

Súčasný názory na liečbu glaukómu

prof. MUDr. Gabriela Nosáľová, DrSc.¹, MUDr. Peter Žiak, PhD.², MUDr. Milena Čipkalová²,
doc. MUDr. Juraj Mokry, PhD.¹ doc. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.¹

¹Ústav farmakológie Jesseniovej lekárskej fakulty UK Martin

²Očná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Univerzitetnej nemocnice Martin

Autori poukazujú na dôležitosť liečby glaukómu, pretože neliečenie tohto ochorenia vedie k postupnej progresívnej strate centrálneho videnia s následnou slepotou. Akceptujú názor, že glaukóm je následok konfliktu medzi vnútroočným tlakom a perfúznym tlakom hlavy zrkovného nervu. V liečbe sa osvedčilo aditívne a synergické pôsobenie antiglaukomatik. Stúpa tiež význam neuroprotektie ako prevencie glaukomatóznej neuropatie zrkovného nervu. V liečbe glaukómu sa využívajú liečivá z rôznych farmakologických skupín – parasymptikomimetiká, inhibítory karboanhydrázy, sympatikomimetiká, alfa-sympatikolytiká a analógy prostaglandínov. V mechanizme účinku týchto skupín sa uplatňuje zníženie produkcie alebo zlepšenie odtoku komorového moku, ako aj zníženie episklerálneho venózneho tlaku a zlepšenie uveosklerálneho odtoku.

Kľúčové slová: glaukóm, parasymptikomimetiká, inhibítory karboanhydrázy, sympatikomimetiká, alfa-sympatikolytiká, analógy prostaglandínov.

Current opinions on the treatment of glaucoma

The authors point to the importance of treatment of glaucoma, because untreated disease leads into progressive central vision loss and then into blindness. They accept theory, that glaucoma is result of conflict between intraocular pressure and perfusion pressure of the optic nerve head (disc). In therapy is proved additive and synergic effect of combination of antiglaucomatics. Nowadays there is increasing importance of neuroprotection as well to prevent glaucomatous neuropathy of optic nerve. In therapy of glaucoma are used drugs from different pharmacological groups- parasymphathomimetic drugs, carbonic anhydrase inhibitors, sympathomimetics, alfa sympatholytics and prostaglandin analogues. The mechanism of action of these groups is applied to reduce production or increase outflow of aqueous humour, to decrease episcleral blood pressure as well to improve outflow through uveoscleral duct.

Key words: glaucoma, parasymphathomimetic drugs, carbonic anhydrase inhibitors, sympathomimetics, alfa sympatholytics, prostaglandin analogues.

Úvod

Primárny glaukóm s otvoreným uhlom je ochorenie, ktoré je charakterizované zvýšením vnútroočného tlaku, ktorý môže byť príčinou patologických zmien v optickom disku s následnou pomalou, ale progresívnou stratou periférneho videnia. V inej definícii glaukóm je považovaný za progresívnu neuropatiu, pri ktorej pokles gangliových buniek sietnice vedie k exkavácii terča zrkovného nervu. Ak sa ochorenie nelieči v priebehu 10 až 20 rokov, vedie k strate najskôr periférneho videnia, neskôr k strate centrálneho videnia a nakoniec vedie k slepote (1, 2). Čím je vnútroočný tlak vyšší, tým väčšia je pravdepodobnosť poškodenia zrkovného nervu. Udáva sa (1, 3), že riziko vedúce k strate zorného poľa je približne 10,5-krát vyššie u pacientov s vnútroočným tlakom 24 mmHg ako u pacientov s vnútroočným tlakom < 16 mmHg. Podobne je to aj v prípade zvýšenia vnútroočného tlaku > 30 mmHg, ktoré je spojené s 15,3-násobným zvýšením rizika postupnej straty zraku v porovnaní so zvýšením vnútroočného tlaku od 21 do 25 mmHg. Napriek tomu, približne 25 až 50 % pacientov s glaukomatóznym poškodením zrkovného nervu má hodnoty vnútroočného tlaku v normálnom rozsahu. Z toho dôvodu sa zvýšenie vnútroočného tlaku považuje za privilegovaný rizikový faktor, ale nie jediný zodpovedný faktor za uvedený patologický stav.

Epidemiologické údaje

Epidemiologické štúdie poukazujú na to, že glaukóm sa stáva celosvetovým zdravotníckym problémom, pretože vedie k slepote. O vážnosti problému svedčí aj to, že približne 13 miliónov ľudí na celom svete trpí glaukómom alebo očnou hypertenziou. Viac ako 5 miliónov ľudí je slepých v dôsledku tohto ochorenia (4, 5). Vysoký vnútroočný tlak je primárnou príčinou glaukomatóznej očnej neuropatie (1, 2). Z tohto aspektu je dôležité poznať v prvom rade príčinu ochorenia a následne voliť adekvátnu farmakologickú liečbu.

Fyziológia s patofyziológia ochorenia

Existuje niekoľko príčin, ktoré môžu vyvolať toto ochorenie. Zvýšenie vnútroočného tlaku môže byť dôsledkom abnormálnej cirkulácie komorového moku. Za fyziologických podmienok sa komorový mok vo vnútri oka kontinuálne tvorí a neustále z neho odteká. V prípade, že nastane jeho nadprodukcia, alebo odtok komorového moku je insuficientný, dochádza k zvýšeniu vnútroočného tlaku s následným tlakovým poškodením zrkovného nervu (6, 7). Ďalším možným faktorom, ktorý sa môže uplatniť pri vzniku glaukómu je porucha cirkulácie krvi v okolí zrkovného nervu.

Prakt. lekár., 2012, 2(4): 138–141

Liečba vysokého vnútroočného tlaku

Z literatúry je známe (8, 9), že existujú dva patofyziologické mechanizmy glaukomatóznych procesov (hydromechanický a metabolický), ktoré určujú dva vývojové trendy liečby glaukómu. Jedna liečebná modalita je zameraná na redukcii vnútroočného tlaku a iná liečba na hemodynamické a metabolické poruchy.

Moderné očné hypotenzné látky sú: **mio- tiká, betablokáto- ry, adrenergické látky, alfa-2-agonisty, inhibítory karboanhydrázy, niektoré prostaglandíny a osmotické látky.**

Podľa nových názorov sa liečba glaukomatózneho ochorenia prehodnocuje vo svetle názorov, že glaukóm je vlastne následok „konfliktu“ medzi vnútroočným tlakom a perfúznym tlakom hlavy zrkovného nervu. Uplatňuje sa tu aditívne aj synergické pôsobenie antiglaukomatik. Okrem toho farmakologicky sa ovplyvňujú aj nevaskulárne faktory. Stúpa význam neuroprotektie najmä s ohľadom na zabránenie „apoptózy“ gangliových buniek sietnice. Vychádza sa pritom z toho, že v súčasnosti je primárny glaukóm s otvoreným uhlom definovaný ako progresívna strata gangliových buniek sietnice a ich axónov, čo vedie ku glaukomatóznej neuropatii zrkovného nervu.

Zvýšenie produkcie a/alebo zmena odtoku komorového moku vedie k zvýšeniu VOT

s následnými molekulárnymi zmenami v gangliových bunkách sietnice a pridružených štruktúr, čo nakoniec iniciuje apoptózu alebo programovú smrť gangliových buniek.

Súčasná stratégia liečby je založená na poznaní protikladu medzi vnútroočným tlakom a perifúznym tlakom v hlave zrakového nervu. Je preto potrebné ovplyvniť nielen VOT, ale aj podporiť neuroprotektívnu funkciu gangliových buniek sietnice, ich prežívanie a tak dlhodobé zachovanie zrakových funkcií.

Cieľom farmakologickej liečby glaukómu je minimalizovať poškodenie zrakového nervu a zabrániť slepote (1, 2). Výberom vhodnej liečby môžeme znížiť vnútroočný tlak a to znížením tvorby komorového moku alebo zvýšením jeho odtoku.

V súčasnosti využívame možnosti sumácie a aditívneho pôsobenia farmák, ktoré majú rôzne farmakologické vlastnosti, rôznu stupeň efektivity a tolerancie u pacientov. Ide o prípravky cholinergické, inhibítory karboanhydrázy, sympatikomimetiká, alfa-adrenergické antagonisty a agonisty a analógy prostaglandínov, ktoré pôsobia:

- na zníženie produkcie komorového moku alebo
- zlepšením odtoku komorového moku trabekulárnym systémom,
- zlepšením uveosklerálneho odtoku,
- znížením episklerálneho venózneho tlaku.

Najviac využívané skupiny farmák

Parasympatikomimetiká

Ich predstaviteľmi sú pilokarpín a krátkodobé, reverzibilné inhibítory acetylcholinesterázy.

Pilokarpín bol zavedený do farmakoterapeutickej praxe v roku 1876, teda rok po fyzostigminovej liečbe. Patrí do skupiny cholinomimetických alkaloidov. Ovplyvňuje predovšetkým muskarínové M-receptory, ale do určitej miery stimuluje aj nikotínové N-receptory. Vo svojej molekule obsahuje trojmocný dusík. Dobre sa rezorbuje z tráviaceho traktu. Prechádza hematoencefalickou bariérou a na centrálny nervový systém pôsobí stimulačne. V popredí jeho účinku stojí zvýšená žľazová sekrécia. V porovnaní s acetylcholínom má slabšie účinky na kardiovaskulárny systém. Očné nežiaduce účinky sa viažu k ciliárnemu spazmu s následnou poruchou akomodácie, neostrým videním, a to zvlášť u mladých pacientov. Dnes sa pilokarpín terapeuticky využíva v očnom lekárstve ako 1 – 2 % roztok (očné kvapky) na vyvolanie miózy a na zníženie vnútroočného tlaku u pacientov s glaukómom ako liekom tretej línie (8, 9).

Prípravok vyvoláva niektoré nežiaduce účinky, z ktorých treba spomenúť najmä urýchlenie rozvoja katarakty. Pilokarpín (Pilocarpin, Pilogel) je najčastejšie používaným miotikom v liečbe glaukómu so zatvoreným uhlom. Pre predĺženie dávkového intervalu bol vytvorený prípravok Pilogel, ktorý sa užíva v jednej dennej dávke pred spaním, vďaka čomu dochádza k obmedzeniu očných nežiaducich účinkov a zvýšeniu compliance pacientov. Pilokarpín nezhoršuje prekrvenie oka, má minimálne celkové vedľajšie účinky, odporúča sa však opatrnosť u astmatických pacientov (9, 10).

V liečbe primárneho glaukómu s otvoreným uhlom pôvodne prioritný pilokarpín, ktorý zlepšuje odtok komorového moku, je v súčasnosti nahradený beta-blokátormi, ktoré znižujú produkciu komorového moku a stali sa preto liekmi prvej voľby.

Karbachol a iné parasymatikomimetické látky (krátkodobé, reverzibilné inhibítory acetylcholinesterázy) – ich využitie v liečbe glaukómu je pre ich nežiaduce účinky značne obmedzené. Nevýhodou týchto látok je nutnosť častejšej aplikácie (3- – 4-krát denne), ako aj zníženie zrakovej ostrosti v mióze (predovšetkým pri prítomnosti centrálného zákalu šošovky u starších pacientov), spazmus akomodácie (myopizácia), frontálna bolesť hlavy u mladších osôb a oslabené nočné (skotopické) videnie, môžu spôsobovať nízku compliance pacientov k liečbe. U hypermetropických očí s úzkym uhlom sa môže pri akomodácii zvyšovať pupilárny blok. K tomu sa pridružujú aj systémové nežiaduce prejavy vyplývajúce zo stimulácie parasympatiku (bradykardia, hnačky, úzkosť, nauzea, zvracanie, potenie). Miotiká so svojimi nežiaducimi účinkami (mióza, ciliárny spazmus, kataraktogénne pôsobenie, atď.) zostávajú liekom prvej voľby v liečbe glaukómu s uzavretým komorovým uhlom – tzv. záchvatovitý typ glaukómu (11).

Beta sympatikolytiká

Zaraďujeme k nim timolol, betaxolol, levobutanolol, carteolol, metipranolol. Okrem iných terapeutických indikácií, patria medzi prvý liečebný zdroj v terapii glaukómu a sú najčastejšie predpisované lieky v jeho liečbe (1, 9, 11).

Timolol maleát ako neselektívny antagonist betaadrenergických receptorov slúži často ako referenčná látka, v porovnaní s ktorou sa hodnotí účinnosť a bezpečnosť iných antiglaukomatózne pôsobiacich látok. Pravdepodobný mechanizmus súvisí so znížením tvorby komorového moku. V súčasnosti sa výhodne využíva aditívny efekt fixnej kombinácie 0,5 % timololu s 2 % pilokarpínom, alebo kombinácie dorzolamid + timolol.

Na rozdiel od parasymptomatikomimetík táto skupina liečiv výrazne neovplyvňuje schopnosť akomodácie oka a veľkosť zreníc. V protiklade s ich benefičným očným profilom môžu tieto látky vyvolať závažné systémové nežiaduce účinky, ktoré súvisia s blokadou beta-adrenergických receptorov (srdce, respiračný trakt, CNS a metabolické poruchy). Kardiovaskulárne nežiaduce prejavy sú hypotenzia, bradyarytmia a periférna vazokonstrikcia. Nežiaduce účinky na respiračný systém sa prejavujú ako bronchospazmus alebo dyspnoe. Zriedkavo sa objavujú ťažkosti zo strany GIT, a to nauzea alebo hnačky. Zo strany CNS sa môže objaviť úzkosť, depresie, halucinácie a poruchy spánku. S uvedenými nežiaducimi prejavmi úzko súvisia aj kontraindikácie (astma bronchiale, arytmie, srdcová insuficiencia).

Betaxolol – (Betoptic) je relatívne selektívny betablokátor. Menej ovplyvňuje vnútroočný tlak ako timolol, ale v dlhodobom efekte zvyšuje cirkuláciu na hlave zrakového nervu a pritom ovplyvní aj priemer ciev. Vďaka tomu má aj neuroprotektívne účinky.

Z vedľajších prejavov je známe, že betablokátory majú aj lokálne nežiaduce účinky. Ide o štipanie v očiach, ktoré sa po betaxolole pozoruje až u 30 – 40 % pacientov, pálenie v očiach, červené oči, svrbenie, slzenie a strata citlivosti rohovky.

Timolol znižuje sekréciu slz aj break-up čas.

Carteolol sa znáša najlepšie.

Pri liečbe timololom a betaxololom si treba uvedomiť, že prenikajú cez spojovku. Nahromadia sa tak v Tenonskej kapsule a po dlhodobom podávaní je tu nahromadené väčšie množstvo betablokátorov ako je prítomné v dennej dávke. Prekračuje sa tak viacnásobne maximálna vnútroočná koncentrácia.

Selektívne α_2 -sympatikomimetiká

Ich hlavnou indikačnou oblasťou je liečba hypertenzie.

Predstaviteľom takéhoto typu liečiva je **klonidín**. Okrem liečby hypertenzie sa klonidín vo viacerých krajinách viac ako 15 rokov používa aj na liečbu glaukómu (9, 12). Jeho široké používanie v tejto indikácii je limitované významnými systémovými nežiaducimi účinkami. Predovšetkým ide o sedáciu a systémovú hypotenziu. Uvedené nežiaduce sprievodné javy priamo súvisia s jeho schopnosťou penetrovat' do centrálného nervového systému. Mechanizmus antiglaukomatózneho pôsobenia je zníženie tvorby komorového moku a pravdepodobne uľahčenie uveosklerálneho odtoku.

Apraklonidín známy pod označením p-aminoklonidín a lopidín je hydrofilný analóg klonidínu. Je to prvý alfa₂-adrenoreceptorový

agonista slúžiaci ako vzorový prototyp pre liečbu vnútroočného tlaku (13, 14) zvýšeného v dôsledku predošlej laserovej a chirurgickej liečby (8, 15). U takýchto pacientov je liečba apraklonidínom maximálne dobre tolerovaná. Je tiež efektívnou látkou znižujúcou vnútroočný tlak, pretože zvyšuje ľahkosť odtoku a súčasne znižuje aj produkciu komorového moku. Apraklonidín má menej nežiaducich účinkov na CNS v porovnaní s klonidínom. Predsa len, apraklonidín má vysokú afinitu k α_1 -adrenoreceptorom, výsledkom čoho je mydriáza, bledosť spojoviek, ciliárna vazokonstrikcia, retrakcia očných viečok a redukcia tlaku kyslíka v spojovkách. Dlhodobé používanie apraklonidínu môže byť spojené s vysokou incidenciou očných alergií.

Brimonidín je menej lipofilným analógom klonidínu, ktorý zaujíma v tejto skupine zvláštne postavenie (7, 12). Molekulárna štruktúra brimonidínu predsa len je rozdielna od apraklonidínu, a to mu umožňuje vyššiu selektivitu k α_2 adrenoreceptorom. Brimonidín je potentný a vysoko selektívny agonista α_2 -adrenoreceptorov (16). Brimonidín vykazuje 23- –32-krát vyššiu selektivitu k α_2 -adrenoreceptorom ako apraklonidín a 7- – 12-krát vyššiu v porovnaní s klonidínom. Brimonidín vykazuje teda najvyššiu afinitu pre α_2 -adrenoreceptory (1-2 nM) a najnižšiu pre α_1 -adrenoreceptory (1850-2650 nM). Ovplyvnením α_2 -adrenoreceptorov uľahčuje odtok komorového moku a zároveň znižuje jeho tvorbu, čím vyvoláva signifikantný pokles vnútroočného tlaku (17, 18). Brimonidín znižuje aj episklerálny venózný tlak nejasným mechanizmom. Jedna z hypotéz to dáva do súvisu s ovplyvnením hladiny endogénnych prostaglandínov. Ukázalo sa však, že predliečba inhibítormi cyklooxygenázy neovplyvnila účinok brimonidínu na vnútroočný tlak. Napriek uvedeným nejasnostiam sa duálny efekt môže uplatniť pri kombinovanej liečbe. Veľmi dôležitý je aj jeho neuroprotektívny efekt na zrakový nerv, ktorý pravdepodobne súvisí aj s tým, že látka dosiahne relevantnú koncentráciu nielen v prednom segmente oka, ale aj v zadnom póle oka (19). V mechanizme neuroprotektívneho účinku brimonidínu môže byť zahrnutá up-regulácia neuronálnych faktorov uplatňujúcich sa pri regulácii prežívania neuronálnych buniek. Brimonidín ovplyvňuje hlavne bázický fibroblastický rastový faktor, ktorý chráni fotoreceptory pred poškodením, ktoré spôsobuje svetlo. Dnes sa uvažuje aj o ďalšom faktore, ktorý sa môže uplatniť v neuroprotektívnom účinku brimonidínu. Ide o jeho schopnosť znížiť uvoľnenie glutamátu a aspartátu z neurónov a tým zabrániť apoptóze buniek (20). Rozdielna molekulová štruktúra,

v porovnaní s apraklonidínom a klonidínom (3), umožňuje vyššiu selektivitu väzby brimonidínu na α_2 adrenoreceptory. Táto jeho schopnosť prispieva k nižšiemu výskytu nežiaducich účinkov, ako sú mydriáza a vazokonstrikcia očných ciev, ktoré súvisia s ovplyvnením α_1 adrenoreceptorov. Na rozdiel od klonidínu účinok na centrálny nervový systém nie je tak výrazný. Nevyvoláva systémovú hypotenziu. U detí sa môže objaviť únava a ospalosť. Okrem toho, brimonidín má nižší potenciál k tvorbe hapténu, čo sa odzrkadilo v nižšom výskute alergických očných reakcií (2, 9). Ďalšou výhodou je aj to, že po chronickom podaní brimonidínu nedochádza k receptorovej desenzitizácii. Z praktického hľadiska to znamená, že po chronickej aplikácii brimonidínu nevzniká tachyfyliaxia a nevyvíja sa ani tolerancia. Dôležité sú aj zistenia (2, 21) ktoré poukazujú na to, že 0,2 % brimonidín aplikovaný dvakrát denne signifikantne redukuje vnútroočný tlak, ale neredukuje krvný prietok v sietnici alebo v retrobulbárnych artériách (14). Costagliola a spol. (5) potvrdili, že brimonidín na rozdiel od klonidínu a apraklonidínu, neovplyvňuje krvný prietok a prípravok nemá vazomotorickú aktivitu v oblasti terča zrakového nervu a žltej škvrny. Brimonidín v malej miere vyvoláva suchosť v ústach, čo predstavuje najčastejší systémový nežiaduci účinok. Podanie brimonidínu je však bez akýchkoľvek sprievodných kardiopulmonálnych nežiaducich účinkov, ktoré sa pozorujú pri liečbe glaukómu a očnej hypertenzie látkami zo skupiny beta-adrenergických blokátorov (15). Dosiahnutie farmakologicky relevantnej koncentrácie brimonidínu v zadnom póle môže prispieť k jeho neuroprotektívnemu účinku.

Vplyv apraklonidínu, brimonidínu a oxymetazolínu na vnútroočný tlak je výraznejší, ak sa kombinujú s timololom ako betaxololom.

Inhibítory karboanhydrázy

Patria k nim per os **Diluram** a pod., lokálne podávané **Trusopt**, **Dorsolamid**. Znižujú produkciu komorového moku pomocou inhibície karboanhydrázy, čo je kľúčový enzým pri tvorbe komorového moku.

U vyšších stavovcov (zahrňujúc do toho aj človeka) sa zistilo až 14 rôznych izoenzýmov karboanhydrázy (CA) alebo s karboanhydrázou spojených proteínov (CARP), ktoré majú rôznu subcelulárnu lokalizáciu a tkanivovú distribúciu. V zásade je niekoľko cytozolických foriem (CA I-III, CA VII), štyri membránou viazané izoenzýmy (CA IV, CA IX, CA XII a CA XIV), jedna mitochondriálna forma (CA V), ako aj vylučovaný CA izoenzým (CA VI). Tieto enzýmy katalyzujú veľmi jednoduchú fyziologickú reakciu premeny oxidu uhličitého

(carbon dioxide) a hydrogén-uhlíčanového iónu (bicarbonate ion) a sú tak zahrnuté v rozhodujúcich fyziologických procesoch spojených s respiráciou a transportom CO_2 /bikarbonátu medzi metabolizujúcim tkanivom a pľúcami, pH a CO_2 homeostázou, sekréciou elektrolytov v rôznych tkanivách/orgánoch, biosyntetických reakcií (ako je glukoneogenéza, lipogenéza a ureagenéza) rezorpcie kostí, kalcifikácie, tumorigenicy a mnohých iných fyziologických alebo patologických procesov. Z tohto pohľadu mnohé izoenzýmy sú dôležitým cieľom z hľadiska farmakologickej inhibície ich aktivity.

Sú známe dve hlavné skupiny inhibítorov karboanhydrázy (CAIs): kovy tvoriace anióny a nesubstituované sulfonamidy.

Sulfonamidy ako inhibítory karboanhydráz sa uplatnili ako antihypertenzíva, diuretiká, antiglaukomatiká, antityreoidné látky, hypoglykemiká a napokon niektoré aj ako nové typy protirakovinných látok.

Sulfonamidy ako antiglaukomatózne látky

Acetazolamid, metazolamid, ethoxzolamid a dichlorofenamid. Ide o látky určené na systémovú aplikáciu. V klinike boli používané ako antiglaukomatiká s dlhou dobou účinku (9, 11, 18). Systémové inhibítory sú úspešné v redukcii zvýšeného intraokulárneho tlaku. Reprezentujú najfyziologickejšiu liečbu glaukómu, pretože inhibujú aktivitu sulfonamid-citlivého izoenzýmu CAII a CAIV a tým znižujú tvorbu komorového moku, čo vedie k 25 až 30 % poklesu vnútroočného tlaku, zatiaľ čo inhibícia iných CA izoenzýmov v rôznych tkanivách vedie k mnohým nežiaducim účinkom. Najvýznamnejšie sú: nepohyblivosť, extrémne pichanie a hučanie, kovová chuť, zníženie libida, depresie, únava, malátnosť, strata hmotnosti, GIT ťažkosti, metabolická acidóza, renálne kamene a prechodná myopia. Preto sa záujem sústreďuje na lokálnu aplikáciu sulfonamidov. Žiaden z horeuvedených sulfonamidov však nebol klinicky úspešný v znížení vnútroočného tlaku po lokálnej aplikácii. Toto je principiálne spôsobené nevhodnými fyzikálno-chemickými vlastnosťami uvedených CAIs.

Brinzolamid (Azopt) je heterocyklický tienotiazín sulfonamid s voľným aminom (free amine) určený k lokálnej aplikácii. Štruktúra molekuly je podobná dorzolamidu, ale pridaný vedľajší reťazec robí brinzolamid viac lipofilným ako dorzolamid alebo acetazolamid pri fyziologickom pH. Preto brinzolamid lepšie prechádza cez lipidné membrány. Väzbové afinitné konštanty pre karboanhydrázu II (CA-II) pre dorzolamid, brinzolamid a acetazolamid sú: 0,51 nM,

0,13 nM a 33,8 nM. Napriek tomu, koncentrácie potrebné pre inhibíciu 50 % CA-II predstavujúce inhibičnú potenciu sú pre brinzolamid $3,19 \pm 0,3$ nM, pre dorzolamid $3,74 \pm$ nM a pre acetazolamid 9,04 nM. Koncentrácie brinzolamidu v tele dúhovky a riasnatého telesa pigmentovaných králikov po lokálnej aplikácii sú $10 \mu\text{M/g}$, čo je dostatočná koncentrácia pre inhibíciu enzýmu. Po lokálnej aplikácii dávky sú absorbované aj systémovo. Hoci karboanhydrázy erytrocytov neboli totálne inhibované, biologický polčas bol markantne dlhší. Brinzolamid (Azopt) je novší inhibítor karboanhydrázy odvodený od novej skupiny heterocyklických sulfonamidov. V liečbe glaukómu s otvoreným uhlom sa používa od roku 1998. Je účinným, bezpečným a pohodlným liekom pre zníženie vnútroočného tlaku. Má vysokú afinitu a inhibičnú aktivitu proti humánnej karboanhydráze-II, ktorá je kľúčovým enzýmom kontrolujúcim tvorbu komorového moku. Inhibíciou karboanhydrázy v riasnatom telese dochádza k zníženiu tvorby bikarbonátov s následným poklesom tvorby komorovej vody a vnútroočného tlaku. Aplikuje sa ako 1 % suspenzia. Pri perorálnej aplikácii vyvoláva celkové NÚL (únava, nevoľnosť, GIT ťažkosti). Preferujú sa lokálne aplikácie. Po tomto prípravku je menej lokálnych nežiaducich účinkov ako po dorsolamide (pálenie a pichanie v očiach). Viac fyziologické pH brinzolamidu zdá sa byť jeho výhodou. Doporučeným dávkovaním je podanie jednej kvapky 1 % roztoku brinzolamidu 2 krát denne aj v monoterapii.

Dorzolamid je heterocyklický tieno-tio-pyran s dostatočnou lipofilitou pre penetráciu do očí po lokálnej aplikácii. V liečbe glaukómu bol prvýkrát použitý v roku 1995. Dorzolamid nedosahuje rovnaký účinok ako timolol alebo latanoprost. Látky však majú porovnateľný efekt s betaxololom a sú vhodné ako adjuktívna (pomocná, doplnková) liečba s timololom resp. v kombinácii s pilokarpínom. Účinok 2 % dorzolamidu podávaného 3-krát denne bol porovnateľný s 0,5 % betaxololom podávaným 2-krát denne v odstupe 1 roka sledovania. Dorzolamid pritom nevyvolal zmeny elektrolytov alebo celkové NÚL, ktoré sa pozorovali po aplikácii inhibítorov karboanhydrázy pri ich perorálnom podaní. Ak sa používa kombinácia s betablokátorom, dorzolamid sa aplikuje 1 kvapka 2-krát denne. NÚL dorzolamidu: horká chuť, dočasné lokálne pálenie, pichanie, alergické reakcie, edém rohovky, pokles vizusu + konjunktivitída, čo je najčastejšou príčinou prerušenia liečby. Dorzolamid nemá výraznejší efekt na retrobulbárnu hemodynamiku. Po dru-

hom roku používania sa pozoruje menej NÚL ako po prvom roku.

V liečbe glaukómu sa neodporúča súčasné podávanie inhibítorov karboanhydrázy lokálne a perorálne.

Hypotenzívny efekt timololu a inhibítorov karboanhydrázy (acetazolamid, metazolamid) je len čiastočne aditívny. Znamená to, že spolu ovplyvnia vnútroočný tlak výraznejšie, ale menej, ako je aritmetický priemer.

Analógy prostaglandínov

Latanoprost (Xalatan) je analóg prostaglandínu $F_{2\alpha}$. Podobne je používaný aj isopropil unoprostone. Tieto látky efektívne reduktujú VOT cestou zvýšenia uveosklerálneho odtoku bez signifikantného ovplyvnenia ostatných parametrov dynamiky komorového moku (2, 9). Majú významný aditívny (sčítací) efekt (asi o 13 – 14 %), ak sa pridajú k látkam znižujúcim produkciu komorového moku (beta-blokátory, alebo inhibitory karboanhydrázy), alebo k látkam zvyšujúcim ľahkosť odtoku komorového moku (pilokarpín).

Kombinácia latanoprost + timolol neovplyvňuje krvný prietok v retine a v experimente výrazne znižuje rýchlosť krvného prietoku v hlave zrakového nervu.

Látky patriace do tejto skupiny antiglaukomatik nevedú k celkovým nežiaducim prejavom. Lokálne vyvolávajú mierne prekrvenie spojoviek (v 34 %), lokálnu iritáciu a keratitis punctata (viac ako po timolole), heterochromiu a zápal dúhovky (v 12 %), zvýšený rast dlhších, hustejších a hrubších rias (čo sa využíva aj v kozmetike – off label). Okrem toho môže dôjsť k poklesu vízu pre rozvoj cystoidného edému makuly.

Ostatné antiglaukomatiká

Najnovšie je do arzenálu zahrnutá aj kyselina etakrynová.

Záver

Konzervatívna liečba glaukómu stále zaujíma prvé miesto z troch foriem liečby (1. konzervatívna liečba, 2. laserová liečba, 3. chirurgická liečba). Veľmi dôležitým aspektom konzervatívnej liečby glaukómu je kvalita života glaukómového pacienta. Cieľom liečby je zachovať zrakové funkcie pri liečbe s minimálnymi nežiaducimi účinkami s ohľadom na dĺžku životnej prognózy a finančnú záťaž.

Literatúra

1. Cantor LB, Burke J. Brimonidine. Exp. Opin. Invest. Drugs 1997; 6: 1063–1083.

2. Peng CC, Burke MT, Carbia BE, Plummer C, Chauhan A. Extended drug delivery by contact lenses for glaucoma therapy. J Control Release 2012; 20: 152–158.

3. 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 and Aging 1998; 12: 225–241.

4. Katz LJ, and the Brimonidine study group. Brimonidine tartrate 0.2 % twice daily vs timolol 0.5 % twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Am J Ophthalmol 1999; 127: 20–26.

5. Costagliola C, dell'Omo R, Romano MR, Rinaldi M, Zeppa L, Parmeggiani F. Pharmacotherapy of intraocular pressure – part II. Carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandin analogues and prostamides. Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 2859–2870.

6. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. Am J Ophthalmol 1999; 128: 8–14.

7. Čadiková, B. a spol. Mechanizmy účinku frekventne používaných liečiv a jejich terapeutická hodnota antiglaukomatika. Praktické lékárenství 2006; 4: 168–171.

8. Hoyny PFJ, van Beek LM. Pharmacological therapy for glaucoma. A review. Drugs 2000; 59: 411–434.

9. Hornová J. Současné možnosti a zásady farmakoterapie glaukómu. Remedia 2004; 5: 424–428.

10. Walker R, Edwards C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 3rd edition. Churchill Livingstone, 2002; 825–841.

11. Růžičková E. Glaukom. Farmakoterapie pro praxi. Jesenius, Maxdorf, Edice, Praha 2006; 12: 95 s.

12. Burke J, Schwartz M. Preclinical of brimonidine Survey of Ophthalmology 1996; 41(Suppl 1): S9–S18.

13. Robin A. Short-term effects of unilateral 1 % apraclonidine therapy. Arch Ophthalmol 1988; 106: 912–915.

14. van der Valk R. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs. A meta-analysis of randomized clinical trial. Ophthalmology 2005; 112: 1177–1185.

15. (No authors listed). The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol 2000; 130: 429–440.

16. Katz LJ, Rauchman SH, Cottingham AJ Jr, Simmons ST, Williams JM, Schiffman RM, Hollander DA. Fixed-combination brimonidine-timolol versus latanoprost in glaucoma and ocular hypertension: a 12-week, randomized, comparison study. Curr Med Res Opin 2012; 28: 781–788.

17. Bhandari A, Cioffi GA, Van Buskirk EM, Orgul S, Wang L. Effect of brimonidine on optic nerve blood flow in rabbits. Am J Ophthalmol 1999; 128, 601–605.

18. Růžičková E. Glaukom – minimum pro praxi. 2. vydání, Praha Triton 2006: 113 s.

19. Acheampong AA, Small D, Baumgarten V, Welty D, Tang-Liu D. Formulation effects on ocular absorption of brimonidine in rabbit eyes. J. Ocular Pharmacol and Ther 2002; 18: 325–337.

20. Ahmed FAKM, Hegazy K, Chaudhary P, Sharma SC. Neuroprotective effect of α_2 agonist (brimonidine) on adult rat retinal ganglion cells after increased intraocular pressure. Brain Research 2001; 913: 133–139.

21. Acheampong AA, Shackleton M, John B, Burke J, Wheeler L, Tang-Liu D. Distribution of brimonidine into anterior and posterior tissues of monkey, rabbit, and rat eyes. Drug Metabolism and Disposition 2002; 30: 421–429.

prof. MUDr. Gabriela Nosálová, DrSc.

Ústav farmakológie Jesseniovej
lékarskej fakulty UK
Sklabinská 26, 037 53 Martin
nosalova@jfmf.uniba.sk

