

Konzervativní léčba glaukomu

MUDr. Petr Mičák, MUDr. Marta Karhanová, FEBU, MUDr. Klára Marešová, Ph.D.

Oční klinika Fakultní nemocnice, Olomouc

Glaukom je chronická progresivní irreverzibilní neuropatie zrakového nervu. Léčbu glaukomu dělíme na konzervativní, laserovou a chirurgickou. Základem konzervativní léčby je pravidelná každodenní instilace očních kapek s obsahem antiglaukomatik. V konzervativní léčbě glaukomu se uplatňují prostaglandinová analoga a prostamid, β -blokátory, inhibitory karboanhydrázy, α 2-sympatomimetika, parasympatomimetika, jejich fixní kombinace a hyperosmotické látky. Hlavním cílem léčby glaukomu je zachování adekvátních zrakových funkcí při minimálním ovlivnění kvality života našich pacientů.

Klíčová slova: léčba glaukomu, prostaglandinová analoga, β -blokátory, inhibitory karboanhydrázy, α 2-sympatomimetika, parasympatomimetika.

Conservative treatment of glaucoma

Glaucoma is a chronic, progressive, irreversible optic neuropathy. Glaucoma management involves conservative, laser, and surgical treatment. Conservative treatment consists in using eye drops containing antiglaucoma agents on a regular daily basis. These include prostaglandin analogues and prostamide, beta blockers, carbonic anhydrase inhibitors, alpha-2 agonists, parasympathomimetics, their fixed combinations, and hyperosmotic agents. The main goal of glaucoma treatment is to preserve sufficient visual function while minimizing the impact on the quality of life of patients.

Key words: glaucoma treatment, prostaglandin analogues, beta blockers, carbonic anhydrase inhibitors, alpha-2 agonists, parasympathomimetics.

Prakt. lékáren. 2009; 5(1): 22–25

Úvod

Glaukom je chronická progresivní irreverzibilní neuropatie zrakového nervu. Při glaukomu nacházíme typické poškození terče zrakového nervu, změny ve vrstvě nervových vláken a charakteristické výpadky v zorném poli. Etiologie těchto změn je multifaktoriální. Nejdůležitější rizikový faktor pro vznik a progresi glaukomu je zvýšený nitrooční tlak. Snížení nitroočního tlaku je základním cílem při léčbě glaukomu. Léčbu glaukomu dělíme na konzervativní, laserovou a chirurgickou. Základem konzervativní léčby glaukomu je pravidelná každodenní instilace očních kapek s obsahem antiglaukomatik. Kapky aplikujeme do spojivkového vaku po odtažení dolního víčka. Je nezbytné zamezit kontaktu kapátka s kteroukoli částí oka či jeho okolí pro nebezpečí kontaminace obsahu lahvičky (obrázek 1). Jestliže je pacient konkomitantně léčen dvěma a více antiglaukomatiky, je nutné dodržet interval mezi jednotlivými preparáty minimálně 5 minut. Po nakapání je vhodné zavřít oči, popřípadě provést i kompresi odvodných slzných cest na jednu až dvě minuty (1) (obrázek 2). Snížíme tím odtok antiglaukomatik slzami do nosní dutiny a následné vstřebání do systémové cirkulace. Těmito opatřeními můžeme snížit výskyt celkových nežádoucích účinků antiglaukomatik. Mechanismus účinku lokálních antiglaukomatik spočívá ve snížení produkce nitrooční tekutiny nebo v usnadnění odtoku

nitrooční tekutiny trabekulární síťovinou či uveosklerální cestou (obrázek 3). Celkově aplikovaná antiglaukomatika (hyperosmotické látky) zvyšují osmolalitu plazmy. Vlivem vzniklého osmotického gradientu mezi plazmou a komorovou tekutinou dochází k přestupu molekul vody z oka do cév, a tím ke snížení nitroočního tlaku (2). Pacienti užívající antiglaukomatika by vzhledem k obsahu konzervačních látek, obsažených v drtivé většině antiglaukomatik, neměli užívat měkké kontaktní čočky. V krajním případě je

doporučováno čočky vyjmout a nasadit až po 15–30 minutách po aplikaci antiglaukomatik.

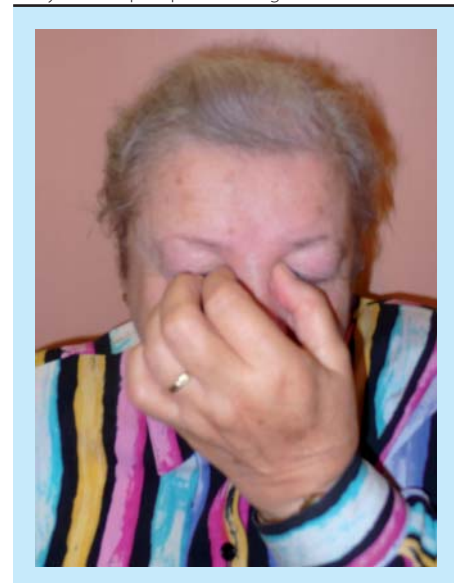
Prostaglandinová analoga a prostamid

Jedná se o analoga prostaglandinu F2 α (latanoprost, tafluprost, travoprost, unoproston), které se po přeměně na aktivní metabolit s různou afinitou vážou na prostaglandinový receptor FP. Bimatoprost je syntetický prostamid strukturálně podobný prostaglandinu F2 α , v očních tkáních

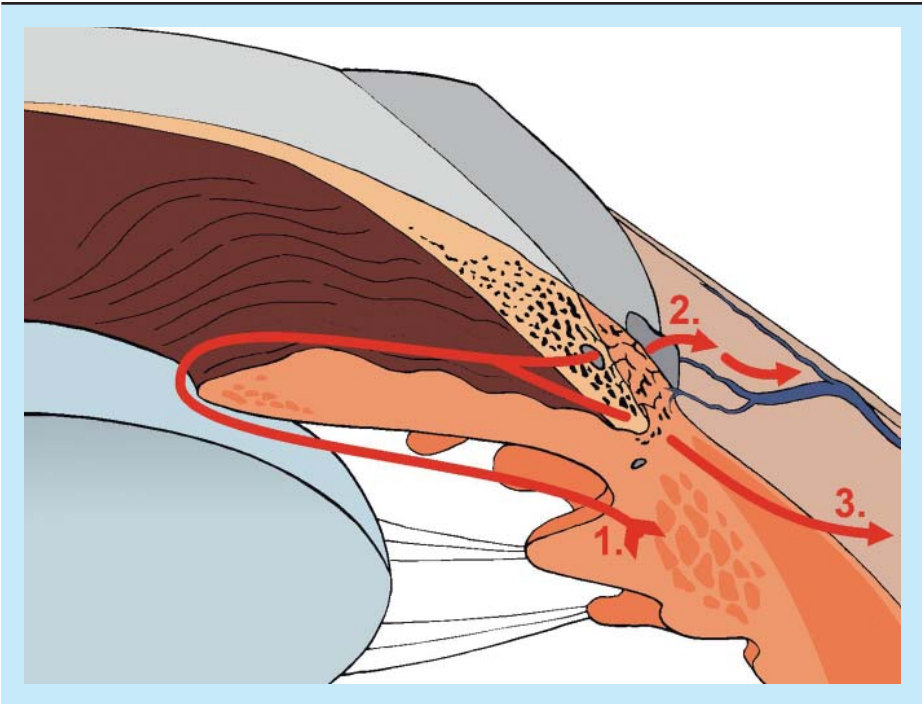
Obrázek 1. Správná technika aplikace antiglaukomatik



Obrázek 2. Zavření očí a komprese odvodných slzných cest po aplikaci antiglaukomatik



Obrázek 3. Mechanismus působení antiglaukomatik: 1. snížení produkce komorové tekutiny, 2. zvýšení odtoku komorové tekutiny trabekulem, 3. zvýšení odtoku komorové tekutiny uveosklerální cestou



není metabolizován a jeho účinek není závislý na vazbě na žádnou doposud známou skupinu receptorů (3). Prostaglandinová analoga a prostamid (dále jen prostaglandiny) snižují nitrooční tlak především zlepšením odtoku komorové tekutiny uveosklerální cestou, v malé míře zlepšují odtok i trabekulární síťovinou (dále jen trabekulem) a snižují produkci komorové tekutiny. Jejich účinek trvá minimálně 24 hod. (kromě unoprostonu), což umožňuje aplikaci pouze 1x denně, nejlépe večer. Při užívání prostaglandinů vidáme lokální vedlejší nežádoucí účinky: nejčastěji hyperemii (překrvení spojivky) různého stupně, která může být jen přechodná; změny řas (prodloužení, zesílení, ztmavnutí a zvýšení počtu); méně často zvýšenou pigmentaci duhovky či okolí očí, přední uveitidu, reaktivaci herpetické keratitidy a cystoidní makulární edém. Subjektivně pacienti udávají pocit cizího tělíska, pálení, štípání či svědění očí. Celkové nežádoucí účinky jsou vzácné. Byla popsána dušnost, astma a zhoršení astmatu (1). Hlavní autor zaznamenal

u jedné pacientky hučení v uších. Pacientka si pro výrazné potíže sama léčbu vysadila, čímž dosáhla odeznění příznaků. Tento poznatek nebyl dosud ve světovém písemnictví publikován. V současné době jsou v České republice k léčbě glaukomu používány čtyři prostaglandiny (tabulka 1). Prostaglandiny jsou nejúčinnější lokální antiglaukomatika. Unoproston nejméně z nich snižuje nitrooční tlak. Na účinnost zbývajících tří preparátů se názory různí (4, 5, 6, 7, 8). V březnu 2009 je plánováno uvedení pátého preparátu. Jedná se o tafluprost (Taflotan), který na rozdíl od ostatních prostaglandinů neobsahuje konzervační látky. Absence konzervačních nežádoucích účinků (9, 10, 11). Taflotan nebude k dispozici v klasické kapací lahvičce, ale formou monodóz k jednorázovému použití.

β-blokátory

Obsazením β-receptorů v hladké svalovině očních cév vyvolávají β-blokátory vazokonstrikci,

čímž se následně sníží krevní průtok a produkce nitrooční tekutiny. Blokáda β2-receptorů má výraznější vliv na snížení nitroočního tlaku než působení pouze na β1-receptory (2). β-blokátory dělíme na neselektivní, s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA= intrinsic sympathomimetic activity) a β1-selektivní. Mezi neselektivní β-blokátory patří timolol, aplikuje se 2x denně a je dostupný v mnoha preparátech (Timo-comod 0,25%, Timo-comod 0,50%, Arutimol 0,50%, Timolol-POS 0,25%, Timolol-POS 0,5%, Timoptol 0,25% MSD, Timoptol 0,5% MSD, Timohexal 0,1%, Timohexal 0,25%, Timohexal 0,5%, Oftan Timolol 0,25%, Oftan Timolol 0,50%, Uni Timolol 0,5% Unimed Pharma) (13). Preparáty jsou řazeny podle stoupající denní dávky konzervačních látek při dávkování 2x denně. Timo-comod neobsahuje žádné konzervační látky, Timoptol obsahuje největší množství benza-lkonium chloridu, u preparátů uvedených za Timoptolem nejsou data k dispozici (12). Dalším představitelem neselektivních β-blokátorů je levobunolol (Vistagan liquifilm 0,25%, Vistagan liquifilm 0,5%), aplikuje se 1–2x denně a má i významný anestetický účinek (13). Neselektivní β-blokátory mohou mít závažné systémové nežádoucí účinky: bradykardie, arytmie, srdeční selhání, synkopa, bronchospasmus a obstrukce dýchacích cest, hypotenze, deprese, únava, ztráta libida, impotence, vypadávání vlasů, svalová slabost či periferní otoky (1, 2). Lokální nežádoucí účinky jsou vzácné: epiteliální keratopatie, mírné snížení citlivosti rohovky, zhoršení příznaků suchého oka (3). Zástupcem β-blokátorů s ISA je carteolol. Ve specialitě Carteol LP 1% či Carteol LP 2% se aplikuje 1x denně, ve specialitě Arteoptic 1% či Arteoptic 2% 2x denně. Jelikož se carteolol chová jako parciální adrenergní agonista, má méně celkových nežádoucích účinků na kardio-vaskulární i respirační systém. Carteolol zlepšuje také oční perfuzi a má příznivý vliv na obsah lipidů v krvi (2). Betaxolol je β1-selektivní blokátor, který má vzhledem k omezenému působení na β2-receptory méně nežádoucích účinků na respirační systém. Betaxolol aplikovaný 2x denně je stejně účinný ve formě 0,5% roztoku (Betoptic, Betalmic 0,5%) i 0,25% suspenze (Betoptic S) (13). Betoptic S je však lépe snášen. Betaxolol zlepšuje prokrvení zrakového nervu i sítnice, má ochranný vliv na zorné pole a přičítají se mu neuroprotektivní vlastnosti (2).

Inhibitory karboanhydrázy

Inhibitory karboanhydrázy snižují tvorbu komorové tekutiny, čímž snižují nitrooční tlak. Lokálně se aplikují 3x denně (dorzolamid

Tabulka 1. Prostaglandinová analoga a prostamid

účinná látka	specialita	dávkování
bimatoprost 0,03 %	Lumigan	1x denně
latanoprost 0,005 %	Xalatan	1x denně
tafluprost 0,0015 %	Taflotan*	1x denně
travoprost 0,004 %	Travatan	1x denně
unoproston 0,12 %	Rescula	2x denně

*Taflotan v ČR od března 2009

2%, Trusopt) či 2–3× denně (brinzolamid 1%, Azopt). Jsou-li součástí kombinované léčby, podávají se 2× denně (1). Azopt má neutrální pH, proto je podle našich zkušeností lépe snášen než Trusopt, jehož pH je kyselé. Trusopt je možné na mimořádný dovoz získat i bez konzervačních látek ve formě monodózy (Trusopt free) (13). Nevýhodou je vysoká cena. Jediný zástupce této skupiny pro celkové podání běžně dostupný v České republice je acetazolamid 250 mg (Diluran) ve formě tablet. Plná denní dávka je 1 tableta 4× denně. Vedlejší účinky inhibitorů karboanhydrázy jsou: pálení či štípání očí, hořká chuť v ústech, epiteliální keratopatie, alergické reakce (jedná se o sulfonamidy), zamlžení vidění, slzení, bolest hlavy, kopřivka, angioedém, pruritus, astenie, závrať, parestázie, přechodná krátkozrakost, poruchy sluchu, tinnitus, ztráta apetitu, změna chuti, nauzea, zvracení, průjem, deprese, snížení libida, ledvinové kameny, metabolická acidóza a elektrolytová dysbalance (zejména deplece kalia) (1, 2).

α2-sympatomimetika

Z adrenergních agonistů se v současnosti prakticky používají jen dva α2-selektivní. Clonidin (Aruclonin 1/8%, Aruclonin 1/16%) se aplikuje 3× denně. Mechanismus účinku clonidinu spočívá ve snížení produkce komorové tekutiny. Z vedlejších účinků se nejčastěji setkáváme s alergickou reakcí, bývá popisováno pálení očí, elevace či retrakce víčka, suchost v ústech, snížení systolického krevního tlaku (1, 3). V užívaných koncentracích by neměl ovlivňovat šíří zornice, její motoriku ani akomodaci (13). V dlouhodobé aplikaci upřednostňujeme vysoce α2-selektivní brimonidin 0,2% (Alphagan, Brimonidin-tartarat mylan 0,2%) pro nižší výskyt nežádoucích účinků. Brimonidin snižuje produkci komorové tekutiny a zvyšuje její odtok uveosklerální cestou, užívá se 2× denně. Z vedlejších účinků vidáme alergické reakce a zejména u dětí se popisuje únava a spavost. Brimonidin je podle některých autorů považo-

ván v současnosti za jediné prokázané přímé neuroprotektivum (viz níže) (14).

Parasympatomimetika

Parasympatomimetika jsou nejstarší skupinou antiglaukomatik. Pilokarpin je v běžné praxi od r. 1877 a v současnosti je v podstatě jediným zástupcem této skupiny stále užívaným v léčbě glaukomu. Pilokarpin usnadňuje odtok komorové tekutiny trabekulem. Přímě působí na longitudinální vlákna ciliárního svalu, čímž zvýší tah za sklerální ostruhu a změní konfiguraci komorového úhlu. Přímou stimulací m. sfinkter iridis dochází k mióze, která pomáhá zrušit pupilární blok a tahem za kořen duhovky se rozšíří komorový úhel. Tento efekt pilokarpinu je důležitý zejména při akutním uzávěru komorového úhlu (3). Mezi nejčastější vedlejší lokální účinky pilokarpinu patří mióza, pseudomyopie (až 8 dioptrií), periorbitální bolest, narůstající pupilární blok a ciliární spasmus. Celkově se při kontrakci hladké svaloviny mohou objevit intestinální křeče a bronchospasmus, dále bývá popisováno zvýšené pocení (1). V současnosti je pilokarpin dostupný ve formě kapek (Pilopos 1%, Pilopos 2%, Pilopos 3%, Pilocarpin ankerpharm 2%) podávaných 2–4× denně. Zpravidla aplikujeme 2% pilokarpin 4× denně, k dosažení účinku po celých 24 hod., nebo alternativně ve formě 4% gelu (Pilogel HS) na noc (3).

Fixní kombinace antiglaukomatik

Obrovským pomocníkem v léčbě glaukomu jsou fixní kombinace antiglaukomatik, které nám umožňují stejné snížení nitroočního tlaku jako konkomitantně aplikované jejich složky (15). Důležitá se přitom dostává podstatně méně konzervačních látek, je nižší frekvence kapání, méně narušena kvalita života pacienta, s čímž souvisí i lepší dodržování předepsané léčby. Všechny v současné době používané fixní kombinace obsahují timolol (tabulka 2). Dvě z uvedených fixních kombinací se vyrábějí i bez konzervačních látek ve formě monodóz (Cosopt free, Fotil SDU, Fotil forte SDU) (13). Široká nabídka fixních

kombinací nám umožňuje vybrat pro pacienta ten nejvhodnější lék.

Hyperosmotické látky

Tato skupina léčiv je rezervována pro akutní stavy při výrazně zvýšeném nitroočním tlaku nebo v rámci předoperační přípravy. Na rozdíl od předchozích skupin jsou aplikována celkově. Před podáním je třeba vyloučit onemocnění srdce a ledvin, protože hyperosmotické látky zvyšují objem krve, což zvyšuje srdeční zátěž. Mohou měnit hladinu glukózy v krvi a diabetikům by měla být podávána jen s nejvyšší opatrností (1). V klinické praxi se uplatňuje Manitol 20%, jenž aplikujeme v intravenózní infuzi v dávce 1,0–2 g/kg po dobu 30 minut (1, 3). Na některých pracovištích je používán i Glycerol per os v dávce 1,0–1,5 g/kg hmotnosti v 50% roztoku (3). Autoři upřednostňují intravenózní podání manitolu před perorálním podáním glycerolu, protože akutní elevace nitroočního tlaku je často spojena s nauzeou či zvracením. Další opodstatnění tohoto postupu je před výkonem v celkové anestezii.

Neuroprotektce

Nově se obrací pozornost glaukomatologů na omezení či zpomalení poškození gangliových buněk sítnice nezávisle na snížení nitroočního tlaku. Mluvíme o tzv. přímé neuroprotektci. Experimentálně je zkoušena řada látek (např.: memantin, blokátory kalciových kanálů, anti-oxidancia, extrakt z listů ginkgo biloba). Neexistují však přesvědčivé důkazy o jejich účinku, proto se přímé neuroprotektivum stále hledá (2).

Závěr

Cílem léčby glaukomu je zastavit nebo alespoň zpomalit progresi poškození zrakových funkcí, dosáhnout efektivního snížení nitroočního tlaku při co nejmenších nežádoucích účincích léčby a zachování přiměřené kvality života našich pacientů.

Pozn.: Autoři si nečiní nároky na úplnost dat o jednotlivých účinných látkách. Nebyly zmíněny absolutní a relativní kontraindikace, a také výčet vedlejších nežádoucích účinků nemusí být vyčerpávající.

Literatura

1. European glaucoma society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Dogma, Savona – Italy, 2003; chapter 3.
2. Růžicková E, Glaukom. Maxdorf: Praha, 2006; 36–67.
3. Šebesta P. Konzervativní terapie glaukomu, Kolektiv autorů Oční kliniky 1. LF UK a ÚVN v Praze, Glaukom – vybrané kapitoly, Nucleus HK, Hradec Králové, 2008; 133–156.

Tabulka 2. Fixní kombinace antiglaukomatik

účinné látky	specialita	dávkování
timolol 0,5% + bimatoprost	Ganfort	1× denně
timolol 0,5% + latanoprost	Xalacom	1× denně
timolol 0,5% + travoprost	Duotrav	1× denně
timolol 0,5% + dorzolamid	Cosopt	2× denně
timolol 0,5% + brimonidin	Combigan	2× denně
timolol 0,5% + pilocarpin 2%	Fotil	2× denně
timolol 0,5% + pilocarpin 4%	Fotil forte	2× denně

4. Alagoz G, Gürel K, Bayer A, et al. A comparative study of bimatoprost and travoprost: effect on intraocular pressure and ocular circulation in newly diagnosed glaucoma patients. *Ophthalmologica*. 2008; 222(2): 88–95. Epub 2008 Feb 22.
5. Denis P, Lafuma A, Khoshnood B, et al. A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intraocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007 Mar; 23(3): 601–608.
6. Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, et al. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2005 Nov; 21(11): 1875–1783.
7. Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, et al. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2006 Feb; 113(2): 239–246.
8. Yildirim N, Sahin A, Gultekin S. The effect of latanoprost, bimatoprost, and travoprost on circadian variation of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2008 Jan-Feb; 17(1): 36–39.
9. Brasnu E, Brignole-Baudouin F, Riancho L, et al. In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, travoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. *Curr Eye Res*. 2008 Apr; 33(4): 301–312.
10. Sutton A, Gilvarry A, Ropo A. A comparative, placebo-controlled study of prostanoid fluoroprostaglandin-receptor agonists tafluprost and latanoprost in healthy males. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Aug; 23(4): 359–365.
11. Sutton A, Gouws P, Ropo A. Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Aug; 46(8): 400–406.
12. Výborný P, Sejková L. Antiglaukomatika – obsah konzervačních látek a spolupráce pacienta v léčebném režimu, *Cesk Slov Oftalmol*. 2006 Jul; 62(4): 270–272, 274.
13. Škop B. Mikro-verze AISLP – ČR, Praha, 2008.
14. Gandolfi SA, Sangermani C, Cimino L, et al. Is there a non IOP-related effect of brimonidine on visual field progression in human glaucoma? Presented at the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); April 25–29, 2004; Fort Lauderdale, FL.
15. Cox JA, Mollan SP, Bankart J, et al. Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jun; 92(6): 729–734. Epub 2008 May 6.

MUDr. Petr Mlčák

Oční klinika FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

mlcakpetr@seznam.cz
