

ALGORYTM POSTĘPOWANIA FARMAKOLOGICZNEGO W JASKRZE

Joanna Jurowska-Liput

Schemat postępowania terapeutycznego stał się przedmiotem dyskusji i publikacji wielu towarzystw jaskrowych na świecie. Algorytm postępowania, stworzony przez Amerykańską Akademię Okulistyczną (AAO – American Academy of Ophthalmology), Europejskie Towarzystwo Jaskrowe (EGS – European Glaucoma Society) czy Południowoafrykańskie Towarzystwo Jaskrowe (SAGS – South African Glaucoma Society), opiera się na takich czynnikach jak:

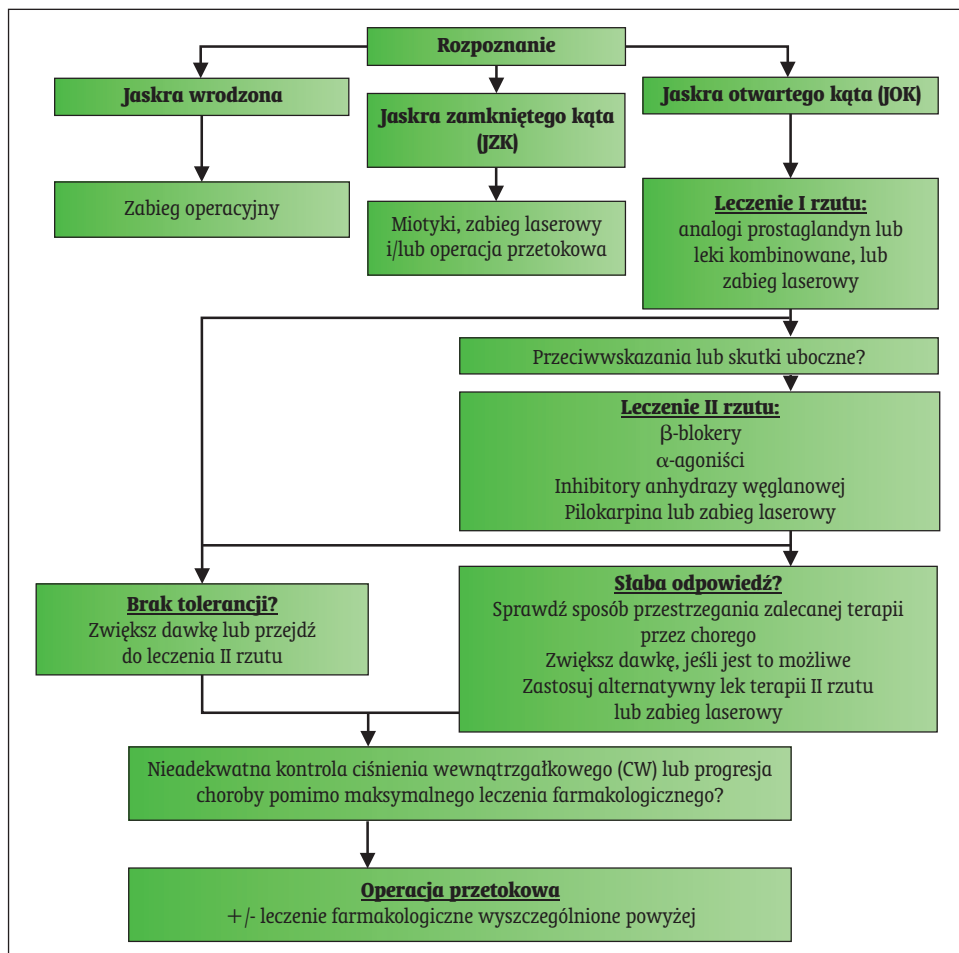
- skuteczność stosowanego leczenia,
- trwałość efektu terapeutycznego,
- ograniczona liczba skutków ubocznych,
- mechanizm działania,
- tolerancja, zarówno miejscowa, jak i ogólnoustrojowa.

GŁÓWNYM CELEM TERAPII JASKRY JEST JAK NAJDŁUŻSZE ZACHOWANIE FUNKCJI WIDZENIA CHOREGO, ADEKWATNIE DO JEGO INDYWIDUALNYCH POTRZEB, Z MINIMALNĄ LICZBĄ LUB BRAKIEM SKUTKÓW UBOCZNYCH WYSTĘPUJĄCYCH W SZACOWANYM POZOSTAŁYM OKRESIE JEGO ŻYCIA I Z MINIMALNYM WPŁYWEM NA CODZIENNĄ AKTYWNOŚĆ, ZA ROZSĄDNY KOSZT.

Algorytm ma na celu usystematyzowanie sposobu postępowania w poszczególnych typach jaskry. Należy jednak zaznaczyć, że leczenie chorego na jaskrę powinno być indywidualnie dopasowane do jego potrzeb.

Opierając się na definicjach i zaleceniach terapeutycznych w różnych typach jaskry, opublikowanych przez EGS w 2003 roku, SAGS w 2006 roku stworzyło aktualny algorytm postępowania, przedstawiony na poniższej rycinie.

Jak wynika z tego schematu, tylko jaskra otwartego kąta (JOK) wymaga przewlekłego leczenia farmakologicznego, i to właśnie ten typ jaskry stanie się przedmiotem rozważań w dalszej części rozdziału. Natomiast w **jaskrze zamkniętego kąta (JZK)** terapia farmakologiczna nie jest zalecanym leczeniem I rzutu, ponieważ mechanizm rozwoju choroby wiąże się z anatomicznie wąskim kątem przesączania lub płaską konfiguracją tęczówki. Dlatego w tym przypadku interwencja laserowa, w postaci irydotomii laserowej lub/i irydo-plastyki laserowej, jest jak najbardziej zasadna. Niestety w naszym kraju nadal spotyka się



Algorytm postępowania w jaskrze wg SAGS (2006)

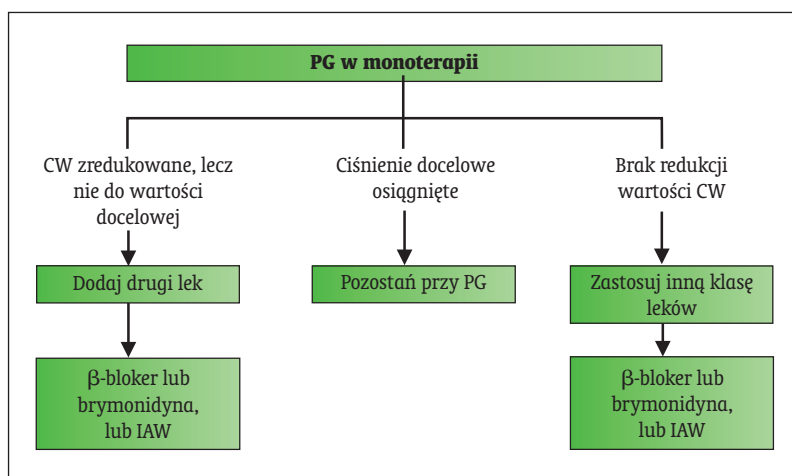
pacjentów leczonych miejscowo lekami hipotensyjnymi pomimo widocznej w czasie badania gonioskopowego ewidentnej przyczyny okresowych zwyżek CW. Być może postępowanie to spowodowane jest brakiem biegłości w ocenie kąta przesączenia. Niestety, leczenie farmakologiczne jako leczenie pierwszego rzutu spotyka się również u chorych po przebyłym ostrym zamknięciu kąta, gdy nie istnieją żadne wątpliwości co do rozwoju mechanizmu chorobowego. Efektem takiego działania jest niepotrzebne generowanie u chorego przekonania o przewlekłym charakterze jego choroby i narażenie go na skutki uboczne oraz koszty związane ze stosowaniem środków farmakologicznych. Leczenie farmakologiczne w JZK stanowi leczenie uzupełniające w przypadku braku osiągnięcia pożądanej wartości ciśnienia docelowego po wcześniejszym wykonaniu procedury laserowej czy chirurgicznej.

Europejskie Towarzystwo Jaskrowe w 1998 roku opracowało obowiązujący praktycznie do niedawna algorytm postępowania, który zakładał zastosowanie β -blokerów jako leku pierwszego rzutu. Powstał on na podstawie ponad 25 lat obserwacji klinicznych terapii tymololem. Przełomowym momentem okazało się zaakceptowanie w grudniu 2002 roku

w Stanach Zjednoczonych przez FDA (Food and Drug Administration) latanoprostu jako leku pierwszego rzutu w terapii **jaskry pierwotnie otwartego kąta (JPOK)**, **jaskry normalnego ciśnienia (JNC)** oraz **nadciśnienia ocznego (NO)**. Od tamtego czasu **analogi prostaglandyn stały się również podstawowym lekiem w terapii jaskry** na całym świecie. Zaowocowało to zmianą algorytmu postępowania opracowaną przez EGS w roku 2003. W Polsce ze względów finansowych nadal powszechnie w wielu praktykach zaleca się β -bloker jako lek I rzutu, ponieważ dotychczas tylko jeden analog prostaglandyn jest objęty refundacją, a dwa kolejne zostaną nią objęte z końcem bieżącego roku. Poniżej przedstawiono dwie opcje postępowania terapeutycznego z zastosowaniem zarówno analogów prostaglandyn, jak i β -blokerów w leczeniu pierwotnym.

OPCJA 1 – ANALOGI PROSTAGLANDYN (PG) JAKO LECZENIE PIERWOTNE

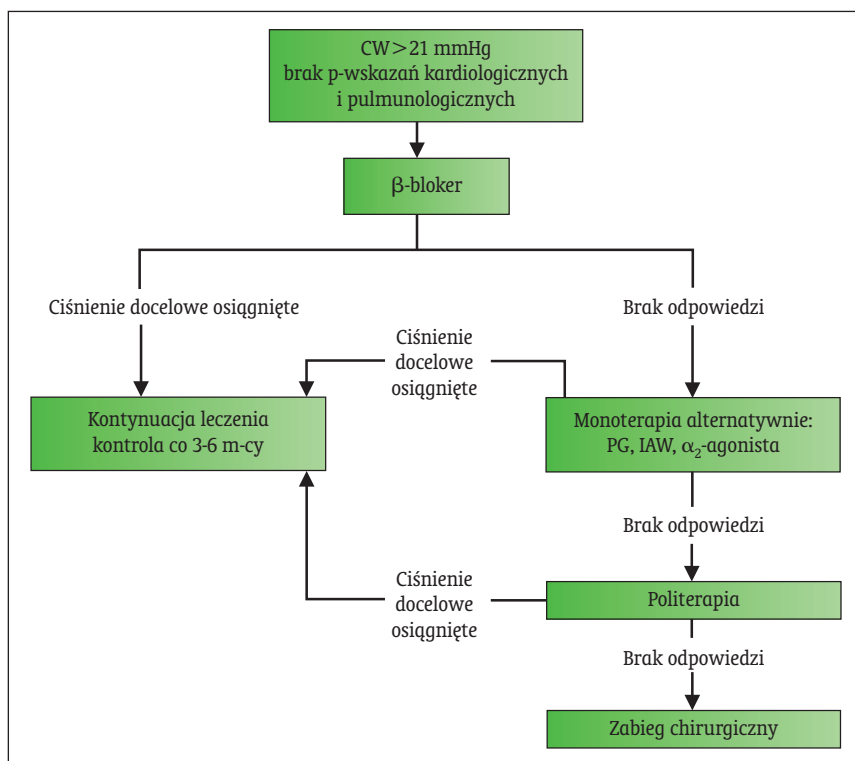
Jak przedstawiono w rozdziale 2, są to leki stosunkowo bezpieczne i istnieje bardzo niewielka liczba przeciwwskazań do ich zastosowania. Ich główną zaletą jest znaczący efekt hipotensyjny (22–39% w przeciągu od 1 do 12 miesięcy), niejednokrotnie umożliwiając osiągnięcie wartości ciśnienia docelowego z jego niewielkimi fluktuacjami dobowymi. Ponadto PG, ze względu na dogodne dawkowanie – raz na dobę przed snem, nie wpływają znacząco na jakość życia chorego. Jak stwierdzono na podstawie wielośrodkowego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, Francji, Niemczech, Włoszech i Hiszpanii w grupie 243 chorych i 250 lekarzy, zarówno lekarze, jak i ich pacjenci preferują dawkowanie raz dziennie. Jest to o tyle istotne, że na podstawie doniesień literaturowych wiadomo, że od 28 do 58% chorych na jaskrę nie przestrzega zaleceń terapeutycznych. Jednak w przypadku negatywnej lub niewystarczającej odpowiedzi na PG, zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Akademii Okulistycznej (AAO), zaleca się raczej dodanie leku z innej grupy niż zastąpienie PG innym lekiem w monoterapii.



Algorytm postępowania w JOK, NO wg AAO. CW – ciśnienie wewnątrzgałkowe, PG – analog prostaglandyn, IAW – inhibitor anhidazy węglanowej

OPCJA 2 – β -BLOKERY JAKO LECZENIE PIERWOTNE

W przypadku stwierdzenia braku przeciwwskazań, szczególnie systemowych, w leczeniu pierwotnym można zastosować β -bloker. Również w sytuacji, gdy chory nie może stosować PG, β -blokery stanowią alternatywny lek I rzutu. Przez ostatnie 25 lat tymolol stosowany co 12 godzin stanowił „złoty standard” w leczeniu jaskry. To właśnie z nim przeprowadzono badania porównawcze oceniające skuteczność działania innych grup leków stosowanych w terapii jaskry (zob. *Badania kliniczne porównujące skuteczność działania poszczególnych grup leków stosowanych w terapii jaskry*). Niemniej jednak, ze względu na ograniczenie stosowania u chorych z zaburzeniami rytmu serca i chorobami obturacyjnymi płuc, ryzyko występowania ogólnych skutków ubocznych oraz interakcje z innymi grupami leków, jego popularność znacząco zmalała na rzecz PG. Do niedawna leki z grupy β -blokerów zalecane były najczęściej u chorych z nowo rozpoznaną jaskrą. Poniżej przytoczono schemat postępowania terapeutycznego stworzony przez EGS w 1998 roku, który obowiązywał do niedawna. Warto podkreślić, że w odróżnieniu od wskazówek AAO w przypadku braku uzyskania pożądanego efektu hipotensyjnego autorzy zalecali raczej zamianę β -blokera na lek z grupy PG lub IAW, lub α_2 -agonistów, również w monoterapii, niż dodanie kolejnego leku. Obecnie obowiązuje najnowszy algorytm EGS z 2003 roku, który zakłada zastosowanie analogów PG w leczeniu I rzutu. Niemniej jednak, gdy nie możemy zastosować PG, poniższy schemat terapeutyczny może znaleźć zastosowanie.



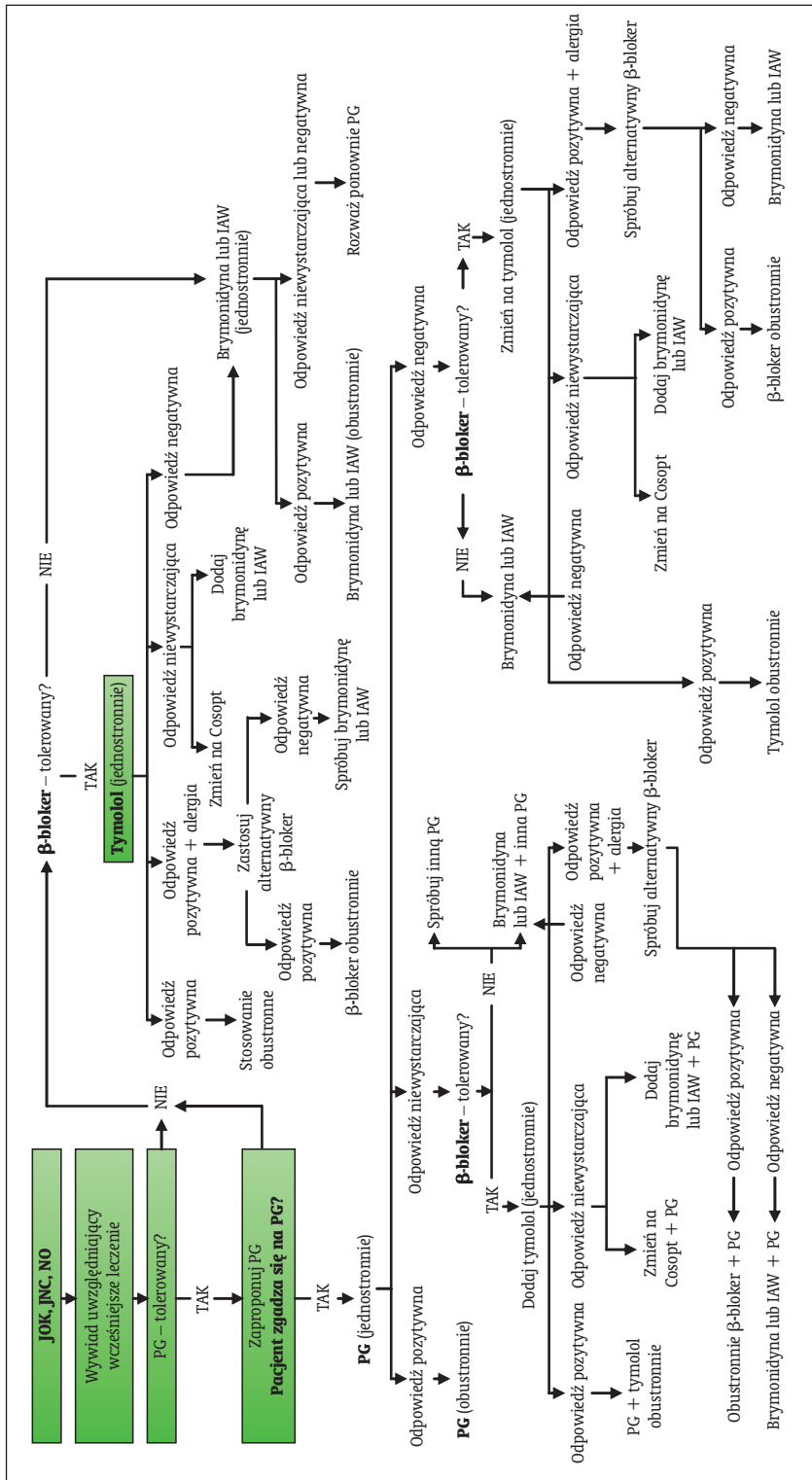
Algorytm leczenia pierwotnego z zastosowaniem β -blokerów jako leku I rzutu wg European Glaucoma Society (1998)

Podsumowanie obu opisanych opcji terapeutycznych stanowi algorytm przedstawiony na s. 66. Zgodnie z założeniem jego autorów ma on zastosowanie u chorych dotychczas nieleczonych, z zaobserwowanym co najmniej 20% spadkiem wartości CW i /lub o >4 mmHg od wartości początkowej w odpowiedzi na leczenie. Zakłada on również zastosowanie PG jako leków I rzutu, lecz w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań alternatywnie leczenie I rzutu w monoterapii może stanowić β -bloker. Zalecanymi lekami w terapii złożonej są IAW oraz brymonidyna. Ponadto autorzy zalecają stosować każdy nowo wprowadzany lek początkowo jednostronnie. Umożliwia to porównanie pożądanego efektu działania oraz ocenę potencjalnych skutków ubocznych w trakcie kolejnej wizyty. Jeśli uzyskany efekt jest zadowalający, lek zaleca się obustronnie.

Niewielkim wyjątkiem w proponowanym postępowaniu terapeutycznym są pacjenci z rozpoznąną **jaskrą wtórną otwartego kąta**, zarówno jaskrą torebkową, jak i jaskrą barwnikową, ze względu na zastosowanie miotyków szczególnie w tej grupie chorych. Należy jednak zaznaczyć, że trabekuloplastyka laserowa w leczeniu pierwotnym może opóźnić zastosowanie środków farmakologicznych nawet o 8 lat, lecz u 20% chorych po około 2 latach obserwuje się nagły wzrost wartości CW. Ponadto w przypadku leczenia farmakologicznego rzadko osiąga się ciśnienie docelowe jedynie w monoterapii. Monitorowanie i leczenie jaskry wtórnej i czynników ryzyka predysponujących do jej rozwoju jest bardzo istotne, ponieważ u chorych z zespołem pseudoeksfoliacji (PEX) i podwyższonym CW w wyższym odsetku i szybciej dochodzi do rozwoju uszkodzenia jaskrowego w porównaniu z osobami z nadciśnieniem ocznym. Z badań w obserwacji 10-letniej wynika, że do rozwoju jaskry na tle zespołu rzekomego złuszczenia dochodzi w około 32%, co dowodzi, że zespół ten jest znacznie poważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii jaskrowej niż nadciśnienie oczne w oczach bez zespołu PEX. Natomiast u pacjentów z zespołem rozproszenia barwnika ryzyko konwersji do jaskry barwnikowej wynosi aż 10% w przeciągu 5 lat i 15% w przeciągu 15 lat, co wynika z 22-letniej obserwacji. Jest ono zatem porównywalne z rozwojem JPOK u chorych z nieleczonym nadciśnieniem ocznym (wg badania OHTS – 9% w przeciągu 5 lat).

W obu typach jaskry wtórnej podkreśla się wpływ tarcia tęczówkowo-soczewkowego na odkładanie się barwnika czy materiału pseudoeksfoliacyjnego w kącie przesączenia. Spośród dostępnych środków farmakologicznych grupa miotyków zwalnia proces uszkodzenia trabekulum poprzez hamowanie ruchów żrenicy, co powoduje redukcję tarcia tęczówkowo-soczewkowego. Leki te wpływają również na zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Ich użycie jest jednak limitowane przez skutki uboczne (zob. *Leki stosowane w terapii jaskry*). Na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady zarejestrowany jest na rynku farmaceutycznym lek o działaniu antymydriatycznym – dapiprazol (RevEyes); służy on głównie do odwrócenia efektu szerokiej żrenicy po badaniu okulistycznym. Istnieje jednak wiele doniesień na temat zastosowania tego leku w zespole rozproszenia barwnika, szczególnie po wysiłku fizycznym, w celu zapobieżenia wyżkom ciśnienia wewnątrzgałkowego. Niemniej jednak lek ten nie znalazł zastosowania w terapii, w odróżnieniu od pilokarpiny, szeroko zalecanej zarówno w jaskrze barwnikowej, jak i torebkowej.

W leczeniu farmakologicznym zespołu rozproszenia barwnika oraz jaskry barwnikowej stosuje się leki hipotensyjne jak w JPOK. Nie istnieją doniesienia literaturowe dotyczące badań nad wyższością którejkolwiek z grup leków hipotensyjnych w jaskrze barwnikowej. Przedmiotem dyskusji stało się jednak zastosowanie PG, ponieważ, jak wiadomo, jednym ze skutków ubocznych podawania tej grupy leków jest zwiększona melanogeneza melanocytów tęczówki, co skutkuje nieodwracalną wzmożoną pigmentacją tęczówki. Jednak badania *in vitro* oraz *in vivo* wykluczyły zwiększoną proliferację melanocytów tęczówko-



Algorytm leczenia pierwotnego JOK, JNC, NO u chorych nieleczonych dotychczas lekami hipotensyjnymi. Źródło: Tsai J.C., Forbes M. Medical management of glaucoma. Professional Communications Inc. first edition, 2003 (przedruk za pozwoleniem autorów). **Odpowiedź pozytywna** oznacza osiągnięcie ciśnienia docelowego i tolerancję leku przez chorego; **odpowiedź negatywna** oznacza brak efektu hipotensyjnego i/lub brak tolerancji leku; **odpowiedź niewystarczająca** oznacza obniżenie CW, lecz nie do poziomu docelowego z jednoczesną tolerancją leku przez chorego

wych. Nie udowodniono również obecności drobin barwnika, mogących blokować drogi odpływu cieczy wodnistej u chorych leczonych PG. Dlatego są to leki bezpieczne u pacjentów z zespołem rozproszenia barwnika i jaskrą barwnikową.

Przez wiele lat lekiem z wyboru w jaskrze torebkowej był tymolol. Niemniej jednak lek ten nie zabezpiecza tak skutecznie fluktuacji dobowych CW u tych pacjentów, jak w przypadku JPOK. Latanoprost wykazuje nieznacznie wyższą efektywność, dlatego u chorych tych zaleca się raczej stosowanie terapii skojarzonej.

Lekiem o sprawdzonej skuteczności w zespole PEX i jaskrze torebkowej, dodawanym do tymololu, jest dorzolamid. Badania mające na celu porównanie skuteczności monoterapii latanoprostem z terapią skojarzoną dorzolamidem i tymololem wykazały spadek CW o 43% w przypadku terapii skojarzonej oraz o 40% w przypadku monoterapii latanoprostem u chorych z PEX nieleczonych wcześniej hipotensyjnie. Potwierdzają to również wyniki badania porównującego skuteczność terapii złożonej dorzolamid/tymolol z monoterapią trawoprostem, latanoprostem, przeprowadzonego na 50-osobowej grupie z jaskrą na tle PEX, w którym przez 6 miesięcy obserwacji stwierdzono obniżenie CW o $-9,3 \pm 2,9$ mmHg w przypadku trawoprostu, $-8,2 \pm 1,2$ mmHg w przypadku latanoprostu oraz istotne statystycznie silniejsze działanie hipotensyjne, $-11,5 \pm 3,3$ mmHg, dla kombinacji dorzolamid/tymolol.

W 2006 roku planowano zakończenie wielośrodkowego 2-letniego badania International Collaborative Exfoliation Syndrome Treatment Study (ICEST), mającego na celu poparcie hipotezy, że odpływ cieczy wodnistej zależny i niezależny od CW oraz zminimalizowanie tarcia tęczówkowo-soczewkowego mają wpływ na zwolnienie progresji PEX poprzez poprawę funkcji trabekulum. Badanie realizowane jest poprzez porównanie skuteczności monoterapii tymololem z terapią kombinowaną – tymolol/dorzolamid (Cosopt) oraz latanoprost/pilokarpina (L-PILO). Wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Pozwolą one na określenie najlepszego skutecznego leczenia początkowego zespołu PEX i jaskry torebkowej.

Podsumowując, jak wynika z przedstawionych powyżej schematów leczenia, analogi prostaglandyn stały się współcześnie na całym świecie lekami z wyboru w pierwotnej terapii jaskry i nadciśnienia ocznego. Skuteczność działania, wygoda dawkowania, ograniczona liczba przeciwwskazań oraz skutków ubocznych uczyniła je obecnie „złotym standardem”. W przypadku braku możliwości ich zastosowania β -blokery, IAW lub brymonidyna stanowią alternatywę w monoterapii. Algorytmy postępowania farmakologicznego w jaskrze wtórnej nie zostały jeszcze opracowane i nadal są przedmiotem badań.

PIŚMIENNICTWO:

1. Anastasios G.P. Konstas, MD, PhD; Sevasti Tsironi, MD; Robert Ritch. Current Concepts in the Pathogenesis and Management of Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma. *Compr Ophthalmol Update*. 2006; 7(3): 131-141.
2. *Glaucoma Algorithm and Guidelines for Glaucoma*. South African Society 2006.
3. Grierson I., Jonsson M., Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol*. 2004; 48(6): 602-612.
4. Heijl A., Strahlman E., Sverrisson T.: A comparison of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation and glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 1997; 104: 137-142.
5. Konstas A.G, Stewart W.C., Stroman G.A. Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 111-117.

6. Konstas A.G., Kozobolis V.P., Tersis I. The efficacy and safety of the timolol/dorzolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma. *Eye* 2003; 17: 41-46.
7. Konstas A.G., Maltezos A., Bufidis T. Twenty-four hour control of intraocular pressure with dorzolamide and timolol maleate in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Eye* 2000; 14: 73-77.
8. Lehto I., Vesti E. Diagnosis and management of pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998; 9(2): 61-64.
9. Odberg T., Sandvik L. The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 176-181.
10. Orzalesi N., Rossetti L., Bottoli A., Fumagalli E., Fogagnolo P. The Effect of Latanoprost, Brimonidine, and a Fixed Combination of Timolol and Dorzolamide on Circadian Intraocular Pressure in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 453-457.
11. Orzalesi N., Rossetti L., Invernizzi T., Bottoli A., Autelitano A. Effect of Timolol, Latanoprost, and Dorzolamide on Circadian IOP in Glaucoma or Ocular Hypertension *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41: 2566-2573.
12. Parmaksiz S., Yüksel N., Karabas V.L., Özkan B., Dermirci G., Çağlar Y. A comparison of travoprost, latanoprost and the fixed combination of dorzolamide timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2006; 15: 73-80.
13. Perry C.M.; McGavin J.K.; Culy C.R.; Ibbotson T. Latanoprost: An Update of its Use in Glaucoma and Ocular Hypertension *Drugs and Aging* 2003; 20(8): 597-630.
14. Primary Angle Closure Glaucoma. Preferred Practice Patterns. AAO 2005.
15. Primary Open Angle Glaucoma Suspect. Preferred Practice Patterns. AAO 2005.
16. Primary Open Angle Glaucoma. Preferred Practice Patterns. AAO 2005.
17. Serle J., Cantor L., Gross R., Katz J., Mundorf T., Noecker R., Severin T., Simmons S., Walt J., Casciano J., Evans S., Doyle J. Best practice treatment algorithm for primary open-angle glaucoma: implications for U.S. ophthalmology practice. *American Journal of Ophthalmology* 2003; 135(2): 264.
18. Siddiqui Y., Ten Hulzen R.D., Cameron J.D., Hodge D.O., Johnson D.H. What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome? *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(6): 794-799.
19. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society – 2003.
20. Tsai J.C., Forbes M. Medical management of glaucoma. Professional Communications Inc. first edition, 2003.