

Současná farmakoterapie glaukomu

Eva Růžičková, Marek Fichtl, Jindřiška Betková, Bohdana Kalvodová

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Oční klinika 1. LF a VFN

Glaukomy – jeden z nejzávažnějších problémů oftalmologie – patří na čelní místo mezi příčinami slepoty, na které se podílí v celosvětovém měřítku 13 %.

Přibližně 3,0–3,5 % populace nad 40 let věku má glaukomové poškození zrakového nervu spojené se ztrátou vidění a zorného pole. Je celá řada typů glaukomů, které postihují i mladší generaci, a tak se glaukom stává celospolečenským problémem. Filozofie konzervativní léčby glaukomu byla v minulosti pojímána jako snaha snížit nitrooční tlak, který byl považován za hlavní etiopatogenetickou příčinu glaukomu. V posledních letech se tento náhled na glaukomové onemocnění podstatně změnil. Glaukom je multifaktoriální onemocnění, při kterém jeden z rizikových faktorů – vysoký nitrooční tlak, je příliš vysoký pro zajištění dostatečného průtoku krve terčem zrakového nervu, který je nutný pro zachování stálých zrakových funkcí. Ideální by měl být přípravek, který je pro nemocného bezpečný, má minimální vedlejší účinky, snižuje nitrooční tlak na hodnoty pro oko dostatečně bezpečné, zlepšuje průtok krve terčem zrakového nervu a zlepšuje hemodynamické parametry.

Klíčová slova: glaukom, konzervativní léčba, farmakoterapie.

Contemporary pharmacotherapy of glaucoma

Glaucomas – one of the most serious problems of ophthalmology – have one of the leading position at a risk of irreversible world blindness, the glaucomas causes 13 % of a whole world blindness.

It is well known that around 3,0–3,5 % of population have glaucomatous damage of an optic nerve linked with a loss of vision and visual field loss. Because there are many types of glaucoma which affects younger generation, it is possible to rank glaucoma among all-society problems. Elevated intraocular pressure was always hold as main etiopathogenetics factor which causes the glaucoma. Tendency to lower intraocular pressure was considered as the main philosophy of conservative treatment of glaucoma in the past. In this point of view it has been changed a lot at last passed years. Glaucoma is thought to be multifactorial disease and the high intraocular pressure is one of its risk factors – high intraocular pressure is too high to provide sufficient blood-flow through the optic nerve disc. Sufficient blood flow through the optic disc is necessary to preserve changeless visual acuity. As an ideal medicament should be considered the one which is satisfyingly safe for the patient, has a minimum of adverse events, lower IOP at the levels well secure for the eye, improve blood flow through the optic nerve head and enhance hemodynamic parameters.

Key words: glaucoma, conservative treatment, pharmacotherapy.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(3): 111–114

Glaukom je tedy generický termín pro specifickou oční chorobu, která má mnoho příčin a různé klinické projevy. Glaukos v souladu s „Etymologickým slovníkem řeckého jazyka“ znamená „jako barva moře“. Řekové nezamýšleli termínem glaucoma určitou oční chorobu, ale pouze charakteristický vzhled zornice, jenž je běžný pro odlišení dalších patologických entit, zvláště katarakty.

Klasifikace glaukomu

Primární glaukomy

- Glaukom s otevřeným komorovým úhlem – glaucoma chronicum simplex.
- Glaukom s uzavřeným komorovým úhlem – glaucoma angulare.
- Smíšená forma glaukomu.

Sekundární glaukomy

- S uzavřeným úhlem.
- S otevřeným úhlem.

Kongenitální glaukomy

- Infantilní, kongenitální glaukom – hydrophthalmus.
- Spojený s kongenitálními anomáliemi.

Epidemiologie

V současné době na světě trpí glaukomem 66,8 milionů lidí. Častěji postihuje ženy (66 %) zpravidla po 40. roce života. Vzácně vzniká u myopů, častěji u emetropů a nejčastěji u hypermetropů.

Glaukom je celosvětově druhou nejčastější příčinou ztráty zraku. V rozvinutých zemích si je své choroby vědomo méně než 50 % postižených lidí.

Primární glaukom s otevřeným úhlem se vyskytuje častěji u africké rasy, zatímco primární glaukom s uzavřeným úhlem u asijské rasy. Kongenitální glaukom se vyskytuje častěji u romského etnika.

Glaukom není jedno onemocnění, ale řada různých stavů, které mají některé společné

znaky, ale také řadu odlišností, které je nutno diferencovat i vzhledem k terapii. Společným znakem je u většiny glaukomů vyšší nitrooční tlak, přičemž není možné určit všeobecně platnou hranici normálního a abnormálního tlaku. Tlak, který je pro dané oko příliš vysoký, může působit typickou neuropatii zrakového nervu, která opět může vyvolat typické změny zorného pole. Nitrooční tlak však není jediný faktor, který působí typickou glaukomovou atrofií papily.

Etiopatogeneze glaukomu

Glaukom je chronická progresivní optická neuropatie, charakterizovaná exkavací papily zrakového nervu a defekty retinální citlivosti s poškozením zrakového pole a dalších funkcí. I když je klinický obraz dobře znám, není znám přesný mechanismus vyvolávající specifický typ poškození.

1. Mechanická teorie
2. Vaskulární teorie
3. Axoplazmatický tok
4. Neuroprotektivní teorie

Patofyziologické mechanismy glaukomu jsou spojeny s poruchami hydrodynamiky a hydrostatiky oka. Nitrooční tekutina se tvoří ve výběžcích řasnatého tělíska, vyplňuje přední a zadní komoru oka a je odváděna zvláštním drenážním systémem do episklerálních a intrasklerálních vén. Nitrooční tekutina cirkuluje v předním segmentu oka a účastní se metabolismu sklivce, rohovky a trabekula. Udrží optimální nitrooční tlak, jehož zvýšení je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů glaukomu. Normální hodnoty nitroočního tlaku se pohybují v rozmezí 10–21 torrů.

V léčbě glaukomu sledujeme tři cíle:

1. zabránit progresi poškození zrakových funkcí,
2. snížit nitrooční tlak na hodnotu „cílového tlaku“,
3. minimalizovat vedlejší účinky a komplikace léčby.

Z farmakologického hlediska lze preparáty dostupné v léčbě glaukomu rozdělit na několik skupin:

- A. Látka snižující tvorbu nitrooční tekutiny:
 - betablokátory,
 - inhibitory karboanhydrázy,
 - neselektivní a selektivní sympatomimetika.
- B. Látka ovlivňující odtok nitrooční tekutiny:
 - prostaglandiny a prostamidy,
 - selektivní sympatomimetika,
 - parasympatomimetika.
- C. Látka osmoticky působící – hyperosmotika.

Hlavní aspekty terapie glaukomu s otevřeným komorovým úhlem:

1. individuální koncepce a strategie dle rizikových faktorů,
2. zhodnocení stupně postižení:
 - stupeň postižení zrakového nervu,
 - funkční stav druhého oka,
 - věk pacienta (předpokládaná délka života, ekonomické možnosti),
 - nitrooční tlak před léčbou.
3. předpoklad dodržování léčby,
4. výběr preparátu (v případě konzervativní terapie),
5. zhodnocení účinnosti.

V současné době je na trhu celá škála přípravků, zaručujících účinnost i bezpečnost. Při volbě vhodného léku je nutné pečlivě zvážit všechna pro a proti, jak z hlediska účinku, tak i dávkování a možných nežádoucích účinků.

1. Sympatomimetika – SM (adrenergika a adrenergní agonisté)

SM působí jako α i β -adrenergní agonisté. Působí na α 1-receptory v duhovce zvyšují odtok nitrooční tekutiny a způsobují mírnou mydriázu. Působením na α 2-receptory v řasnatém tělísku snižují tvorbu nitrooční tekutiny a zvyšují odtok uveosklerální cestou. Působí na β 1 a β 2-receptory v řasnatém tělísku a trámčině zvyšují SM odtok uveosklerální cestou.

SM jsou lékem třetí volby pacientů s prvním glaukomem a téměř u všech sekundárních glaukomů.

Přehled neselektivních sympatomimetik:

- epinephrin (adrenalin),
- dipivefrin.

Selektivní sympatomimetika (selektivní adrenergní agonisté)

Do této skupiny patří α 2 – sympatomimetika clonidin a apraclonidin a brimonidin s delší dobou účinku:

apraclonidine 0,5–1,0%	<u>Iodipine</u> ,
brimonidine 0,2%	<u>Alphagan</u> ,
clonidine 0,125–0,5%	<u>Iso-Glaucon</u> ,
	<u>Aruclonin</u> 1/8%, 1/16%.

2. Beta-adrenergní blokátory (adrenergní antagonisté)

Látky blokující β -receptory mají významné použití ve více lékařských odvětvích. V léčbě glaukomu jsou považovány za léky první volby, zejména u primárního glaukomu s otevřeným úhlem. Obsazením β -receptorů v hladké svalovině očních cév vyvolají vazokonstrikci, čímž se následně sníží krevní průtok a produkce NT (nitrooční tekutina). Výsledkem je pokles NOT (nitrooční tlak). β 2-antagonisté mají na produkci NT větší účinek než látky působící na β 1-receptory. Navíc β -blokátory snižují srdeční frekvenci a kontraktilitu.

Přehled neselektivních betablokátorů:

Timolol 0,25%, 0,5%,
Levobunolol – Vistagan 0,25%, 0,5%,
Metipranol.

Beta1-selektivní blokátory (kardioselektivní)

Selektivní β 1-blokátory jsou poměrně bezpečné, účinek na NOT je však méně výrazný. Mají ochranný vliv na zrakový nerv (neuroprotektivní účinek). A navíc tím, že nevytěsňují adrenalin na β 2-receptorech, umožňují normální vazoregulaci.

Betaxolol blokuje především β 1-receptory, β 2-receptory jen mírně.

Přehled kardioselektivních betablokátorů:

Betaxolol – Betoptic 0,5%, Betoptic S 0,25%.

Betablokátory s ISA

(vnitřní sympatomimetická aktivita)

Látka s ISA nejen blokuje, ale také stimuluje sympatický nervový systém. Chová se tedy jako parciální agonista. Důsledkem je menší množství vedlejších účinků jak na kardiovaskulární, tak i na respirační systém.

Přehled betablokátorů s ISA:

Arteoptic 1%, 2%.

3. Parasympatomimetika (cholinergika, cholinergní agonisté, miotika)

Látky stimulující parasymptický nervový systém velmi účinně snižují NOT rozšiřováním odtokových cest NT.

Přímá parasympatomimetika

Zástupci této skupiny působí přímo na receptor a vyvolávají excitační postsynaptický potenciál.

Pilokarpin

V roce 1876 se začal jako lék první volby používat dosud používaný Pilokarpin. Miotika se svými nežádoucími vedlejšími účinky (míóza, ciliární spasmus, kataraktogenní působení atd.) zůstávají lékem první volby u glaukomu s uzavřeným komorovým úhlem – tzv. záchvatovitý typ glaukomu.

4. Inhibitory karboanhydrázy (ICA)

CA je v organismu velmi rozšířený enzym vyskytující se v mnoha subtypech. Velmi aktivní je především v ledvinách, erytrocytech a očích, kde ovlivňuje hlavně přenos tekutin. Inhibitory CA (ICA) byly do praxe zavedeny zprvu jako diuretika a chemoterapeutika, od roku 1954 jsou podávány v rámci terapie glaukomu.

Při dlouhodobé léčbě glaukomu jsou aplikovány jako poslední možnost, neboť vykazují velmi vážné nežádoucí účinky. Naopak u akutních stavů představují léky volby, protože NOT snižují velmi efektivně a při krátkodobém podávání se vedlejší účinky nerozvinou do takové závažnosti.

Systémové inhibitory karboanhydrázy – Acetazolamid

Léčba systémovými ICA je značně limitována celou řadou převážně celkových nežádoucích účinků.

Acetazolamid je možné aplikovat buď perorálně (maximální účinnost poskytuje dávka

okolo 1 000 mg/den) nebo v krizových situacích i intravenózně (500 až 100 mg/den).

Lokální inhibitory karboanhydrázy

Lokální ICA mají sice méně systémových nežádoucích účinků, ale vykazují více lokálních reakcí.

Přehled inhibitorů karboanhydrázy pro systémové podání:

Acetazolamid – Diluran 250 mg tbl., Diamox 500 mg inj., Diamox 250 mg tbl.,
Diclofenamid – Oratrol 50 mg tbl.

Přehled inhibitorů karboanhydrázy pro lokální podání:

Dorzolamid – Trusopt,
Brinzolamid – Azopt.

5. Analoga prostaglandinů a prostamidy (hypotenzní lipidy)

Prostaglandiny jsou fyziologicky se vyskytující hormony odvozené od arachidonové kyseliny, která se uvolňuje z fosfolipidů buněčných membrán. Tyto eikosanoidy se vyskytují téměř ve všech tkáních organismu a mají významné účinky na různé biologické procesy.

Jedním z nich je i schopnost snižovat NOT usnadněním odtoku NT. Část komorové vody odtéká přes trabekulární síťovinu, část uveosklerální cestou do supraciliárního a suprachoroidálního prostoru. Prostaglandiny a prostamidy zlepšují na rozdíl od ostatních látek odtok především uveosklerální cestou, v malé míře ovlivňují i odtok trabekulární síťovinou a snižují produkci NT.

Přehled analogů prostaglandinů:

Latanoprost – Xalatan,
Isopropylunoproston – Rescula,
Bimatoprost – Lumigan,
Travoprost – Travatan.

6. Fixní kombinace

V současné době se na trhu objevují kombinace přípravků z různých skupin antiglaukoma-

tik, které farmaceutické firmy vyrábějí ve fixních kombinacích. K výhodám těchto kombinací patří nižší náklady, zvýšení compliance pacienta a účinnější snížení NOT než jednotlivé monoterapie nebo daná kombinace, kde je každé léčivo aplikováno samostatně.

Kombinované přípravky:

Cosopt = Timolol + Dorzolamid,
Fotil = Timolol 0,25% + Pilokarpin,
Fotil forte = Timolol 0,5% + Pilokarpin,
Xalacom = Timolol + Latanoprost,
Combigan = Timolol + Brimonidin,
Ganfort = Timolol + Bimatoprost.

7. Hyperosmotické látky

Hyperosmotické látky se podávají buď perorálně nebo intravenózně. Pokud je NOT výrazně zvýšený, je z fyzikálního hlediska skoro nemožné, aby léčivo ve formě kapek do oka proniklo.

Jelikož hyperosmotické látky neprostupují hematookulární bariérou, zvyšují osmolaritu plazmy a tedy i osmotický gradient mezi plazmou, komorovou vodou a sklivcem. Molekuly vody přecházejí ve zvýšené míře z oka do cév, čímž nastane významné snížení NOT. Náhlé zvýšení objemu plazmy má však za následek zvýšenou srdeční zátěž.

Díky rychlému a výraznému snížení NOT jsou hyperosmotické látky přednostně aplikovány při akutních stavech a v případech, kdy se požaduje urychlená redukce extrémně zvýšeného NOT.

Glycerol

Glycerol je nejčastěji používanou osmoticky aktivní látkou. Aplikuje se perorálně, v dávce 1–1,5 g/kg hmotnosti.

Manitol

Intravenózně aplikovaný manitol v dávce 2 g/kg hmotnosti je pro účinné snížení NOT kromě léčby glaukomu využíván i před nebo během nitrooční operace.

Budoucnost konzervativní léčby glaukomu:

Neuroprotektiva, blokátory kalciových kanálů, antioxidanta, blokátory glutamátu, bílkoviny tepelného šoku, inhibitory syntézy oxidu dusnatého.

Závěr

Konzervativní léčba prostého glaukomu zaujímá stále první pořadí ze tří forem léčby glaukomu:

1. konzervativní léčba,
2. laserová léčba,
3. chirurgická léčba.

Důležitým aspektem konzervativní léčby glaukomu je kvalita života glaukomového pacienta. Odvážné pokusy nalézt tu správnou, mnohdy i mnohonásobnou kombinaci léků vedou často k režimu, který je pro pacienta neuspokojivý.

Cíl terapie glaukomu

- **Neohrozit** kvalitu vidění (zachovat zrakové funkce, které jsou adekvátní individuálním potřebám jedince).
- **Neomezit** kvalitu vidění (terapie s minimálními nebo žádnými vedlejšími účinky s ohledem na délku životní prognózy a finanční zátěž).

Literatura

1. Kraus H, Karel I, Růžicková E. Oční zákal. Grada Publishing, Praha, 2000: 95–142 s.
2. Růžicková E. Glaukom, Praha: Jessenius, Maxdorf, Edice Farmakoterapie pro praxi 2006; svazek 12: 95 s.
3. Růžicková E. Glaukom – minimum pro praxi. 2. vydání, Praha: Triton 2006.
4. Ritch R, Schields MB, Krupin T (Eds). The Glaucomas (1–3). St. Louis: CV Mosby, 1996.

doc. MUDr. Eva Růžicková, CSc.

Oční klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
evaruzic@seznam.cz