดของเลือด (η) ก็เช่นเดียวกัน มีการเปลี่ยนแปลงตามค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) และแรงที่มากระทำ (shear rate) โดยเฉพาะบริเวณที่มีการแตกแขนงของเส้นเลือด แต่ถ้าอนุมานว่าค่าเหล่านี้ รวมทั้งความยาวของหลอดเลือดคงที่ และคิดเป็นค่าความต้านทาน (resistance, R) จะได้ดังสมการ (2)

ในสมการ (2) ถ้าเราอนุโลมให้ค่าความหนืดและรัศมีเป็นค่าคงที่ จะเห็นได้ว่า สมการ (3) blood flow มีค่าแปรผันตามความดันที่เปลี่ยนแปลงในเส้นเลือด หรือความดันที่ใช้ในการขับเคลื่อน เลือดจากจุดหนึ่งไปยังอีกจุดหนึ่งนั่นเอง

สำหรับลูกตา ความดันนี้จึงเรียกว่า “ocular perfusion pressure (OPP)” และบ่งชี้ได้ถึงสถานะของ ocular blood flow

$$OPP = \Delta P = P_a - P_v \quad \dots\dots(4)$$

โดย $P_a = P$ of artery entering the eye

$P_v = P$ of vein leaving the eye

พบว่า P_a มีค่าเท่ากับค่าเฉลี่ยความดันของ ophthalmic artery ซึ่งเท่ากับประมาณ 2/3 ของค่าเฉลี่ยความดันโลหิตในเส้นเลือดแดง ยกตัวอย่างเช่น

Blood pressure = 140/80 mmHg

Mean arterial pressure = 100 mmHg

Arterial pressure ที่เส้นเลือด internal carotid = 80 mmHg (ทำนอง/ยีน)

Arterial pressure ลดลงอีกประมาณ 14 mmHg เมื่อถึง ophthalmic artery

ดังนั้น $P_a = 65-70$ mmHg $\dots\dots(5)$

(ประมาณ 2/3 ของ 100 mmHg)

ส่วน P_v ประมาณค่า ได้เท่ากับความดันลูกตา จึงเขียนสมการได้เป็น

$$OPP = 2/3 \text{ MAP} - IOP \quad \dots\dots(6)$$

$$OPP = 2/3 [\text{DBP} + 1/3(\text{SBP}-\text{DBP})] - IOP \quad \dots\dots(7)$$

ในคนปกติ IOP ที่ 15 mmHg

แทนค่าจาก (5) $OPP \sim 65-15 \sim 50$ mmHg

OPP = ocular perfusion pressure; MAP = mean arterial pressure;

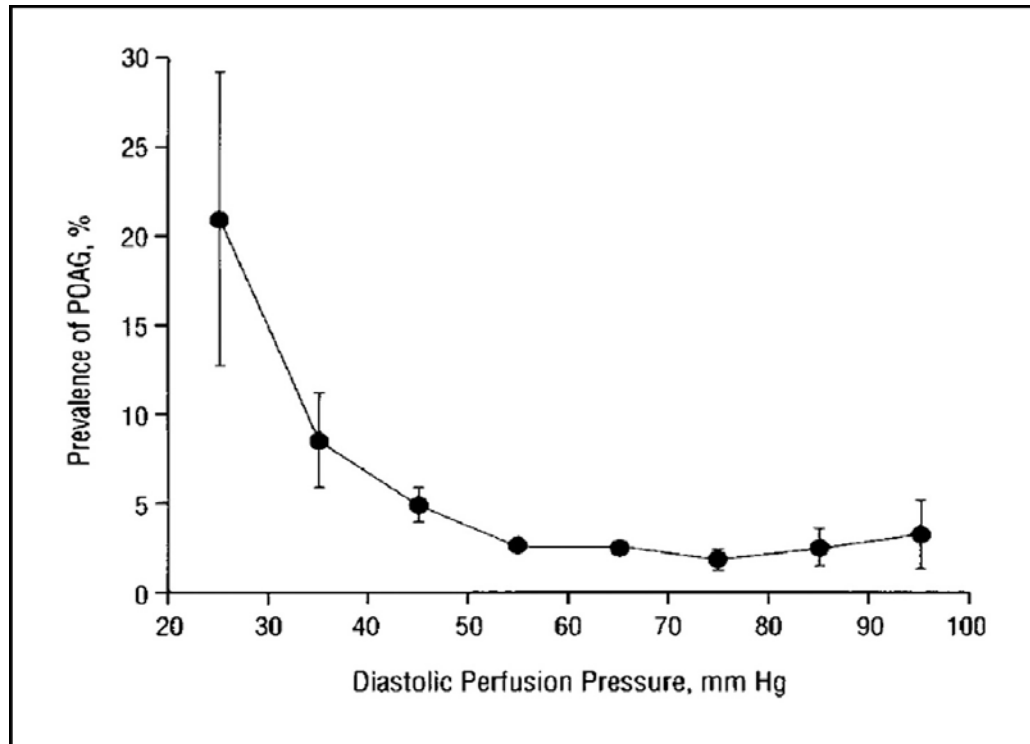
IOP = intraocular pressure; SBP = systolic blood pressure;

DBP = diastolic blood pressure

ซึ่งจาก Barbados Eye Studies⁵ ก็พบว่าค่า mean ocular perfusion pressure ที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดต้อหินอย่างมีนัยสำคัญคือ ≤ 40 mmHg [RR 2.6 (95% confidence intervals; 1.4-4.6)]

และผลสำรวจของ Baltimore Eye Survey⁴ ที่พบว่า diastolic ocular perfusion pressure ถ้าน้อยกว่า 30 mmHg ความชุกของการเกิดต้อหินจะเพิ่มขึ้นถึง 6 เท่า

ใน Early manifestation glaucoma treatment study พบว่า systolic ocular perfusion pressure ที่ < 160 mmHg เป็นปัจจัยทำให้ต้อหินแย่ลง (glaucoma progression)⁸



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง diastolic perfusion pressure และความชุกของโรคต้อหินชนิดมุมเปิด (จาก Tielsch JM et al., 1995⁴)

Vascular Dysregulation ในโรคต้อหิน

ในช่วงเวลากลางคืน ความดันโลหิตในคนทั่วไปมักจะต่ำกว่าในเวลากลางวัน (nocturnal hypotension) ซึ่งจากสมการที่กล่าวมาข้างต้น ($OPP = BP - IOP$) น่าจะทำให้ ocular perfusion pressure คือปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงตาน้อยลงด้วย แต่ในคนทั่วไปก็ไม่ได้เกิดภาวะต้อหินในทุกรายเนื่องจากมีกลไกที่เรียกว่า “autoregulation” อันเป็นตัวสำคัญในการปรับปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงลูกตาให้คงที่ พบว่าการเกิดต้อหินน่าจะมีส่วนจากการที่กลไกนี้เสียไป หรือเรียกว่า “Dysregulation”^{9,10}

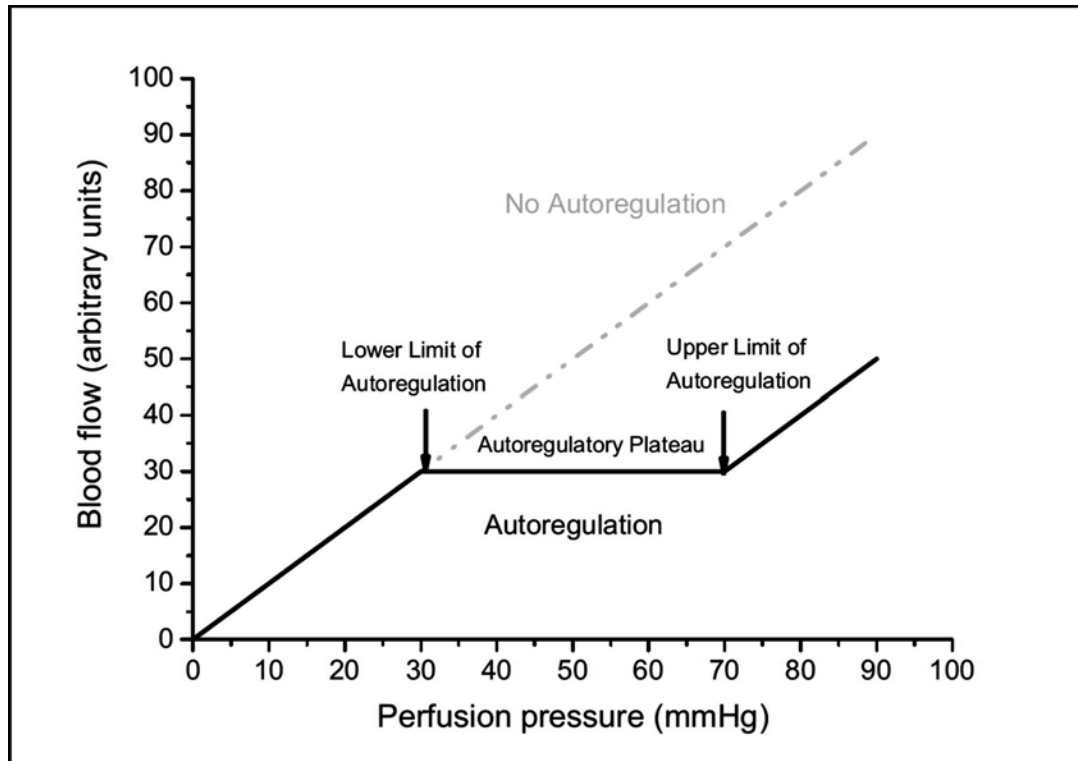
จากรูปที่ 2 จะเห็นว่าในช่วงที่ autoregulation ยังทำงานได้ ปริมาณ blood flow จะคงที่ แต่เมื่อเกินช่วงที่ autoregulation จะทำงานไหว (ในรูปคือ < 30 mmHg, > 70 mmHg) ปริมาณ blood flow ก็จะแปรผันโดยตรงกับปริมาณ perfusion pressure⁹ ซึ่งไปในทางเดียวกันกับการศึกษาวิจัยของ Riva¹¹ และ Pillunat¹² ที่พบว่าปริมาณ blood flow ที่ไปยังจอประสาทตาและขั้วประสาทตานั้นคงที่ ยกเว้น ocular perfusion pressure จะลดลงมากกว่าร้อยละ

50 ในทางกลับกัน autoregulation ก็สามารถควบคุมให้ปริมาณ blood flow คงที่ได้จน ocular perfusion pressure เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 34 จากปกติ¹³

การรักษาต้อหินและ ocular perfusion pressure

ในภาพรวมนัยยาที่มีผลในการลดความดันลูกตา ก็น่าจะเพิ่ม ocular perfusion pressure ได้ ($OPP = BP - IOP$) อย่างไรก็ตามยาบางกลุ่มที่ใช้รักษาต้อหิน มีฤทธิ์ข้างเคียงในการลดความดันโลหิตด้วย เช่น ยากลุ่ม β -blocker ซึ่งถ้าเป็นชนิดรับประทานก็ทราบกันดีว่าใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง สำหรับในรูปแบบหยอดตา พบว่ามีฤทธิ์ทั้งลดความดันลูกตา และลดความดันโลหิต¹⁴

แต่จากการศึกษาของ Drance¹⁵ ซึ่งทำการวิจัยเพื่อวัด ocular perfusion pressure ที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากหยอดยา 0.5% timolol เทียบกับ 0.005% latanoprost พบว่ากลุ่มที่หยอด latanoprost มี ocular perfusion pressure เพิ่มขึ้น จากก่อนหยอดยาเฉลี่ยร้อยละ 8 แต่กลุ่มที่หยอด timolol เพิ่มขึ้นร้อยละ 2 แม้ว่าทั้ง 2 กลุ่ม จะลด



รูปที่ 2 แสดงปริมาณ blood flow เมื่อ ocular perfusion pressure เปลี่ยนแปลงไป ในกรณีที่มีและไม่มี autoregulation (From Pillunat, et al. 1997¹²)

ความดันลูกตาได้ไม่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่าสมการข้างต้นสามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่าง ความดันโลหิต ความดันลูกตา และ ocular perfusion pressure ได้จริง อย่างไรก็ตามโดยภาพรวม timolol ก็สามารถเพิ่ม ocular perfusion pressure ได้

ยาอีกกลุ่มหนึ่งที่มีผลลดความดันโลหิตได้ จากฤทธิ์ diuretic นั่นคือ carbonic anhydrase inhibitor ในรูปแบบรับประทาน แต่กลับพบว่ายานี้ทำให้ ocular perfusion pressure เพิ่มขึ้น อธิบายจากการออกฤทธิ์ที่ไปยับยั้ง carbonic anhydrase enzyme ทำให้มีปริมาณ CO_2 ซึ่งเป็น potent vasodilator เพิ่มมากขึ้น เป็นผลให้ลดความต้านทานของเส้นเลือดลง และเพิ่มปริมาณ ocular blood flow ตามมา¹⁶

สำหรับ carbonic anhydrase inhibitor ในรูปแบบหยอดตา เช่น dorzolamide พบว่ามีผลน้อยต่อความดันโลหิต แต่สามารถเพิ่ม ocular pulse amplitude ได้จึงทำให้ ocular blood flow เพิ่มขึ้น¹⁷ ซึ่งก็สนับสนุนโดยงานวิจัย ด้วย

การตรวจปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงยังขั้วประสาทตา (optic nerve head blood flow) โดยใช้ laser Doppler flowmetry พบว่าการหยอดตาด้วยยา dorzolamide สามารถเพิ่ม optic nerve head blood flow ได้¹⁸

บทสรุป

Ocular perfusion pressure ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ของความดันเลือดกับความดันลูกตา เป็นปัจจัยที่สำคัญหนึ่งในการเกิดต้อหินทั้งความซุก อุบัติการ และการแย่ง (progression) เราสามารถนำไปประเมินผู้ป่วยต้อหินได้ เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่แย่ง แม้ว่าจะสามารถควบคุมความดันลูกตาในช่วงเวลาที่มาตรวัดได้ การตรวจเพิ่มเติมนอกจากวัด diurnal IOP แล้วจึงควรวัดความดันโลหิตผู้ป่วยควบคู่ไปด้วย เพื่อคำนวณค่า ocular perfusion pressure ว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือไม่ ซึ่งอาจนำไปสู่การวางแผนการรักษาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20.
2. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
3. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study G. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108:247-53.
4. Tielsch J, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21.
5. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
6. Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, Witterman JC, de Jong PT. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2007;125: 805-12.
7. Riva CE, Alm A, Pournaras CJ. Ocular circulation, Eleventh ed. In: Levin LA, Nilsson SEG, Ver Hoeve JN, Wu SM, editors. *Adler's physiology of the eye*: Elsevier Mosby, 2011:243-73.
8. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-72.
9. Findl O, Rainer G, Dallinger S, et al. Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;130:589-96.
10. Fuchsjager-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:834-9.
11. Riva CE, Titze P, Petrig B. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:618-26.
12. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1997;64:737-44.
13. Movaffaghy A, Chamot SR, Petrig BL, Riva CE. Blood flow in the human optic nerve head during isometric exercise. *Exp Eye Res* 1998;67:561-8.
14. Fraunfelder FT. Ocular B-blockers and systemic effects. *Arch Intern Med* 1986;146.
15. Drance SM, Crichton A, Mills RP. Comparison of the effect of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% on the calculated perfusion pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:585-92.
16. Krieglstein GK. *Glaucoma update*, 6th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
17. Schmidt KG, von Ruckmann A, Pillunat LE. Topical carbonic anhydrase inhibition increases ocular pulse amplitude in high tension primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:758-62.
18. Fuchsjager-Mayrl G, Wally B, Rainer G, et al. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1293-7.