

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie

Farmakoterapie glaukomu

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Doc. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

Hradec Králové 2010

Petra Konečná

PROHLÁŠENÍ

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

Prohlášení

Abstrakt v češtině

Abstract in English

Obsah

1. Úvod	4
2. Fyziologie oka	5
3. Klasifikace glaukomu	6
1.1. Glaukom s uzavřeným úhlem	6
1.2. Glaukom s otevřeným úhlem	7
1.3. Normotenzní glaukom	8
1.4. Oční hypertenze	9
1.5. Kongenitální glaukom	9
1.6. Sekundární glaukom	9
4. Rizikové faktory	10
5. Diagnostika	12
5.1. Standardní automatická perimetrie	14
5.1.1. Pacienti	15
5.1.2. Měření	16
5.1.3. Analýzy dat	18
5.1.4. Výsledky	18
5.2. Tonometrie	19
5.3. Vyšetření vizu	20
5.4. Pachymetrie	20
5.5. Biomikroskopické vyšetření štěrbinovou lampou	20
5.6. Gonioskopie	20
5.7. Oftalmoskopie	21
5.8. Vyšetření patofyziologických funkcí	21
5.9. Digitální analýzy disku	21
6. Léčebné možnosti	23
6.1. Konzervativní léčba	23
6.1.1. Topická analoga prostaglandinů	25
❖ Výhody topicky podávaných analogů prostaglandinů	26

❖ Mechanismus účinku analogů prostaglandinů	26
❖ Lokální nežádoucí účinky spojené s terapií analogů prostaglandinů	29
6.1.2. β -adrenergní blokátory	40
❖ Mechanismus účinku	40
❖ Lokální nežádoucí účinky spojené s terapií β -blokátory	41
❖ Další nežádoucí účinky	43
❖ Kontraindikace β -blokátorů	44
❖ Tři nejčastěji používané β -blokátory k terapii glaukomu s otevřeným úhlem	44
6.1.3. Parasympatomimetika (miotika)	46
❖ Lokální nežádoucí účinky spojené s terapií miotiky	47
❖ Dělení podle mechanismu účinku	47
6.1.4. Sympatomimetika	49
❖ Neselektivní sympatomimetika	49
❖ Selektivní α sympatomimetika	49
6.1.5. Inhibitory karbonanhydrázy	50
❖ Systémové inhibitory karbonanhydrázy	50
❖ Lokální inhibitory karbonanhydrázy	51
6.1.6. Hyperosmolární látky	53
6.2. Laserové zákroky	54
6.2.1. Laserová iridotomie	54
6.2.2. Laserová trabekuloplastika	55
6.2.3. Laserová cytofotokoagulace	55
6.3. Chirurgická léčby	55
6.3.1. Trabekulektomie s mitomycinem C	56
6.3.2. Trabekulotomie/goniotomie	56
6.3.3. Hluboká skleretomie	56
6.3.4. Viskokanaloplastika	57
6.3.5. Pooperační prognóza	57
7. Fixní a nefixní kombinace prostaglandinů s dalšími léky	58
7.1. Nefixní kombinace	58
7.2. Fixní kombinace	60
7.3. Závěr	62

8. Vliv léků a operace na kolísání nitroočního tlaku	63
8.1. Kontrola nitroočního tlaku prostaglandinovými analogy v průběhu 24 hodin	64
8.2. Kontrola nitroočního tlaku prostaglandinovými analogy po 24 hodinách	66
8.3. Cirkadiánní kontrola nitroočního tlaku prostaglandinovými analogy v porovnání s dalšími léky k léčbě glaukomu	68
8.4. Cirkadiánní kontrola nitroočního tlaku: léky versus operace	69
8.5. Shrnutí a závěr	71
9. Adherence a persistence s topickou medikací	72
10.1. Adherence	73
10.2. Persistence	76
10.3. Variabilita lékových tříd	77
10.4. Klinický význam a techniky pro zlepšení adherence a persistence	77
10. Závěr	79
Seznam zkratk	80
Literatura	82

1. Úvod

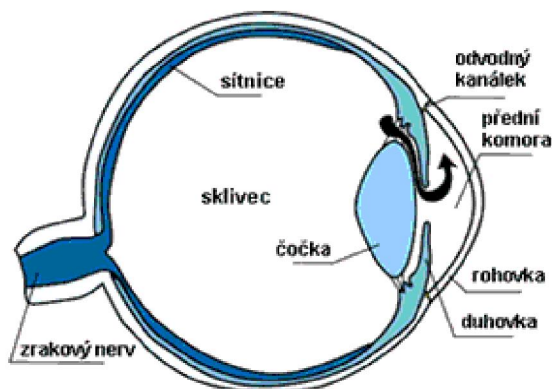
Termínem „glaukom“ se označuje patofyziologicky heterogenní skupina onemocnění očí, jejichž společným prvkem je chronická, degenerativní neuropatie optického nervu způsobená vysokým nitroočním tlakem, který poškozuje axony očního nervu. Glaukom postihuje přibližně 67 miliónů lidí a je nejčastější příčinou slepoty na světě, které lze předcházet. (Dietlein et al 2009)

Podle Světové zdravotnické organizace je 4,5-5 miliónů lidí na světě slepých právě důsledkem glaukomu a předpokládá se, že téměř stejný počet lidí toto onemocnění má, aniž by o tom zatím věděli. U nich je potom velké riziko rozvoje ireverzibilní ztráty zraku. Prevalence se zvyšuje s věkem z přibližně 2,4 % u lidí starších 40 let až k více než 7 % u lidí nad 75 let. Mezi muži a ženami není v prevalenci jasný rozdíl. (Dietlein et al 2009)

2. Fyziologie oka

Nitrooční tlak (anglicky: intraocular pressure, IOP) je kontrolován pohybem nitrooční tekutiny, která se do oka dostává procesem sekrece a ultrafiltrace přes řasnaté těleso (anglicky: ciliary body, CB; latinsky: corpus ciliare) a přináší potřebné živiny pro čočku a epitel rohovky. Dále prostupuje ze zadní komory přes zornici do přední komory a vyplňuje prostor mezi zadní plochou rohovky, přední plochou duhovky a přední plochou zornice (viz Obr. 1). Nitrooční tekutina je poté reabsorbována v tzv. komorovém úhlu, který je mezi duhovkou a rohovkou. Jeho důležitou součástí je trabekulární síťovina, přes kterou prostupuje asi 80% vody do Schlemmova kanálu, který je spojen s venózním systémem. Zbylých 20% prostupuje uveosklerálními cestami (UVC) přes intersticiální prostory kořene duhovky a svalovinu CB. (Adatia a Damji 2005, Bennett a Plum 1996)

Oční nerv se skládá z axonů, které obsahují odhadem 1,2 milionů ganglionových buněk. Těla těchto axonů jsou uložena v sítnici. Zásoba krve s živinami je zajišťována z očních arterií, které zásobují přední část nervu prostřednictvím centrálních retinálních arterií a prelaminární, laminární a retrolaminární části nervu prostřednictvím krátkých arterií řasnatého tělesa (CB). (Adatia a Damji 2005)

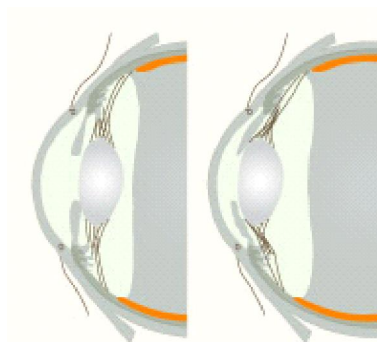


Obr. 1. Pohyb nitrooční tekutiny ze zadní do přední komory oka a její následná reabsorbce odvodným kanálkem v komorovém úhlu (Neomed [online])

3. Klasifikace glaukomu

3.1. Glaukom s uzavřeným úhlem (angl.: Closure angle glaucoma, CAG)

Glaukom s uzavřeným úhlem je způsoben strukturální anomálií přední oční komory, která je v tomto případě mělká a dochází k tzv. pupilárnímu bloku (viz Obr. 2). Ten posune duhovku směrem dopředu. Důsledkem je ucpání resorpční plochy a vzestup nitroočního tlaku nejčastěji až na 50 mm Hg. (Bennett a Plum 1996)



Obr. 2. Rozdíl mezi zdravým okem (vlevo) a okem postiženým CAG (vpravo), kde je vidět pupilární blok (*Augenarzt praxis Berlin [online]*)

Akutní případy se snadno diagnostikují, neboť jsou často doprovázeny symptomy, jako je červené, bolestivé oko s poruchou zraku (nejčastěji světloplachost). Zornice má v průměru 6 mm, je nepohyblivá a nereaguje na světlo. Pacienti jsou často diaforetičtí, trpí nauseou a zvracením. (Bennett a Plum 1996)

Průběh CAG obvykle dělíme do tří stadií (*Zelený zákal [online]*):

- Klidové stadium – stav asymptomatický.
- Prodromální stadium – objevují se první obtíže často jen přechodné (rozmlžené vidění, vnímání duhy nebo záře kolem světla např. žárovky, bolest hlavy).
- Glaukomový záchvat – dochází ke stupňování symptomů (prudká bolest hlavy, průjem, pocit na zvracení či zvracení). Bohužel průběh záchvatu může být podobný symptomům objevujících se při náhlé

příhodě břišní a může tak dojít k pochybení v diagnóze. Základem je co nejrychleji vyhledat lékařskou pomoc, protože jinak může dojít během několika hodin k oslepnutí.

U starších pacientů se nemusí nutně objevit všechny klinické příznaky, a proto je glaukom s uzavřeným úhlem diagnostikován u všech, kteří mají nepohyblivou středně rozšířenou zornici a poruchu zraku i bez typické bolesti a červeného oka. (Bennett a Plum 1996)

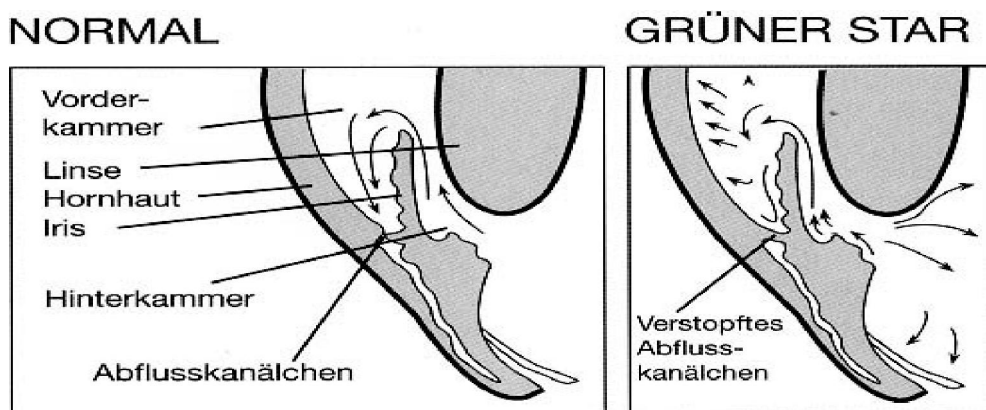
V tomto případě je nutné snížit IOP a zúžit zornici, aby se zrušila apozice duhovky a čočky. Podává se acetazolamid p.o. případně osmotika i.v., lokálně pilokarpin a betablokátory. Pokud je léčba uvedenými medikamenty nedostačující, je nutný laserový či chirurgický zákrok. (Bennett a Plum 1996)

3.2. Glaukom s otevřeným úhlem (angl. Chronic open-angle glaucoma, COAG)

Glaukom s otevřeným úhlem je nejčastější typ glaukomu způsobený poškozením trabekulární síťoviny a tím i reabsorbce nitrooční tekutiny (viz Obr. 3). To vede ke zvýšení nitroočního tlaku nad 21 mm Hg, degeneraci axonů očních nervů a jejich následnému odumírání (nejčastěji apoptózou). Současně zkolabuje i speciální část skléry tzv. lamina cribrosa sclerae a dojde ke ztrátě nervové tkáně, což vyvolá charakteristické prohloubení neboli „cupping“ (víčkování) očního nervu. Zvětšení objemu nitrooční tekutiny je následováno prodloužením centrálního víčka terče zrakového nervu do vertikálně oválné formy. Může se objevit také ztenčení či vroubkování okraje terče nebo krvácení. Pokud je vertikální poměr víčka a terče (c:d ratio) větší než 0,6 ukazuje to na podezření z glaukomu. (Adatia a Damji 2005, Bennett a Plum 1996)

Nejčastěji jsou pacienti asymptomatictí, pouze v některých případech se může objevit otok rohovky, který doprovází zrakové změny jako je vnímaná zář kolem světél. Bolest není typickým příznakem a většinou dochází pouze k poruše zorného pole. Zraková ostrost zůstává v pořádku a ke změnám dochází až v pokročilém stadiu onemocnění. (Bennett a Plum 1996)

Rizikovým faktorem je kromě vysokého IOP také kolísání IOP, myopie (krátkozrakost), rodinné predispozice, tenká rohovka a další onemocnění oka jako např. pseudoexfoliativní syndrom. Epidemiologické studie ukázaly, že riziko glaukomu roste s každým 1 mm Hg o 12%. (Bennett a Plum 1996)



Obr. 3. Pohyb nitrooční tekutiny (*Augenarzt hittfeld [online]*)

Šipky naznačují tok nitrooční tekutiny a její reabsorpci odvodným kanálkem (něm.: Abflusskanälchen) v komorovém úhlu u zdravého oka (vpravo). Poškození reabsorbce nitrooční tekutiny a její následný vliv na zvýšení IOP u oka postiženého COAG (vlevo)

3.3. Normotenzní glaukom

Je stav, kdy se pro glaukom typická neuropatie objevuje i při normálním nitroočním tlaku. Týká se zhruba 16 % pacientů s glaukmem, jejichž nitrooční tlak se pohybuje v rozmezí mezi 12 až 22 mm Hg (tzn. normální až lehce zvýšený tlak). Jedná se o pacienty s již rizikovými faktory jako je arteriální hypertenze, arterioskleróza, nízká hodnota BMI, tenká rohovka nebo diabetes mellitus. V těchto případech je velmi poškozena perfúze zřetivého nervu. (Dietlein et al 2009, *Zelený zákal [online]*)

Tento typ glaukomu by nejspíš neměl být vnímán jako samostatná skupina, ale jako část spektra glaukomu s otevřeným úhlem, kde hraje roli více rizikových faktorů kromě vysokého IOP. (Dietlein et al 2009)

3.4. Oční hypertenze

Je vysoký nitrooční tlak bez symptomů poškození očního nervu. Jedná se o dlouhodobé zvýšení tlaku. V některých případech dochází bohužel k progresi tohoto stavu a objevují se první známky glaukomu. Proto je důležité, aby všichni pacienti s diagnózou oční hypertenze chodili na pravidelné lékařské prohlídky. (Bennett a Plum 1996, *Zelený zákal [online]*)

3.5. Kongenitální glaukom (vrozený)

Objevuje se jen velmi zřídka a je charakterizován zvýšeným rohovkovým poloměrem, často zastřenou rohovkou, slzením a fotofobií. (Dietlein et al 2009)

3.6. Sekundární glaukom

Je také poměrně vzácný. Objevuje se u některých dědičných chorob jako je aniridia (vrozené nevyvinutí duhovky). Může být vyvolán i poraněním oka či užíváním steroidů. Patří sem glaukom u pacientů bez oční čočky a neovaskulární glaukom vyvolaný různými podněty zahrnující centrální žilní trombózu a diabetes mellitus. (Dietlein et al 2009)

4. Rizikové faktory

Pět nejčastějších rizikových faktorů COAG je (Adatia a Damji 2005):

- věk
- černá rasa
- rodinné predispozice
- myopie
- zvýšené IOP

Další rizikové faktory s epidemiologickou evidencí zahrnují (Adatia a Damji 2005):

- arteriální hypertenzi
- diabetes mellitus 2. typu
- hypofunkci štítné žlázy
- užívání kortikosteroidů
- migrénu
- spánkové apnoe

Užívání kortikosteroidů je rizikem jak pro zvýšení IOP tak i pro rozvoj katarakty (šedý zákal), proto je doporučena kontrola u lékaře jednou ročně u všech pacientů, kteří mají kortikosteroidy předepsané na déle než 4 týdny. Častější kontroly jsou nutné u pacientů s dalšími rizikovými faktory. (Adatia a Damji 2005)

Tielsch et al 1991 ve studii „The Baltimore Eye Survey“, která porovnávala prevalenci COAG mezi bílými a černými Američany, uvedli, že afroameričané jsou čtyřikrát až pětkrát více ohroženi než běloši. Prevalence glaukomu roste také s věkem. Z 0,92 % u bílých pacientů mladších 40 let na 2,16 % u pacientů starších 75 let. U afroameričanů stoupá prevalence od 1,23 % do 11,26 %. Neprokázaly se žádné rozdíly mezi muži a ženami. Všeobecně se riziko prudce zvyšuje u lidí starších 50 let. Poškození optického nervu se u afroameričanů objevuje zpravidla o deset let dříve než u jiných etnických skupin. Výsledkem této studie je, že černí Američani představují rizikovější skupinu než

bílí. To může poukazovat na zásadní genetickou náchylnost, kterou se ovšem zatím nepodařilo s určitostí prokázat. Je proto potřeba dalšího zkoumání. (Adatia a Damji 2005)

Sklon k rozvoji glaukomu je ovlivněn také genetickou výbavou, proto nezbytnou součástí lékařského vyšetření je zjistit rodinnou anamnézu. Relativní riziko COAG je průměrně 3,7krát vyšší u lidí, jejichž sourozenci už toto onemocnění mají. (Adatia a Damji 2005)

S poškozením očního nervu je dále spojena myopie. Předpokládá se, že větší oko a tenčí stěna může u myopických pacientů zvýšit citlivost na IOP. (Adatia a Damji 2005)

5. Diagnostika

Strategie identifikace pacientů s vysokým rizikem COAG zahrnuje screening a case-finding. Screening vyžaduje identifikaci všech rizikových či nemocných, často asymptomatických, jedinců v definované populaci. Cílem je zabránit rozvoji nemoci. Case-finding znamená vyhledávání případů nemoci, jakmile se naskytne příležitost např. v průběhu pravidelné zdravotní prohlídky. (Adatia a Damji 2005)

Současné strategie pro masový screening jsou nedostatečně přesné pro detekci počátečního stadia COAG a mají neakceptovatelně vysoký poměr falešně pozitivních a falešně negativních výsledků. „The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination“ (Periodic health examination 1995) naznačuje, že je nedostatečná evidence potřebná k zahrnutí či vyloučení oftalmoskopie, tonometrie, nebo automatické perimetrie k detekci glaukomu v průběhu lékařského vyšetření. Automatická perimetrie, jako nová technika, přináší slibné výsledky, ale zatím nebyla ohodnocena v populačních průzkumech. Tonometrie není, pro svou nízkou citlivost a vysoké falešně pozitivní výsledky, doporučena k detekci. Přínos oftalmoskopie je se zvyšujícím se věkem nižší než např. tonometrie. Ukázalo se však, že pacienti s anamnézou glaukomu v rodině, se závažnou myopií, diabetem mellitem 2. typu, nebo pacienti s tmavou kůží jsou ve vyšším nebezpečí. Proto se doporučuje opakované hodnocení optometristou nebo oftalmologem. Četnost vyšetření by se měla odvíjet od míry rizika rozvoje glaukomu u daného pacienta. (Adatia a Damji 2005)

Boivin et al 1996 a Tuck a Crick 1997 navrhli, že by se oční vyšetření mělo provádět každých pět let ve věku 40 až 60 let a každé tři roky nad 60 let. (Adatia a Damji 2005)

Huang et al 2003 ukázali, že jen asi jedna polovina doktorů prověřuje možnost glaukomu. Hlavními důvody, proč se zřídka provádí screening, jsou nedostatečné vybavení nebo nezkušenost. Základem diagnózy je vyšetření optického nervu s charakteristickými strukturálními glaukomatózními změnami, změření IOP a vyšetření zraku. (Adatia a Damji 2005)

Jelikož je poškození optického nervu v počátečním stadiu zpravidla asymptomatické, je pro zabránění trvalého poškození a ireverzibilní ztráty zraku rozhodující včasné stanovení diagnózy, detekce lidí s vysokým rizikem rozvoje glaukomu, správná volba léčby včetně posouzení rizika vedlejších účinků, léčba rizikových faktorů a compliance

pacienta s daným léčebným režimem. Vhodná je pravidelná kontrola k monitorování nitroočního tlaku a optického nervu a dále pravidelné vyšetřování zraku. (Hong et al 2007)

I přes velký počet různých metod neexistuje žádný ideální screeningový test. Detekce je nejčastěji založená na vyšetření strukturálních změn optického nervu pomocí různých způsobů měření zrakových funkcí. (Hong et al 2007)

Různé typy glaukomu jsou charakterizované podobnou patologií optického nervu, jejíž závažnost závisí na stupni onemocnění. Základní patologické nálezy jsou (Hong et al 2007) :

- Ztráta neuroretinálního okraje→ztráta retinálních gangliových buněk
- Zvýšené prohloubení papily (Papila nervi optici→oblast sítnice, kde začíná zrakový nerv, tzv. terč nebo také slepá skvrna)
- Nosní přemístění cév papily
- „Bayoneting“ neboli ostré zahnutí cév
- Krvácení na periferii papily

Nejprve se vždy zjistí anamnéza pacienta s ohledem na několik rizikových faktorů (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*):

- Myopie (krátkozrakost)
- Onemocnění a úrazy oka
- Věk nad 40 let, anamnéza glaukomu v rodině
- Krevní tlak, hladina cukru a tuků v krvi
- Diabetes mellitus, obezita
- Migréna, Raynaudův syndrom
- Jiná neurologická, metabolická nebo endokrinologická onemocnění
- Kouření, alkoholismus

5.1. Standardní automatická perimetrie (angl.: Standard automated perimetry, SAP)

SAP neboli vyšetření zorného pole je základním testem pro diagnózu glaukomu. Význam má při diagnostice i při sledování průběhu onemocnění. V počátečním stadiu se objevují tzv. paracentrální skotomy, které jsou nejdříve malé a těžko detekovatelné. Později může dojít k jejich splnutí se slepou skvrnou nebo s nasálním skotomem. Jestliže se pacient dostane do stavu, kdy nerozezná světlo a tmu, jedná se o absolutní glaukom. Mělo by se vždy provést srovnávání výsledků získaných z měření pomocí SAP s nálezy na papile. (Hong et al 2007, *Diagnostika – Zelený zákal [online]*)

Perimetrie je buď kinetická, nebo statická. V prvním případě se v přístroji, do kterého se pacient dívá, pohybují body, pacient zmáčkne tlačítko ve chvíli, kdy bod zahlédne. Ve druhém případě se jedná o automatickou počítačovou perimetrii. (Hong et al 2007)

Histopatologické studie však prokázaly, že 25 % až 35 % buněk axonů sítnice zanikne ještě před tím, než se detekují změny vizu pomocí SAP (Kerrigan-Baumrind et al 2000). Proto byly vyvinuty různé nové přístroje k lepší detekci jako například Humphreyova maticová perimetrie (angl.: Humphrey Matrix Perimetry, HMP), GDx VCC (laserové diagnostické technologie), Stratus OCT a RNFL fotografie (anglicky: retinal nerve fiber layer, vrstva nervového vlákna sítnice), která využívá Heidelbergův angiograf (angl.: Heidelberg Retina Angiograph, HRA1). (Hong et al 2007)

HMP je nové zařízení pro automatickou perimetrii, která používá technologii dvojitého kmitočtu (angl.: frequency-doubling technology, FDT). Na rozdíl od ní využívá HMP vyšší množství umístění impulsů a menší velikost cíle. (Hong et al 2007)

GDx VCC je skenovací laserová polarimetrie s variabilní korekcí rohovky, což umožňuje individuální, pro oko specifickou, náhradu předního segmentu dvojlomu. Tato metoda ukazuje lepší vzájemný vztah se SAP než klasická konvenční laserová polarimetrie u pacientů s glaukomem v počátečním stadiu. (Hong et al 2007)

Stratus OCT je třetí generace optické koherenční tomografie se schopností kvantifikace RNFL tloušťky s rozlišením 8 až 10 μ m. Proto má větší předpoklad pro časnější detekci. (Hong et al 2007)

RNFL fotografie byla navrhnutá jako screeningová metoda pro detekci glaukomu. Je ale obtížné získat vysoce kvalitní fotografie, proto se dnes využívá HRA1, což je moderní konfokální laserový skenovací systém, který poskytuje digitální, vysoce rozlišený obraz odrazu očního pozadí bez stop červeného zbarvení. (Hong et al 2007)

Byly provedeny různé studie včetně jedné, Hong et al 2007, jejímž důvodem bylo srovnání schopnosti čtyř metod (HMP, GDX VCC, Stratus OCT, RNFL fotografie s HRA1) rozlišit zdravé oko a počáteční poruchu zorného pole způsobenou glaukomem.

5.1.1. Pacienti

Po schválení Inštituční posudkovou komisí a s informovaným souhlasem pacientů byla zahájena studie, která srovnávala 72 pacientů s COAG v počátku onemocnění a 48 zdravých jedinců. Obě oči každého pacienta musela nejdříve splňovat kritéria pro tuto studii a poté bylo jedno oko každého pacienta náhodně vybráno a zkoušeno. (Hong et al 2007)

Kritéria pro každé oko (Hong et al 2007):

- Korektní jasnost zraku (20/25 i lepší),
- Refrakční kruhová chyba mezi -5 a +5 dioptriemi
- Čistý oční střed bez známek klinicky významného kataraktu
- Normální otevřený úhel a žádné předchozí operace oka

Diagnóza byla založena na přítomnosti typického glaukomatózního poškození optického nervu, které detekují specialisté pomocí stereoskopie a vyšetření zorného pole. Měřilo se pomocí SAP. Změny nervového vlákna sítnice (RNFL) se u pacientů s glaukomem projevovaly jako (Hong et al 2007):

- Exkavace neboli vyhloubení definované jako podemletí neuroretinálního lemu
- Vrubování lemu, které se objevilo po dvou hodinách
- Ložisková nebo difuzní atrofie neuroretinálního lemu, která se projevovala jako jeho zúžení po dvou a více hodinách

- Vertikální poměr víčko/terč (c/d ratio) větší než 0,6
- Hemoragie terče optického nervu
- Lokalizovaná puklina nebo výřez
- Generalizovaná atrofie RNFL, tento ložiskový defekt byl přítomný tehdy, pokud jeho rozpětí na diametrickém disku bylo větší než rozpětí normálních cév sítnice a rozdvojoval se na vějířovitý nebo klínovitý tvar, který dosahoval po okraj disku.

V kontrolní skupině nebyly detekovány žádné (Hong et al 2007):

- Změny v zorném poli měřitelné pomocí SAP
- RNFL změny naznačující glaukom
- Další onemocnění oka nebo předchozí chirurgický zákrok
- Diabetes mellitus, rodinné predispozice

IOP bylo u všech jedinců v kontrolní skupině menší než 21 mm Hg.

5.1.2. Měření

Všichni pacienti byli vyšetřeni pomocí SAP a HMP. Jejich oči byly testovány z hlediska jejich korekce. (Hong et al 2007)

Při SAP se objevilo minimální množství **abnormalit v zorném poli**. Definovány byly pouze tehdy pokud (Hong et al 2007):

1. Výsledky testů byly mimo normální rozsah ve dvou po sobě jdoucích měření.
2. Tři a více hraničních bodů bylo pod úrovní 5 % dle vzoru standardních odchylek (anglicky: pattern standard deviation, PSD), z nichž alespoň jeden bod byl pod úrovní 1% ve dvou po sobě následujících měření.
3. Dva body ve dvou po sobě jdoucích měření byly pod úrovní 5 %.

Počáteční stupeň defektu zorného pole byl definován když (Hong et al 2007):

1. Hlavní odchylka nebyla horší než -6 dB.
2. Méně jak 25 % bodů bylo pod úrovní 5 % a méně jak 15 % bylo pod úrovní 1 % dle vzoru standardních odchylek.
3. Žádný z bodů v centrálním 5 stupňovém poli nebyl nižší než 15 dB.

Dále bylo provedeno skenování očního pozadí za použití GDxVcc a stratus OCT. Všechny testy byly provedeny během jednoho týdne. Kdyby byly prováděny v jeden den, tak by bylo perimetrické vyšetření první a za ním by následovaly ostatní. (Hong et al 2007)

RNFL fotografie byly zachyceny s modrým odrazem (bez červeného) pomocí HRA1. Dva z autorů interpretovali RNFL fotografie za použití dvou vyhodnocovacích systémů. Kdyby mezi nimi byly neshody, musel by své výsledky interpretovat ještě třetí autor. (Hong et al 2007)

Tabulka č. 1 ukazuje skóre metod k ohodnocení RNFL fotografií. (Hong et al 2007)

	skóre	charakteristika
RNFL defekt	0	žádný defekt
	1	podezření na defekt
	2	jasný defekt
nejasnost, zaslepenost	1	zanedbatelná
	2	mírná
	3	vážná
rozsah	1	méně než 45 stupňů
	2	45 až 90 stupňů
	3	více než 90 stupňů
umístění	1	infero nebo superotemporální
	2	nasální
	3	temporální

Posuzoval se temporální sektor, protože je postižen jako poslední, zatímco infero a superotemporální jako první. (Hong et al 2007)

RNFL defektní skóre I byl součet všech skóre a RNFL defektní skóre II byl výsledek násobku všech skóre. Skóre I bylo v rozmezí od 0 do 11 a skóre II od 0 do 54. (Hong et al 2007)

5.1.3. Analýza dat

Pro zjištění metody s nejlepšími rozlišovacími parametry a hledání nejefektivnější kombinace pro detekci glaukomu byl sestrojen přijímač, který sloužil k porovnání výsledných křivek s plochou pod křivkou (angl.: area under curve, AUC). Pro statistické vyhodnocení byl použit nezávislý dvoustranný t-test a P hodnoty nižší než 0,05 byly považovány za významné. Statistická analýza pro AUC křivku byla znázorněna pomocí programu MedCalc for Windows (verze 7.6.0.0), ostatní analýzy pomocí programu SPSS Windows (verze 11.5). (Hong et al 2007)

5.1.4. Výsledky

Celkem se studie účastnilo 72 pacientů s COAG a 48 zdravých jedinců. Nejčastější věková skupina pacientů s glaukomem a srovnávací skupiny byla 38 let. 34 pacientů (47 %) ve skupině s glaukomem a 20 pacientů (42 %) v kontrolní skupině byli muži. Největší odchylka od SAP byla -2,90 dB ve skupině s glaukomem a -0,43 dB v kontrolní skupině, tedy u zdravých jedinců. Průměrná odchylka od vzoru standardních odchylek byla 3,26 dB u pacientů s glaukomem a 1,51 dB u zdravých jedinců. (Hong et al 2007)

Studie poskytuje srovnání diagnostické přesnosti 4 přístrojů (za použití stejné populace): HMP, GDxVCC, Stratus OCT a RNFL fotografie s HRA1. Každý přístroj zastupuje aktuální komerčně dostupnou verzi rozdílných technologií pro hodnocení počátečního stadia glaukomu. Především HMP je nové zařízení pro automatickou perimetrii používající FDT, které zachycuje kmitání dvou rapidně se zaměřujících tyček (bílé a černé). Díky němu bylo zjištěno, že cíl má dvojnásobek aktuální prostorové frekvence. Tato dvojitá frekvenční technologie může být schopna detekovat

glaukomatózní změny zorného pole dříve než SAP, protože preferenčně stimuluje buňky, které by mohly být selektivně zničeny v počátečním stadiu glaukomu.

Studie zahrnovala pouze COAG pacienty s počátečním stadiem poškození zorného pole měřeného pomocí SAP, protože toto zařízení je vhodnější pro detekci počátečních stádií než pro pokročilé stadium. Předchozí studie porovnávaly AUC křivku odvozenou z měření pomocí jedné z těchto technologií a nebyly nalezeny žádné statisticky důležité rozdíly mezi plochou pod křivkou AUC z GDxVCC a Stratus OCT. V současné studii ukázalo HMP největší AUC ze všech 4 zařízení s počtem bodů pod úroveň 5% na PSD. GDxVCC ukázalo druhou největší AUC a RNFL s HRA1 mělo nejmenší AUC. Tento rozdíl může naznačovat, že HMP je nejefektivnějším testem pro detekci počátečního stadia glaukomu. AUC popsána v této studii měla nižší hodnotu než ta, jež byla popsána v jiných studiích, a to proto, že zahrnovala pouze pacienty s počátečním stadiem glaukomu. (Hong et al 2007)

Pro hledání nejlepších kritérií k detekci se porovnávaly AUC všech studií a jejich kombinace. Mezi čtyřmi rozdílnými zařízeními používající různé technologie byla AUC největší při použití HMP. Při hledání nejsilnější kombinace mezi jednotlivými možnými způsoby byla nejlepší kombinace HMP s GDxVCC s následujícími kritérii (Hong et al 2007):

1. Více než 5 bodů bylo pod úrovní 5% na PSD měřeno HMP.
2. Index nervové vlákna byl větší než 20, měřeno GDxVCC.

Při této kombinaci byla specifita vyšší se stejnou úrovní citlivosti než při samotném HMP měření. Například specifita byla 92,5% s 90% citlivostí za použití pouze HMP, zatímco při použití kombinace s GDxVCC byla specifita 100% se stejnou citlivostí.

5.2. Tonometrie

Existuje více typů tonometrie. V praxi se provádí hlavně aplanační tonometrie zavedená Goldmannem v roce 1954, kdy se IOP měří víckrát denně v odlišnou denní dobu a nakonec se vypracuje denní křivka. V průběhu měření se musí použít lokální anestezie. Podle aparatury se může měření provádět vsedě, nebo vleže. Mírné výkyvy IOP s vyšší hodnotou ráno a nižší v noci se považují za fyziologické. U dospělých by

měla být hodnota IOP mezi 11 a 21 mm Hg, u dětí do 12 let o něco nižší. Tyto údaje ale neplatí pro jakékoli individuální odchylky (normotenzní glaukom, oční hypertenze atd.). (Dietlein et al 2009, *Diagnostika – Zelený zákal [online]*)

5.3. Vyšetření vizu

Nejčastěji se vyšetřuje zraková ostrost pomocí optotypů např. Snellenův optotyp, což je tabule, na které jsou určité znaky uspořádané do několika řádků. Tyto znaky se směrem ze shora dolů zmenšují. Mohou to být písmena, číslice, nebo obrázky. Písmena mohou být různě otočená např. písmeno E (tzv. Pflügerovy háky) nebo C (tzv. Landotovy kruhy). U každého řádku je napsaná vzdálenost v metrech, ze které by mělo zdravé oko znaky přečíst. Hodnota zrakové ostrosti se uvádí jako zlomek, kde je číselník vzdálenost pacienta od tabule a jmenovatel je řádek, který pacient přečetl. Při vyšetření se nejdříve jedno oko dokonale zakryje a pacient čte znaky, které mu lékař ukazuje. Poté se zakryje druhé oko a celý proces se opakuje. (Jančarová 2004)

5.4. Pachymetrie

Metoda k měření tloušťky rohovky. Provádí se tehdy, pokud se několikrát za sebou naměří IOP vyšší než 21 mm Hg. (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*)

5.5. Biomikroskopické vyšetření šěrbinovou lampou

Jedná se o doplňkovou metodu. Kontroluje se hloubka přední komory, změny zornice, postavení duhovky, přítomnost katarakty (šedého zákalu) nebo neovaskularizace. Zahrnuje i tzv. stereoskopické pozorování zrakového nervu, kdy je možné provést vizualizaci terče zrakového nervu díky speciální čočce. (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*)

5.6. Gonioskopie

Neboli vizualizace očních struktur pod velkým zvětšením pomocí speciální kontaktní gonioskopické čočky umožňuje diagnostikovat glaukom s otevřeným i uzavřeným

úhlem. Zjišťuje se, zda je úhel uzavřený či otevřený. Provádí se pod lokální anestezii. (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*)

Hodnotí se (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*):

- Výška a tvar okraje duhovky
- Šířka komorového úhlu
- Stupeň pigmentace trabekulární síťoviny

5.7. Oftalmoskopie

touto metodou se vyšetřuje (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*):

- **Neuroretinální lem**, na jehož okraji se sledují tyto faktory:
 - Zářezy (nahore a dole)
 - Rozptýlení neuroretinálního lemu
 - Překrvení
- **Optický nerv**, na jehož terči se určují:
 - Vertikální rozměr terče
 - Poměr víčka k terči zrakového nervu → C(cup)/D(disc), hodnoty by měly být do 0,65
 - Nesouměrnost vzniklá prohloubením (exkavací)
 - Poměr neuroretinálního lemu k terči

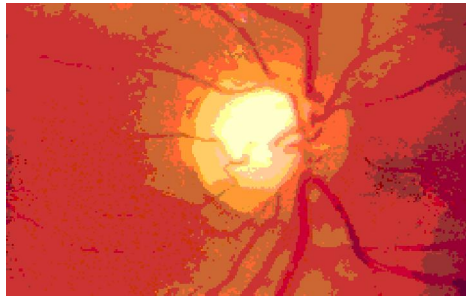
5.8. Vyšetření psychofyziologických funkcí

Např. změny vnímání barev, schopnost odlišit barvy atd. (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*)

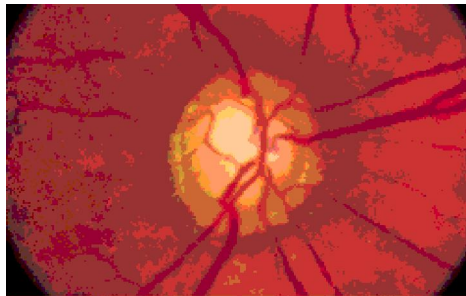
5.9. Digitální analýza disku

Jedná se o laserovou skenovací metodu pro zobrazování terče optického nervu (viz Obr. 4, 5). Snímaný obraz se vyhodnocuje v počítači, kam je přenášen a kde se dále

zpracovává. Velkou výhodou této metody je její rychlost a možnost uchovávání údajů na CD. (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*)



Obr. 4. Normální nález (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*)



Obr. 5. Patologický nález u glaukomu (*Diagnostika – Zelený zákal [online]*)

6. Léčebné možnosti

Možnosti terapie glaukomu se rozdělují do tří základních skupin: konzervativní léčba (=farmakoterapie), laserové a chirurgické zákroky. (Dietlein et al 2009)

6.1. Konzervativní léčba

Konzervativní léčba je většinou první volbou terapie COAG s cílem dosáhnout a udržet takový rozsah IOP, který zastaví poškození optického nervu a ztráty zraku. Používají se léky působící hlavně na snížení nitroočního tlaku a to buď snížením produkce nitrooční tekutiny CB, nebo zvýšením jejího odtoku. Význam mají ale i látky zlepšující krevní průtok terčem optického nervu a dále léky s neuroprotektivním účinkem. (Adatia a Damji 2005)

Vícenásobné rozsáhlé randomizované studie (Heijl et al 2002, Collaborative normal tension glaucoma study group 2001, Lichter et al 2001) ukázaly, že lokální aplikace, ať už léčebná nebo operativní, snižuje IOP a chrání zrak ve statisticky významném rozsahu u pacientů s COAG, oční hypertenzí i s normotenzí. Na druhou stranu dostupné výsledky nestačí k upřesnění, která farmakoterapie nebo chirurgický zákrok by měl být použit jako první volba nebo za jakých okolností by měl pacient, který byl léčen vhodnými léky, podstoupit operativní zákrok. (Dietlein et al 2009)

V postupném léčebném algoritmu doporučeným The European Glaucoma Society 2008, je prvním krokem farmakologické snížení IOP následované laserovou operací trabekulární síťoviny a poté chirurgický zákrok.

EGS doporučuje, aby byl terapeutický cíl nastaven dle (Dietlein et al 2009):

- Funkce pre-existujícího stupně poškození optického nervu
- Pacientova životního očekávání
- Rychlosti progresu
- Základní hodnoty IOP před zahájením léčby

Obecně platí, že drastická redukce IOP mezi 30 - 50 % je častěji potřebná spíše až v pokročilém než v počátečním stadiu onemocnění. (Dietlein et al 2009)

Jak už bylo uvedeno, jsou dva přístupy ke snížení IOP (Dietlein et al 2009) :

1. *Snížení produkce nitrooční tekutiny:*

- Beta-blokátory
- Inhibitory karboanhydrázy
- Sympatomimetika/alfa adrenergní agonisté

2. *Zvýšení odtoku nitrooční tekutiny:*

- Parasympatomimetika
- Analoga prostaglandinů
- Sympatomimetika/alfa adrenergní agonisté

Výhody zlepšení odtoku nitrooční tekutiny jsou (Dietlein et al 2009):

- Korekce deficitu odtoku, který je primární příčinou zvýšeného IOP
- Zlepšení ochrany proti kolísání a nebezpečným výkyvům IOP
- Fyziologická produkce oční vody a ochrana jejích normálních funkcí (přívod živin pro čočku a rohovku, odvod metabolitů)

Protože topická léčba je místně specifická, tzn. působí pouze v oku, a má méně systémových vedlejších účinků, je základem počáteční terapie glaukomu. Přistupuje se k ní postupně a individuálně s ohledem na pacientovo stadium onemocnění. Začíná se s monoterapií až do maximální dávky léku, pokud je dobře tolerovaný, a až potom se přidávají další léky jako doprovodná terapie a to buď ve fixní, nebo nefixní kombinaci. Tyto doprovodné léky se volí dle jejich mechanismu účinku a komplexního účinku na snížení IOP. Proto pacient s maximální farmakoterapií může užívat mnoho různých tříd léků k léčbě glaukomu. Kvůli krátkodobému kontaktu s povrchem oka a silnou ochrannou bariérou oka jsou lokálně podávané přípravky více koncentrované. Léky aplikované lokálně do oka rychle prostupují nasolakrimálním kanálkem do nosu, kde jsou absorbovány vysoce prokrvenou mukózou do systémové cirkulace. Nedochozí k first-pass efektu, tudíž putuje účinná látka nejdříve do srdce a potom se dostává do plic. V praxi proto mnoho oftalmologů akceptuje názor, že u topické léčby β -blokátory dochází také k systémové β -blokádě. (Adatia a Damji 2005)

Pro snížení systémové absorpce a prodloužení kontaktu s povrchem oka se pacientům doporučuje stlačit nasolakrimální kanálek prstem nebo jednoduše zavřít oči na 5 minut.

Pokud si musí pacient aplikovat více různých kapek je dobré mezi každým kápnutím 5 minut počkat, aby nedošlo k vymytí těch předchozích. (Adatia a Damji 2005)

Ačkoliv je topická léčba glaukomu všeobecně dobře tolerovaná, vedlejší systémové účinky mohou být závažné a často donutí pacienta navštívit praktického lékaře dříve než očního specialistu. Proto je důležité, aby byl praktický lékař schopen rozpoznat tyto nežádoucí účinky a odeslal pacienta ke specializovanému lékaři. (Adatia a Damji 2005)

Hlavní skupiny léčiv k terapii glaukomu a jejich účinky (Adatia a Damji 2005):

Viz Tab. 4 (str. 52)

- Topická analoga prostaglandinů (anglicky: prostaglandin analoges, PGA)
- Beta-adrenergní blokátory
- Parasympatomimetika (miotika)
- Sympatomimetika
- Inhibitory karboanhydrázy
- Hyperosmolární látky

6.1.1. Topická analoga prostaglandinů

Patří mezi nejúčinnější léky ke snížení IOP. Jejich snižovací účinek se pohybuje nejvíce kolem 33 % a nejméně mezi 15-20 %. (Dietlein et al 2009)

Prostaglandiny jsou v těle přirozeně se vyskytující látky odvozené od kyseliny arachidonové. Skupina látek odvozených od této kyseliny se nazývá eikosanoidy. Mají širokou škálu biologických účinků a jejich přítomnost byla prokázána ve všech buňkách a tkáních. Z kyseliny arachidonové vznikají působením enzymu cyklooxygenázy (COX), která je ve dvou izoformách, COX-1 a COX-2. Rozdíl mezi nimi spočívá v tom, že COX-1 vzniká jako konstituční izoforma je důležitá pro tvorbu fyziologicky potřebných prostanoidů. Naproti tomu COX-2 je indukovatelná forma, jejíž vznik je vyvolán zánětlivými faktory, uvolňujícími se při zánětlivých reakcích. Nejdříve vznikají z arachidonové kyseliny neaktivní cyklické endoperoxidy a ty jsou poté dalšími enzymy přeměněny na prostaglandiny. Dělí se na třídy E, D, F_{2α} a F. Působí prostřednictvím pěti hlavních receptorů DP, FP, IP, TP a EP. (Lincová et al 2002)

K terapii glaukomu se používají syntetická analoga prostaglandinů, tedy látky odvozené od těch přirozených. V České republice jsou schválena tři PGA. Mezi ně patří travoprost a nejčastěji předepisovaný latanoprost, což jsou estery prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) a bimatoprost, což je amid 17-fenyl- $PGF_{2\alpha}$. V Japonsku je navíc schválený i unoproston, analog plicního metabolitu $PGF_{2\alpha}$, který je někdy považován za docosanoid. Nový analog tafluprost, u kterého v současné době probíhá klinický výzkum, je difluoroprostaglandinový derivát $PGF_{2\alpha}$. (Carol et al 2008)

❖ Výhody topicky podávaných analogů prostaglandinů

- snížení tvorby nitrooční tekutiny a zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální cestou, mírně také přes trabekulární síťovinu

-dlouhodobý účinek na snížení IOP (může trvat až 48 hodin) → užívání pouze jednou denně nejlépe večer, protože tehdy je odtok uveosklerální cestou nejvyšší → důležité pro lepší compliance

-velmi krátký systémový poločas a tudíž velmi malý podíl systémových nežádoucích účinků

Po aplikaci jsou PGA rozštěpeny rohovkovými esterázami za vzniku aktivní formy. Latanoprost a travoprost mají téměř stejný účinek na snížení IOP. Bimatoprost, patřící do podtřídy prostanoidů, má účinek podobný latanoprostu a travoprostu. (Dietlein et al 2009)

❖ Mechanismus účinku analogů prostaglandinů

Všechny dostupné léky k terapii glaukomu a oční hypertenze mají přímý účinek na jednu nebo více složek dynamiky nitrooční tekutiny. (Carol et al 2008)

IOP je většinou sníženo (Carol et al 2008):

- Zpomalením tvorby nitrooční tekutiny
- Snížením resistance trabekulární síťoviny proti průtoku nitrooční tekutiny
- Zvýšením odtoku uveosklerálními cestami

- Kombinací všech předchozích mechanismů

PGA, neúčinnější léky schválené pro klinické použití, snižují IOP stimulací odtoku oční vody primárně pomocí uveosklerálních odtokových cest a sekundárně pomocí vlivu na trabekulární síťovinu. (Carol et al 2008)

- Dynamika oční vody

Latanoprost, travoprost a bimatoprost mají podobný vliv na zvýšení odtoku prostřednictvím uveosklerálních cest. Zvýšení odtoku trabekulární síťovinou bylo také zaznamenáno, ale toto zjištění nebylo důsledně prozkoumáno. Naopak vliv unoprostonu na snížení IOP spočívá v působení na trabekulární síťovinu. Tafluprost zvyšuje odtok uveosklerálními cestami u opic a jeho účinek u lidí musí být ještě prozkoumán. Dřívější studie uvedly, že topicky podávané PGA uvolňují endogenní prostaglandiny, které mohou přispět k jejich hypotenzivnímu účinku (Yousufzai et al 1996). Preklinické studie tafluprostu ukázaly, že působil u myši částečně prostřednictvím FP receptoru a tím došlo k uvolnění endogenních prostaglandinů působících přes prostanoidní EP₃ receptor. (Carol et al 2008)

- Odtok trabekulární síťovinou

Trabekulární odtokové cesty (TC) nejsou vždy dilatované jen topickým podáním PGA, ale evidence uvádí, že účinek je skutečný pro jakoukoliv látku z této třídy. Latanoprost, travoprost, bimatoprost a unoproston byly prokázány jako supresanty trabekulárních odtokových cest. (Carol et al 2008)

Jedním z možných důvodů zjevných rozdílných účinků na trabekulární odtokové cesty mezi jednotlivými PGA je metoda měření. K hodnocení se využívá dvou neinvazivních metod, tonografie a fluorofotometrie, a dvou invazivních metod, dvoustupňové konstantní tlakové perfúze a hromadění izotopů. Všechny metody měří schopnost trabekulárních odtokových cest. Samozřejmě existují určité matoucí faktory jako je oční rigidita (míra oční tuhosti), schopnost toku oční vody ze zadní do přední komory vyvolané zvýšením IOP a činností uveosklerálních odtokových cest. Všechny techniky měření předpokládají, že uveosklerální odtokové cesty jsou malé a mírně ovlivněné

samotným měřením. Tento předpoklad je založen na studiích s opicemi, které uvedly, že tyto cesty jsou relativně nezávislé na tlaku (Toris a Pederson 1985, Bill 1967). Nicméně když byly provedeny experimentální manipulace ke zvýšení odtoku prostřednictvím uveosklerálních cest, mohly být výsledky interpretovány i jako zvýšení odtoku trabekulárními cestami. Tyto metody nemusí tedy odhalit změny trabekulárních cest, pokud jsou zastíněné silným účinkem na uveosklerální cesty. (Carol et al 2008)

Délka léčby by mohla být dalším faktorem ovlivňující rozdílné účinky PGA. Okamžitý účinek na IOP, který nastane po samotné dávce PGA může být zprostředkován buněčnými mechanismy odlišnými od těch, které nastávají po opakovaném podání. Proto by měla být porovnána všechna zjištění z podávání více dávek každého PGA před uzavřením tématu s tím, že jeden z analogů působí jiným mechanismem než ostatní. (Carol et al 2008)

- Uveosklerální odtokové cesty

Zvýšení odtoku bylo prokázáno u pacientů s oční normotenzí nebo hypertenzí léčených bimatoprostem a latanoprostem. Travoprost zvyšoval odtok uveosklerálními cestami u pokusných opic a okrajově tak působí i u lidí. Unoproston, nejslabší ze všech čtyř předepisovaných PGA, je jediný, který tyto cesty u lidí neovlivňuje navzdory 5 dennímu podávání dvakrát denně. (Carol et al 2008)

Kombinace topických kapek agonistů FP receptorů zvyšovaly odtok uveosklerálními cestami. Je ale nutné objasnit, zda u vícenásobných dávek přetrvává tento účinek i po opakovaném podání. (Carol et al 2008)

- Vodní tok

Většina studií zabývající se tokem nitrooční tekutiny zjistila, že PGA tvoří jen malé zvýšení (10-15 %), které může i nemusí být statisticky významné a není ani klinicky významné. Významné zvýšení toku nitrooční tekutiny bylo zjištěno v noci u zdravých mladých Japonských dobrovolníků léčených latanoprostem a v průběhu dne a noci u zdravých převážně bílých dobrovolníků léčených bimatoprostem (Brubaker et al 2001, Mishima et al 1997). Tento účinek sice nepřispívá ke snížení IOP, ale zvýšení

vodního toku je považováno za pozitivní vedlejší účinek topicky podávaných PGA, protože nitrooční tekutina přináší esenciální živiny a odnáší odpadní látky, které jsou zásadní pro udržení zdravých tkání přední komory. (Carol et al 2008)

- Episklerální venózní tlak

Tři studie neprokázaly žádný rozdíl v episklerálním venózním tlaku u pacientů s oční hypertenzí léčených jeden týden latanoprostem, travoprostem a unoprostonem (Tagaki et al 2004, Toris a Pederson 1985, Toris et al 2004, Toris et al 2007). Měření je těžké provést s přesností a shodností. Jelikož žádná studie nenašla náznak, který by předpokládal změny, lze konstatovat, že účinek PGA na episklerální venózní tlak je minimální (Carol et al 2008)

❖ Lokální nežádoucí účinky spojené s terapií prostaglandiny

Představení PGA v polovině roku 1999 bylo vítáno s velkým nadšením nejen pro vysokou účinnost ve snížení nitroočního tlaku, ale také kvůli nízkému výskytu nežádoucích vedlejších účinků. V první desítce klinických experimentů byly otevřeny další studie pro zjištění vedlejších účinků, které byly hlavním tématem dalšího přezkoušení. (Albert et al 2008)

Vedlejší účinky topického podávání PGA jako je překrvení, změny řas, vyvolané ztmavení duhovky a pigmentace kůže kolem očí, jsou evidovány jako kosmetické změny s žádnými vážnými očními nebo systémovými následky. Cysty na duhovce, cystoidní makulární edém, přední uveitida a reaktivace keratitidy vyvolané virem Herpes simplex jsou méně časté, ale zato závažnější a ohrožující. (Albert et al 2008)

Protože latanoprost byl první komerčně dostupný PGA, který byl předmětem studií a jeho uvedení na trh bylo přibližně o 5 let dříve než u ostatních analogů, byla velká většina všech studií zaměřena právě na vedlejší účinky tohoto léku. Kromě jeho malého vlivu na překrvení spojivky neexistuje žádná silnější evidence, že se současně používané PGA značně liší v jednotlivých vedlejších účincích. (Albert et al 2008)

- Překrvení spojivky

Prostaglandiny jsou skupinou autakoidů, z nichž mají někteří zástupci velký vliv na vaskulární systém, zahrnující vazodilataci, vazokonstrikci nebo zvyšující se vaskulární permeabilitu. Vliv na cévy spojivky byl pečlivě studován během vývoje PGA jako antiglaukomatik k lokální aplikaci. V první studii zaměřené na lidské oko v roce 1985 bylo zjištěno, že trometaminová sůl prostaglandinu $F_{2\alpha}$ vyvolala značné překrvení spojivky (Giuffre 1985). Trometaminová sůl měla malou lipidovou solubilitu a tudíž velkou dávku (200 mikrogramů) pro penetraci do oka. Proto byla snaha o zvýšení solubility. Provedlo se několik chemických modifikací, ale žádné neměly velký přínos až do doby, kdy byl představen fenyl substituovaný PGA, jehož experimentální název byl PhXA₃₄ a později byl přejmenován na latanoprost. Hlavní příčinou zvýšení účinku na IOP a snížení nežádoucích účinků je, že fenyl substituovaný analog je více selektivní na FP receptor než ostatní. Většina přirozeně se vyskytujících prostaglandinů má určitou afinitu k více než jednomu receptoru. Např. $PGF_{2\alpha}$ má afinitu k EP_2 receptoru, který zprostředkovává vasodilataci, zatímco latanoprost má k tomuto receptoru afinitu asi 100 krát menší. Má ale větší afinitu k FP receptoru. (Albert et al 2008)

In vivo je hlavním účinkem $PGF_{2\alpha}$ na spojivku a přední sklěru vasodilatace, jejíž mechanismus vzniku je komplexní. Studie na králících prokázaly, že velký vliv na překrvení je způsoben uvolněním oxidu dusnatého a působením na nervové senzory. Dále byla také demonstrována mírná relaxace žil zprostředkovaná FP receptorem a dalšími mediátory jako např. kalcitoninu příbuzným peptidem a substancí P. Z toho plyne, že FP receptor hraje jen malou a nevýznamnou roli při vzniku překrvení spojivky pozorovaného u přirozeně působících prostaglandinů. Protože latanoprost je vysoce selektivní FP agonista a protože nemá žádný vliv na nervové senzory a další mediátory, má jen velmi malý vliv na cévy spojivky a přední sklěry v porovnání s přirozeným $PGF_{2\alpha}$. Podobný mechanismus vzniku překrvení mají i ostatní topicky používaná analoga. (Albert et al 2008)

Kliničtí farmakologové provedli srovnání se standardními fotografiemi se 4 úrovněmi překrvení. Bylo možné rozlišit stupeň pozorovaného překrvení mezi dvěma fotografiemi, tak se získala stupnice, kde 0=žádná hyperemie, 1=mírná, 2=střední, 3=závažná hyperemie. Ve třetí fázi klinického zkoušení nikdy nepřekročila průměrná hodnota překrvení úroveň „mírné hyperemie“ (Watson a Stjernschantz 1996).

Hyperemie je méně často vyvolaná latanoprostem než ostatními PGA. (Albert et al 2008)

V prospektivní, randomizované, zaslepené, „crossover“ studii Konstans et al 2007 se 40 subjekty bylo zjištěno, že travoprost i latanoprost jsou ekvivalentní z hlediska účinku na IOP. Travoprost může mít ale větší účinek v pozdějších odpoledních hodinách než latanoprost. Na druhou stranu je ale hyperemie vyvolaná travoprostem 2krát častěji. Nakonec bylo zjištěno, že i bimatoprost má větší výskyt hyperemie. (Albert et al 2008)

- Změny řas

Tmavší a delší řasy jsou zajímavým a dobře dokumentovaným vedlejším účinkem spojeným s užíváním PGA. Jedna z prvních zpráv byla vydána v roce 1997, Johnstone et al 1997, a uveřejnila různé změny řas včetně jejich počtu, hustoty, délky, zakřivení a stupně pigmentace v sériích se 43 unilaterálně léčenými pacienty. Změny řas byly také později zveřejněny pro všechny PGA. Přestože nejčastěji se objevovalo tmavé zabarvení, v některých případech došlo k opačnému jevu, tedy k zesvětlení. Změna barvy ze 45 % až 75 % je běžným vedlejším účinkem u pacientů léčených déle než 6 až 12 měsíců. Nicméně množství změn je zpravidla nízké. Johnstone et al 1997 publikovali vzrůst délky řas průměrně kolem 19 % s žádným rozdílem mezi dětmi a dospělými. Tudíž vliv na změnu řas nemusí být ve většině případů evidentní. (Albert et al 2008)

V některých případech ale mohou být změny i problematické. Může dojít ke zřetelnému prodloužení řas tak, že se dotýkají dioptrických brýlí, nebo ke komplikaci lokální aplikace očních kapek, kdy dlouhé řasy brání kapce dosáhnout rohovkový vak. Ojedinele došlo i k růstu špatným směrem, který měl za následek ptosu (spadlá víčka) nebo trichiasu (nepravidelný růst a postavení řas) a vyžadoval okamžitý zásah. (Albert et al 2008)

- Vliv na růst vlasů

PGA nejspíš zasahují do patologických procesů ztráty vlasů. Už dlouho se ví, že systémové nebo topické podávání PGA má ochranný účinek proti alopecii vyvolané radioterapií nebo chemoterapií. Pokusy na opicích a myších ukázaly, že PGA stimulují

růst vlasů a chlupů. I tak se může tento vedlejší účinek, který byl oftalmology a některými pacienty popsán se smíšenými pocity jako nepohodlí, změnit a poskytovat úlevu pro kompletně rozdílnou skupinu pacientů. Výsledkem tohoto vedlejšího účinku topické aplikace analogů může být obnova zájmu mezi dermatology o účinky PGA na růst vlasů. (Albert et al 2008)

- Vyvolané ztmavení duhovky

Je běžný vedlejší účinek topické léčby PGA, který je spojený pravděpodobně se všemi PGA používanými k léčbě glaukomu. Hlavně s těmi, které jsou odvozené od $\text{PGF}_2\alpha$. U ostatních se objevuje v nepatrně menším rozsahu. (Albert et al 2008)

Rizikovou skupinou jsou pacienti s oříškově hnědými duhovkami, které jsou spíše smíšeně barevné, to znamená duhovky s hnědými skvrnami na modrém, šedém, zeleném nebo žlutém podkladu. Homogenní zelené a hnědé duhovky jsou v menším nebezpečí a homogenní šedé a modré mají relativně nízké riziko. Změna barvy očí je důležitým aspektem diskuze mezi doktory a pacienty před schválením terapie PGA. (Albert et al 2008)

Mezi rizikové faktory patří i délka trvání léčby a nejčastěji se ztmavení objevuje po 8 měsících od počátku topického podávání latanoprostu a to u 74 % pacientů. Po dvou letech léčby latanoprostem, bylo ve větším nebezpečí přes 90 % pacientů. Po třetím roce podávání PGA se už riziko nezvyšuje. Vliv pohlaví nebo užívání jiných antiglaukomatik nebyl statisticky významný. (Albert et al 2008)

Věk může být dalším rizikovým faktorem. V jednom vyšetření bylo třikrát více pacientů nad 75 let postiženo změnou pigmentace duhovek než pacientů mladších 60 let v průběhu stejné délky léčby. V současné době není známý žádný vztah mezi hladinou snížení nitroočního tlaku a možností vyvolání ztmavení duhovky. (Albert et al 2008)

Protichůdné výsledky s ohledem na ztmavení duhovky přišly z klinických výzkumů japonských doktorů s latanoprostem. Kromě skutečnosti, že jejich pacienti měli převážně hnědé oči, které by byly v severní Evropě a v USA považovány za relativně nízkou rizikovou skupinu, doktoři našli extrémně vysokou incidenci ztmavení duhovky. (Albert et al 2008)

Chiba et al 2003 v jedné japonské komparativní studii, které se zúčastnilo 48 pacientů, porovnávali latanoprost s unoprostonem. V první skupině léčené latanoprostem bylo 25 pacientů, ve druhé 23 pacientů. V průběhu 30 měsíců a více bylo postiženo 15 z 25 (60 %) pacientů léčených latanoprostem a 7 z 23 (30,4 %) pacientů léčených unoprostonem. (Chiba et al 2003)

Subjektivní stupňování a měření barvy oka je složité a často kompromisem různých chyb a nesrovnalostí. Nedostatek jednotnosti vědeckých metod používaných v různých studiích pravděpodobně do určitého rozsahu vysvětluje protichůdné a neslučitelné výsledky, které byly uvedeny. Např. jednotně hnědé oči se jeví jako méně potenciálně ohrožené, ale pouze u bílých jedinců, nikoli u Japonců a pravděpodobně ani u obyvatel jižní Asie. (Albert et al 2008)

Důležitou otázkou je, zdali je vyvolané ztmavení duhovky jen jednoduchou kosmetickou záležitostí, nebo ukazatelem více závažného patologického procesu na buněčné úrovni ve tkáních duhovky. (Albert et al 2008)

Existují tři možnosti rozvoje tohoto vedlejšího účinku. Jednou je vzrůst počtu melanocytů ve stromatu duhovky (podpurná vazivová tkáň). Druhou je zvýšená melanogeneze, což by mohl být důvod pro znepokojení. Další, tedy třetí, možnost zahrnuje migraci melanocytů ze stromatu a zesílení přední části okraje bez přírůstkem množství melaninu nebo melanocytů, tzn. pouze s redistribucí buněk. (Albert et al 2008)

Z experimentu na tkáňových kulturách se nezjistilo, že by latanoprost a ostatní PGA měly vliv na dělení a replikaci stromálních melanocytů duhovky a došlo tak k vzrůstu jejich počtu. (Albert et al 2008)

Je nejpravděpodobnější, že ke ztmavení duhovky dochází v důsledku vzrůstu obsahu melaninu melanogenezí uvnitř cytoplazmy melanocytů, což je shodné s tím, co již víme o průběhu pigmentace duhovky. Melanocyty si udržují určitou melanogenní aktivitu až do dospělosti a u PGA byla prokázána stimulace melanogeneze a to jak přímo tak i nepřímo, pravděpodobně prostřednictvím FP receptorové aktivity. Pokud je akumulace melaninu uvnitř buněk nadměrná, může dojít k uvolnění granulí melaninu z melanocytů a k zánětlivé reakci ve stromatu duhovky. Volný melanin může mít negativní vliv na oční poškození a stejně tak je dokumentována přítomnost přední uveitidy vyvolané

melaninem. Pokud granule melaninu vstoupí do přední komory, může být následně pigmentem sekundárně vyvolán glaukom. (Albert et al 2008)

Elektronická mikroskopie umožňující zaslepené vyšetření melaninových granulí duhovky ve stromatálních melanocytech ukázala spíše jejich mírné zvětšení než jejich větší počet, čímž se zvyšuje obsazení cytoplazmy melanocytů melaninem. Data neukázala žádný vzájemný vztah mezi velikostí granulí a délkou léčby. Dokonce i v nejvíce pigmentovaných duhovkách s vyvolaným ztmavením dosáhlo obsazení melaninem jen 25 % cytoplazmy, zatímco epiteliální buňky duhovky obsazují cytoplazmu z 50 %. Extracelulární melanin byl nalezen ve stromatu, ale nebyl specifický pro vyvolání ztmavení. Nebyly žádné náznaky zánětu tkání a zdálo se, že melanin byl uvolněn buď v průběhu operace, nebo pozdějším tkáňovým procesem a nebyl součástí žádného patologického procesu. (Albert et al 2008)

Všechny analýzy zabývající se vyvolaným ztmavením byly limitovány relativně malým počtem vzorků tkání. Pro efektivní bezpečnostní stanovení je potřebné histopatologické vyšetření většího počtu pacientů léčených PGA. Kromě rozdílů a kontraindikací ve výsledcích mezi různými studiemi a rozdílnými skupinami se zdá být celkově jednotný názor histopatologů, v souladu s tkáňovou kulturou a preklinickým zkoušením na zvířatech, že vyvolané ztmavení duhovky je v podstatě proces melanogeneze vyvolaný PGA. (Albert et al 2008)

Důležitost etnických rozdílů v pigmentaci duhovky může být relevantní a může být předmětem dalších studií. Neexistuje zásadní evidence, že by terapie PGA vedla k prekanceróznímu stadiu, zánětu duhovky nebo sekundárnímu glaukomu. (Albert et al 2008)

- Cysty na duhovce

Je to vzácný případ, který může i nemusí mít přímé spojení s terapií PGA. Výskyt u léčby latanoprostem byl předpokládán v kazuistice Krohn and Hove 1999, která byla následována dalšími zprávami týkající se latanoprostu jako možného důsledku formování pigmentovaných epiteliálních cyst. V každém případě došlo ke snížení velikosti cyst po ukončení léčby latanoprostem s kompletním navrácením po několika

měsících. Následovně nebyla zjištěna žádná přítomnost reformace cyst. (Albert et al 2008)

Krohn a Hove 1999 navrhovali, že spojitost mezi cysty a terapií PGA může souviset s vyvolaným zvýšeným uveosklerálním odtokem, tedy mechanismem, kterým snižují PGA nitrooční tlak. Jedním z dalších mechanismů formování cyst je zánět a buněčná proliferace, ale pravděpodobně ne působením prostaglandinů, protože u nich nebyl žádný záznam zánětu duhovky. Zrovna tak jsou autoři skeptičtí co se týče uveosklerálního mechanismu formování cyst při terapii PGA, které je založené na anatomickém a funkčním podkladě. Jestli toto je opravdu vedlejší účinek vyvolaný latanoprostem, je prakticky nemožné, aby byl omezen výhradně jen na tento prostaglandin, ačkoliv nejsou žádné informace o tvorbě cyst v důsledku léčby ostatními PGA. (Albert et al 2008)

- Periokulární pigmentace kůže

Ztmavení kůže očních víček nebo jiných oblastí kolem očí byl popsán jako občasný vedlejší účinek spojený s topickou aplikací PGA, ačkoliv vztah mezi příčinou a důsledkem je pro některé autory otázkou, protože evidence závisí převážně na kazuistikách. V současné době není znám žádný spolehlivý náznak incidence pigmentace kůže ve spojení s PGA. Herndon et al 2003 uvedli, že v průběhu roku 1999 bylo zaznamenáno přibližně 40 případů spojených s léčbou latanoprostem. Tento počet je poměrně malý vzhledem k podstatě systému záznamů, času potřebného pro zřetelnou pigmentaci a vzrůstající varování vedlejších účinků lékaři. (Albert et al 2008)

V komparativní studii Parrish et al 2003 byla zaznamenána incidence získané pigmentace kůže u latanoprostu kolem 1,5 % a u bimatoprostu a travoprostu 2,9 %. Studie byla ale limitovaná krátkým trváním (12 týdnů) a malým počtem pacientů (10), u kterých došlo ke změnám pigmentace. (Albert et al 2008)

Pigmentace spojená s prostaglandiny je nejvíce zřetelná na kůži očních víček a může se stát zjevnou během pár měsíců. Jsou však také záznamy, kdy se tento vedlejší účinek objevil až tři roky po začátku léčby PGA. Na rozdíl od ztmavení duhovky, což je trvalá změna, ztmavení kůže vymizí několik měsíců po ukončení léčby. Studie Doshi et al 2006 klinického průběhu změny pigmentace vyvolané bimatoprostem ukázala,

že 33 z 37 pacientů mělo kompletní rozlišení hyperpigmentace nejčastěji mezi třemi a dvanácti měsíci po ukončení podávání PGA. (Albert et al 2008)

Mechanismus, díky němuž se objevuje pigmentace kůže, je nejaderný. Protože je znám efekt PGA na melanogenezi a proliferaci melanocytů, musí být zvažovány oba mechanismy. (Albert et al 2008)

Ve studii Kapur et al 2005 byly testovány dva vzorky očních víček od dvou pacientů léčených bimatoprostem (jeden s mírnou a druhý se silnou hyperpigmentací) světlem a pomocí elektronového mikroskopu. Kvantitativní analýza ukázala absenci zánětu a vzrůstu počtu dermálních melanocytů. Prokázala ale velké zvýšení počtu melaninových granulí v každém melanocytu v porovnání s kontrolní skupinou, což bylo pozorováno i v kožní epidermis. Stejně výsledky přinesla analýza vzorků pacientů léčených latanoprostem. (Albert et al 2008)

Ukazuje se určitá podobnost mezi periokulárním ztmavením kůže a vyvolaným ztmavením duhovky. Oba případy zahrnují melanogenezi bez zřetelné proliferace melanocytů nebo zánětu. (Albert et al 2008)

Je možné, že PGA stimuluje prostaglandinové receptory jako třeba FP receptor a zahajují tak melanogenezi a tím i ztmavení. Značný rozdíl je, že proces periokulárního ztmavení zahrnuje produkci více nových melaninových granulí, zatímco u vyvolaného ztmavení duhovky je dominantním faktorem zvětšení velikosti těchto granulí. Tento rozpor může být vysvětlen nadměrným přirozeným melaninovým obratem v kůži v porovnání k sotva detekovatelné melanogenezi v duhovce. (Albert et al 2008)

Další rozdíl mezi kožním a duhovkovým ztmavením je, že první případ je reverzibilní, zatímco druhý není. Stromální melanocyty duhovky obvykle neuvolňují jejich melanin, kromě závažných patologických okolností, kdy melanin putuje do vnitřních tkání duhovky. Dermální melanocyty kůže naopak uvolňují melaninové granule do bazálního epitelu. Jakmile se melanogeneze kožních melanocytů zastaví, mohou pokračovat v uvolňování dospělých melaninových granulí do epidermis a po určité době pigment zmizí se znovuobnovením původního stavu. Studie Wand et al 2001 navrhla, že proces navrácení a odlupování potřebuje alespoň 7 týdnů k objevení původního a normálního zabarvení. (Albert et al 2008)

Periokulární hyperpigmentace byla popsána jako benigní a spíše jako kosmetická záležitost. Přesto byli někteří pacienti s jejich vzhledem nespokojení. Musí se tak počítat s možností přerušení terapie ze strany pacienta, jelikož tyto vedlejší účinky mohou být náhlé a pro pacienta nežádoucí. (Albert et al 2008)

- Cystoidní makulární edém

Poprvé byl rozpoznán Irvinem v roce 1953 (Irvine 1953) jako vitreální a skvrnitá abnormalita doprovázející intrakapsulární šedý zákal. Gass a Norton 1966 popsali typický plánovitý vzor skvrnitého pronikání při fluoresceinové angiografii a tento stav se stal známý jako Irvinův-Gassův syndrom. Angiografický nález může být pozitivní i přesto, že pacient nemá zrakové potíže, nebo došlo pouze ke ztrátě zrakové jasnosti. (Albert et al 2008)

Incidence je vyšší u očí s rupturou zadního pouzdra a obzvláště se ztrátou sklivce, dále u pacientů s chronickou topickou léčbou, u diabetiků a může se objevit po každém snížení nitroočního tlaku a to i po laserové kapsulotomii (řez váčkem). (Albert et al 2008)

Ve všech těchto případech se předpokládá, že patofyziologickým mechanismem je zánět předního segmentu s uvolněním endogenních zánětlivých mediátorů, včetně PGA. Tuto teorii podporuje i pozorování, že po operaci kataraktu došlo ke zvýšení hladiny přirozených prostaglandinů. Nesteroidní antiflogistika, která jejich produkci inhibují tím, že blokují cyklooxygenázu, byla velmi účinná. Kolker a Becker 1968 vymezili velkou skupinu pacientů s glaukomem se stejným fluoresceinovým angiografickým nálezem jako u Irvinova-Gassova syndromu, kteří byli bez oční čočky a dostávali topicky epinefrin. Nazvali tyto podmínky jako „epinefrinová makulopatie“ a uvedli, že většina případů je rozpoznatelná mezi prvním a druhým měsícem po zahájení léčby epinefrinem. Také zjistili, že topicky podaný indometacin předchází epinefrinem vyvolanému zánětu. Tyto nálezy předpokládaly, že epinefrinem uvolněné zánětlivé mediátory mají vyšší přístup k makule u oka bez čočky, které tak ztratilo protektivní bariéru čočky. (Albert et al 2008)

S touto historií CME (cystoidní makulární edém) spojenou s intraokulární operací, topickou léčbou epinefrinem a významem endogenních prostaglandinů mohou být

u všech případů pacientů s topickou aplikací PGA očekávány podobné vedlejší účinky. Schumer et al 2000 neprokázali v první a druhé fázi klinické studie s latanoprostem žádné případy CME a ve třetí fázi byla incidence pod 1%. Důvodem je nízká koncentrace latanoprostu v zadním segmentu oka. (Albert et al 2008)

V retrospektivní studii Warwar et al 1998 se 136 očima 94 pacientů léčených latanoprostem byl CME dokumentován u dvou očí (1,2%), z nichž u jednoho pacienta došlo k prasknutí předního pouzdra v průběhu operace šedého zákalu a čočky přední komory a u druhého pacienta byla odstraněna čočka s intaktním zadním pouzdrím, ale s uveitidou starší než jeden měsíc před zahájením léčby latanoprostem. (Albert et al 2008)

Studie Furuichi et al 2001 používající oční koherentní tomografii u 68 očí 38 pacientů s glaukomem, ale bez rizikových faktorů (chirurgický či laserový zákrok, uveitida) dostávajících latanoprost, zjišťovala IOP a zrakovou ostrost. Provedla oftalmoskopii a fotografie fundu. Studie neodhalila žádné změny tloušťky sítnice. Z toho se zdá, že riziko CME je extrémně nízké až téměř žádné u nerizikových jedinců. Dokonce i u rizikových skupin je incidence relativně nízká. CME je reverzibilní s časným přerušením terapie. Jeho rozvoji se může předcházet podáváním nesteroidních antiflogistik, jako je například diklofenak, se současným podáváním PGA bez ztráty efektu na nitrooční tlak. (Albert et al 2008)

Na základě těchto klinických zkušeností bylo doporučeno, aby nebyly PGA první volbou u pacientů s vysokým rizikem CME. I u těchto pacientů ale není důvod pro jejich absolutní kontraindikaci. Je však vhodné, aby byl jejich zrak denně kontrolován a byla ihned zaznamenána jakákoliv změna. Také není nutné, aby všem těmto pacientům byla podávána nesteroidní antiflogistika jako profylaktická léčba. (Albert et al 2008)

- Přední uveitida

V retrospektivní studii Warwar et al 1998 se 163 očima 94 pacientů léčených latanoprostem došlo u osmi očí šesti pacientů k rozvoji přední uveitidy. Žádný z těchto pacientů neměl v předchozí době zánět duhovky nebo jakékoliv jiné faktory spojené s uveitidou. Přední uveitida byla rozpoznána u všech pacientů, kteří přerušili léčbu

latanoprostem. V jiné zprávě Fechtner et al 1998 měli čtyři pacienti s komplikovaným glaukomem s otevřeným úhlem přední uveitidu spojenou s používáním latanoprostu. Tato uveitida byla u třech z nich unilaterální a objevila se pouze v oku, které bylo léčené latanoprostem. U čtvrtého pacienta byla bilaterální a to z toho důvodu, že tento pacient aplikoval latanoprost do obou očí. Pacienti však v minulosti prodělali zánět nebo operaci. Uveitida se zlepšila po skončení léčby latanoprostem (s nebo bez steroidní léčby), který se začal opět podávat všem nemocným. (Albert et al 2008)

Z výše uvedeného vyplývá, že uveitida je vzácný, ale přesto potenciální vedlejší účinek terapie PGA. Někteří pacienti mají určité rizikové faktory v anamnéze jejich medikace, které mohou být predisponujícím faktorem. Může se stát, že někteří jedinci mají neobvykle citlivé prostaglandinové receptory s vyšším uvolňováním arachidonové kyseliny a zvýšenou produkcí zánětlivých eikosanoidů. Kromě rizikových faktorů pacientovy anamnézy není v současné době žádný jiný možný způsob identifikace predisponovaných pacientů a lékaři si musí být vědomi důležitosti upozornění možného nežádoucího účinku. (Albert et al 2008)

- Reaktivace keratitidy vyvolané virem Herpes simplex

Wand et al 1999 zaznamenal 3 případy, kdy u pacientů na počátku terapie latanoprostem došlo k reaktivaci keratitidy vyvolané virem Herpes simplex (HSK). Dva z těchto pacientů už prodělali primární HSK a u třetího došlo k rozvoji keratitidy v průběhu osmi dnů od začátku léčby latanoprostem. U jednoho pacienta příznaky odezněly po přerušení léčby, ale znovu se objevily při pokračování podávání léků. U jiného pacienta nemohla být keratitida eradikována pouhým podáváním antivirotik dokud nebyl vysazen latanoprost. U třetího pacienta, bez anamnézy primární HSK, příznaky odezněly po přerušení léčby latanoprostem a zahájením podávání antivirových látek. Pacienti zůstali pod kontrolou, i když byla terapie znovu obnovena s profylaktickou antivirovou terapií. Bohužel došlo k recidivě po přerušení podávání antivirotik. (Albert et al 2008)

Při pokusu lépe porozumět spojitosti mezi HSK a topickým podáváním prostaglandinů ve studii Beam et al 2004 byly shromažďovány údaje o průběhu poškození u 93 869 pacientů s glaukomem mezi lety 1996 až 2002 a bylo odhaleno 411 pacientů s oční

infekcí virem Herpes Simplex. Incidence byla jako u průměrné populace a nesouvisela s žádnou antiglaukomovou terapií. Zdá se tedy, že riziko aktivace oční herpes simplex infekce v počátku léčby PGA je velmi nízké. Přesto je důležitý rozhovor s pacientem s cílem získat informace o anamnéze nemocí a tím i HSK a to před každým zahájením léčby antiglaukomatiky. Tím je možné terapii vhodně upravit, popřípadě nahradit. (Albert et al 2008)

6.1.2. β -adrenergní blokátory

Topicky podávané β -blokátory se klinicky používají už dvacet let. Průměrné snížení IOP je mezi 20 až 25 %. Jsou cenově dostupné, mají málo kontraindikací a do uvedení PGA na trh byly téměř univerzálně používány jako počáteční terapie COAG. Dnes jsou spíše léky druhé volby. Nejčastěji se podávají v kombinaci s PGA a to ráno, takže mohou vyvinout silnější účinek na produkci nitrooční tekutiny, která je největší právě v ranních hodinách. Jako doprovodná terapie se podávají jednou denně a jejich účinek se projevuje po 24 hodinách od podání dávky. (Dietlein et al 2009, Watson et al 2001)

❖ Mechanismus účinku

β -blokátory působí jako kompetitivní inhibitory vazby katecholaminů na β adrenoreceptory v epitelu CB. K snížení produkce nitrooční tekutiny dochází interferencí s transportem iontů a bloádou chloridového kanálu v epitelu CB. Komerčně dostupné β -blokátory mají rozdílný režim působení. (Watson et al 2001)

Neselektivní β -blokátory jako je timolol, levobunolol nebo metipranolol působí jak na β_1 tak i na β_2 adrenoreceptory. β_2 receptory byly nalezeny v retinálních (sítňicových) arteriích a vlnách. Jejich blokáda vyvolá vazokonstrikci a tím dochází ke snížení tvorby nitrooční tekutiny a její distribuce do přilehlých tkání. Prodloužení blokády by mohlo vést k poškození těchto tkání a ztrátě jejich funkce. Nijak výrazně neovlivňují akomodaci a velikost zornice, čímž se liší od parasymptomimetik. V případě absorpce nasolakrimálním kanálkem do systémové cirkulace dojde k jejich působení na β_1 receptory v srdci a β_2 receptory v bronchiální stěně, což vede k celé řadě nežádoucích účinků. (Watson et al 2001)

- Vliv na kardiovaskulární systém - hypotenze a kolísání krevního tlaku, bradykardie, srdeční insuficience, poruchy vedení vzruchu (atrioventrikulární blokáda), synkopa a zhoršení SS (srdeční selhání). (Watson et al 2001)
- Kontrakce hladké svaloviny bronchů - bronchospazmy, dušnost až astmatický záchvat, který je častější u pacientů s asthma bronchiale nebo CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc). (Watson et al 2001)

Naproti tomu β_1 selektivní blokátory bez ISA (anglicky: intrinsic sympathomimetic activity, vnitřní sympatomimetická aktivita) jako je betaxolol mají sice menší účinek na snížení IOP, ale na rozdíl od neselektivních β -blokátorů mají méně nežádoucích účinků. Při systémové absorpci může dojít k blokáde β_1 receptorů a tím k nežádoucímu vlivu na kardiovaskulární systém. Nedochozí však ke kontrakci hladké svaloviny bronchů. (Watson et al 2001)

Neselektivní β -blokátory s ISA, mezi které patří carteolol, mají také menší množství nežádoucích účinků. Důvodem je jen částečná β -blokáda. Díky své vnitřní sympatomimetické aktivitě by měly snížit možnost bronchospasmů a tepovou frekvenci. Stejně tak by měly mít prospěšný vliv na perfúzi optického nervu. (Watson et al 2001)

❖ Lokální nežádoucí účinky spojené s terapií β -blokátory

Užívání topických β -blokátorů může být doprovázeno různými očními nežádoucími účinky. Některé z nich, jako je např. zánět víčka a spojivky, zánět spojivky nebo tečkovaná keratitida, mohou vést k přerušování léčby nezávisle na dávce nebo na druhu podávaného β -blokátoru. Ostatní nežádoucí účinky, zahrnující jizvicí pemfigoid, keratinizaci spojivky, zastřené vidění a přední uveitidu, byly objeveny jen díky kazuistikám v lékařské literatuře. (van Beek et al 2000)

Uveitida byla prokázána ve spojení s užíváním timololu, betaxololu a hlavně metipranololu. Studie Akingbehin a Villada 1991 ve Velké Británii uvedla největší incidenci přední granulomatózní uveitidy u pacientů s glaukomem léčených metipranololem, a to 6 případů/1000 pacientů za rok. Z 56 příhod bylo 54 spojených s podáváním metipranololu 0,6% a zbylé dvě příhody souvisely s metipranololem 0,3%. Patogeneze tohoto nežádoucího účinku nebyla objasněna. (van Beek et al 2000)

Další dvě studie, v Německu Kessler et al 1993 a v USA Beck et al 1996, zaznamenaly mnohem menší incidenci. Beck et al 1996 srovnávali 1928 pacientů užívajících

metipranolol 0,3% a 3903 pacientů užívajících další β -blokátory. Případy uveitidy se zjišťovaly podle záznamů preskripce lokálních kortikosteroidů podávaných k její léčbě. Výsledkem bylo 1,87 případů/1000 pacientů za rok u metipranololu a 1,38 případů/1000 pacientů za rok u ostatních β -blokátorů. (Beck et al 1996)

Kromě přední uveitidy není dostupné žádné schéma incidence nežádoucích vedlejších účinků pro celkovou populaci pacientů s COAG. Proto van Beek et al 2000 provedli v Nizozemsku observační, celonárodní studii, která ukázala, že nežádoucí účinek může být očekáván u 1,5 případů/1000 pacientů za rok pro celkový počet pacientů užívající β -blokátory. Incidence spočítaná pro jednotlivé β -blokátory byla různorodá, od 0,82 u betaxololu po 5,24 případů u bufenololu/1000 pacientů za rok, ale tyto rozdíly nebyly statisticky významné. (van Beek et al 2000)

V průběhu studie se získaly informace o 34 pacientech, z toho 12 mužů a 22 žen. Průměrný věk byl 71,3 let. Pacienti, u kterých se objevily nežádoucí účinky, užívali topické β -blokátory v průměru 14 měsíců (rozsah užívání byl od 1 měsíce po 144 měsíců). U 28 pacientů došlo ke klinickému zlepšení po nahrazení nebo přerušení léčby. Pro zbylých šest případů nebylo dostupné žádné další sledování. (van Beek et al 2000)

Nebyly zaznamenány žádné případy uveitidy. Nejčastěji byla postižena oční víčka a to u 15 pacientů. U nich se obvykle objevila dermatitida nebo zánět víčka. U 8 pacientů byla, kromě očních víček, postižena také spojivka. Nejčastěji došlo k rozvoji zánětu očních víček a spojivky nebo dermatitidy v kombinaci se zánětem spojivky nebo překrvením spojivky. U 7 pacientů byla zasažena jen spojivka buď zánětem, nebo došlo k jejímu překrvení. Zbylí 4 pacienti s napadením rohovky prodělali tečkovanou keratitidu. (van Beek et al 2000)

Tab. 2 Podíl lokálních nežádoucích účinků při aplikaci β -blokátorů (van Beek et al 2000)

44%	dermatitida, zánět víček
23%	dermatitida, zánět víček a spojivky, překrvení spojivky
21%	zánět spojivky, překrvení spojivky
12%	tečkovaná keratitida (zánět rohovky)

Analýza náhrady topických β -blokátorů ukázala, že z 12 pacientů, u kterých došlo k náhradě timololu, jich 8 dostalo přípravek timololu bez konzervačních látek. U 5 pacientů byl nahrazen levobunolol, u 4 betaxolol a metipranolol a u 3 carteolol. Všechny byly nahrazeny za přípravky bez konzervačních látek. Přesto se u 5 pacientů objevily nežádoucí účinky, které vedly k nutné změně léčby. Nejčastěji k podání dalších antiglaukomatik jako je latanoprost ze skupiny PGA nebo dorzolamid ze skupiny inhibitorů karboanhydrázy. (van Beek et al 2000)

Tato studie ukázala, že nežádoucí účinky spojené s podáváním β -blokátorů se vyskytují jen zřídka. Reakce, které se objevily, se týkaly hlavně očních víček a spojivky. Rohovka byla zasažena u velmi malého počtu případů. Vysoká incidence uveitidy spojená s podáváním metipranololu, prokázaná v retrospektivní studii ve Velké Británii, nebyla potvrzena v žádných dalších studiích. (van Beek et al 2000)

Zánět spojivek nebo dermatitida očních víček mohla být také spojená s přecitlivělostí na konzervační látky. Ve všech komerčně dostupných přípravcích topických β -blokátorů se jako konzervační přísada používá benzalkonium chlorid 0,001%. Pacienti, kteří byli v této studii přeměrováni na užívání přípravků bez konzervačních látek, byli lékaři považováni jako přecitlivělí na benzalkonium chlorid. Každopádně nebyly provedeny rutinní testy k potvrzení této diagnózy. V průměru u 6 % pacientů se zánětem spojivky, zánětem víček nebo s dermatitidou se jednalo o reakci na tuto konzervační látku. Pacienti, kteří přerušili léčbu přípravky bez konzervačních látek z důvodu nežádoucích účinků, mohou být citliví na samotné β -blokátory. Kontaktní přecitlivělost byla v této studii popsána u všech β -blokátorů kromě carteololu. (van Beek et al 2000)

❖ Další nežádoucí účinky

Tyto vedlejší nežádoucí účinky patří k méně častým a jejich výskyt se u jednotlivých pacientů liší v závislosti na jejich citlivosti (Watson et al 2001):

- Deprese, únava, svalová slabost
- Otoky a zhoršené prokrvení dolních končetin, vypadávání vlasů
- Ztráta libida, ztráta chuti
- Vyrážka, ztluštění nehtů na prstech, křeče

❖ **Kontraindikace β -blokátorů**

Jako většina farmakologicky aktivních látek jsou β -blokátory resorbovány nosní mukózou, proto by měly být při aplikaci očních kapek manuálně stlačeny slzné kanálky k minimalizaci systémové absorpce. (Dietlein et al 2009)

Jejich indikace u dětí, těhotných a kojících žen by měla být zvolena po pečlivém zvážení a porovnání přínosů a rizik. (Dietlein et al 2009)

Kontraindikovány jsou při (Dietlein et al 2009):

- Bradykardii, atrioventrikulární blokáde 2. a 3. stupně
- Asthma bronchiale, CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc)

❖ **Tři nejčastěji používané β -blokátory k terapii COAG**

Byla provedena prospektivní, srovnávací, randomizovaná, otevřená studie tří topicky podávaných β -blokátorů k určení, jaký podíl nově diagnostikovaných pacientů s těmito léky mohl pokračovat v jejich dlouhodobém užívání a hlavně, zda jsou selektivní β -blokátory schopny lépe chránit zrak před jeho postupným poškozením než neselektivní β -blokátory. (Watson et al 2001)

Této studii se zúčastnilo 153 pacientů s nově diagnostikovaným glaukomem s otevřeným úhlem k porovnání účinků timololu 0,25% (Timoptol MSD) u 51 pacientů, carteololu 1% (Teoptic, Ciba) u 48 pacientů a betaxololu 0,5% (Betoptic, Alcon) u 54 pacientů. (Watson et al 2001)

Všichni pacienti s IOP nad 22 mm Hg u jednoho nebo obou očí, se změnami zraku nebo se změnami optického terče, kteří podepsali souhlas a byli informováni o průběhu studie, včetně možných nežádoucích účincích, se stali subjekty této studie. Pacientům s IOP nad 32 mm Hg se značným poškozením zraku byla doporučena okamžitá trabekulektomie. Průměrný věk byl 68 let. 56 % pacientů byli muži, zbytek 44 % byly ženy. (Watson et al 2001)

Tab. 3 Anamnéze pacientů, kteří se zúčastnili studie (Watson et al 2001)

anamnéza glaukomu v rodině	41 % pacientů
anamnéza vaskulárního onemocnění	12 % pacientů
anamnéza katarakty	7 % pacientů s timololem 9 % ve skupině s betaxololem 4,5% ve skupině s carteololem

Do studie nebyl přijat nikdo, kdo měl v anamnéze asthma bronchiale, chronickou bronchitidu, onemocnění dýchacích cest nebo trvalou dušnost. (Watson et al 2001)

Pacienti byli do jednotlivých skupin rozděleni náhodně pomocí počítače a byl jim, až do konce sledování, přidělen jeden pozorovatel. Jelikož se jednalo o otevřenou studii, znal pozorovatel v dané skupině předepsanou léčbu. Léky byly podávány dvakrát denně a pacienti byli pozorováni každé 3 hodiny po poslední aplikaci kapek. (Watson et al 2001)

Hodnoty IOP naměřené při zahájení studie se v jednotlivých skupinách nijak významně nelišily. Zrovna tak nebyly velké rozdíly mezi změnami zorného pole nebo změnami optického terče. (Watson et al 2001)

Vyšetření bylo provedeno po 1, 3 a 6 měsících od zahájení studie a poté každých 6 měsíců po dobu 2 let. Dalších 5 let se provádělo vyšetření jednou za rok. Celkem trvala studie 7 let. Vždy se změnil puls, krevní tlak a zraková ostrost. Přímým dotazováním byla pečlivě monitorována compliance pacientů s léčebným režimem pro ujištění, že byly léky užívány předepsaným způsobem a pro zjištění, zda se objevily lokální nebo systémové nežádoucí účinky. (Watson et al 2001)

Pacienti byli ze studie vyřazeni při jakémkoli zhoršení zorného pole nebo poškození optického terče, pokud nedošlo k poklesu IOP pod 21 mm Hg nebo k poklesu došlo, ale následně IOP zase vzrostlo. Dále pokud se objevily trvalé lokální nebo systémové nežádoucí účinky. Většina z nich byla vyřazena v průběhu prvního roku a to se více týkalo pacientů užívající betaxolol než těch, kterým byl podáván timolol nebo carteolol. Těmto pacientům byla poskytnuta alternativní terapie nebo trabekulektomie. (Watson et al 2001)

Výsledky studie ukázaly, že pouze 35 % pacientů s počáteční monoterapií β -blokátory dokončilo celou dobu studie. Ostatní museli být ze studie vyloučeni. Počáteční IOP kleslo po čtvrtém vyšetření (po 12 měsících) z průměrných 27,8 mm Hg na průměrných 20,6 mm Hg. Timolol a carteolol dosáhly většího snížení IOP v počátku terapie než betaxolol a tato úroveň zůstala po celou dobu sledování. Betaxolol měl sice v průběhu 3 až 6 měsíců menší vliv na snížení IOP, ale po 12 měsících dosáhl stejné úrovně jako dva ostatní β -blokátory. Po 7 letech bylo pouze 43 % pacientů s timololem, 34 % s carteololem a 29 % s betaxololem se stále stejnou monoterapií. Pokles IOP byl stejný u mužů i žen. (Watson et al 2001)

V průběhu celé studie nebyly detekované změny zorného pole a zrakové ostrosti. Po dvou letech se sice zdálo, že se zorné pole navrátilo k normálním hodnotám více u pacientů s betaxololem než u ostatních, ale rozdíly nebyly nijak významné. (Watson et al 2001)

Nejméně nežádoucích účinků se objevilo ve skupině léčené carteololem a nejvíce ve skupině s betaxololem a to hlavně proto, že tyto kapky způsobovaly nepříjemný pocit bodání v oku. (Watson et al 2001)

Všechny testované β -blokátory byly účinné na snížení IOP u pacientů s COAG v počátečním stadiu. Tato studie ukázala, že nepůsobí nutně stejně u všech pacientů a že mají nezanedbatelný počet vedlejších účinků. Mimo to lze očekávat, že téměř jedna polovina pacientů začínajících s monoterapií β -blokátory bude potřebovat další léky v průběhu následujících 8 let. Jelikož k selhání léčby dochází nejčastěji v prvním roce terapie, je velmi důležité, aby byli pacienti pečlivě a pravidelně monitorováni. Z této studie také vyplývá, že nejsou žádné specifické výhody v používání selektivních β -blokátorů. (Watson et al 2001)

6.1.3. Parasympatomimetika (miotika)

Kontrakcí sfinkterů duhovky navozují parasympatomimetika miózu a kontrakcí musculus ciliaris (svaloviny CB) usnadňují odtok nitrooční tekutiny. Rozšiřují trabekulární odtokové cesty pro nitrooční tekutinu. (Dietlein et al 2009)

Miotika se dnes podávají k terapii glaukomu s uzavřeným úhlem nebo u tzv. plateau-iris syndromu, kde se podávají s cílem udržet trabekulární síťovinu otevřenou. Používají se

k imobilizaci duhovky u glaukomu s disperzí pigmentu a u pseudoexfoliativního glaukomu, kde se pigment usazuje v přední části oka a blokuje odtok nitrooční tekutiny. Snižují rozsah jeho uvolnění a pseudoexfoliace za současného zlepšení odtoku nitrooční tekutiny trabekulárními odtokovými cestami. (Dietlein et al 2009)

Jsou také dostupná v kombinacích nejčastěji s beta-blokátory. (Dietlein et al 2009)

❖ Lokální nežádoucí účinky spojené s terapií miotiky

Vyvolaná mióza může způsobit (Dietlein et al 2009):

- Bolestivé spazmy řasnatého tělíska
- Kontrakce řasnaté svaloviny, která může vést až k -8 dioptriím myopie
- Značné zhoršení zraku, hlavně v tlumeném světle a za přítomnosti katarakty

Mezi další závažné nežádoucí účinky patří (*Farmakoterapie – Zelený zákal [online]*):

- Škubání v oku, slzení, pálení
- Potíže s akomodací
- Hyperemie spojivek
- Katarakta
- Pupilární blok (paradoxní reakce)
- Bronchospasmus, edém plic
- Zvýšená salivace, pocení

❖ Dělení podle mechanismu účinku na:

Přímá (pilocarpin, karbachol) - působí přímo prostřednictvím muskulárních muskarinových (M) a nikotinových muskarinových (N) receptorů. (Lincová et al 2002)

Nepřímá (fysostigmin) - blokuje enzym acetylcholinesterázu, který je zodpovědný za rozpad a tím inaktivaci acetylcholinu, endogenního mediátoru parasympatiku k přenosu nervových vzruchů. Dochází tak ke zvýšení hladiny acetylcholinu na M i N receptorech. Nedochází tedy k přímému, ale nepřímému působení na receptory. (Lincová et al 2002)

Dále se dělí na reverzibilní a ireverzibilní. První skupina, kam patří i fysostigmin, blokuje acetylcholinesterázu pouze dočasně, zatímco druhá trvale (v současné době se již nepoužívají). (Lincová et al 2002)

Fysostigmin je ester kyseliny karbamové s alkoholem. Váže se na aktivní místo enzymu. Poté je karbamyl přenesen na esterické místo enzymu se serinovou OH skupinou. Uvolní se alkoholová skupina a vznikne karbamylovaný enzym, k jehož hydrolyze dochází po 30 minutách až 6 hodinách. Po celou dobu existence karbamylového enzymu nedochází ke štěpení acetylcholinu a tím se zvyšuje jeho hladina. (Lincová et al 2002)

Pilokarpin je znám už od roku 1870 jako látka, která snižuje IOP. Působí především na M receptory a méně také na N receptory v gangliích. Je dostupný v koncentracích od 0,5 do 6 % a jeho účinek se pohybuje kolem 20 %. (Airaksinen et al 1979)

Nejčastěji se aplikuje v polyvinylalkoholovém (PVA) nebo methylcelulosovém (MC) vehikulu. Prokázán byl také prospěšný účinek hydrofilní kontaktní čočky napuštěné pilokarpinem (1%) ve studii Hillman et al 1974, která uvedla, že z 25 očí 22 pacientů s CAG, došlo pouze u jednoho pacienta k bolesti, která nezmizela ani po vyjmutí čočky a aplikaci Benoxinatu ke znečítlivění. Tento problém pravděpodobně nesouvisel s použitím čočky. Výsledkem bylo, že účinek čočky je srovnatelný s účinkem 4% pilokarpinových kapek a to díky systému pomalého uvolňování. (Hillman et al 1974)

Aplikace pilokarpinu v olejovém základu má vyšší účinek na snížení IOP u COAG. Jeho účinek u CAG byl předmětem studie Airaksinena et al 1979. V této studii se zkoušel hypotenzivní účinek parenterálně aplikovaného acetazolamidu s následnou aplikací pilokarpinu 2% a 4% ve všech dostupných formách a účinek pilokarpinu s timololem u pacientů s CAG. (Airaksinen et al 1979)

Výsledkem studie bylo, že frekvence vkapávání pilokarpinu 4% neměla vyšší účinek na snížení IOP než u pilokarpinu 2%, ale na rozdíl od něj měl více nežádoucích účinků, pro které by se neměl používat. Frekvence podávání může být snížena při použití olejových kapek pilokarpinu, které mají silný, dlouhotrvající, miotický účinek a mohou představovat tradičnější a méně nákladnou alternativu za hydrofilní čočky napuštěné pilokarpinem. 2 až 3 olejové kapky aplikované po i.m. podaném acetazolamidu měly dobrý hypotenzivní účinek u 9 očí z 12. Podobné pozorování bylo provedeno u aplikace pilokarpinu v PVA vehikulu. (Airaksinen et al 1979)

Z toho vyplývá, že nebyl pozorován značný rozdíl mezi účinkem na snížení IOP u častěji podaného pilokarpinu, u jeho různých koncentrací nebo v různém vehikulu. Větší rozdíl nastal při kombinaci s acetazolamidem, který byl podán o 3 hodiny dříve. Samostatně topicky podaný timolol také neměl dostatečný účinek na IOP u CAG, ale v kombinaci s následným podáním pilokarpinu (také po 3 hodinách) došlo ke snížení IOP na normální hodnoty u všech sledovaných případů. (Airaksinen et al 1979)

Při terapii pacientů s CAG je tedy dostatečné aplikovat acetazolamid i.m či i.v, nebo timolol lokálně, a po třech hodinách následovat jedinou kapkou pilokarpinu. (Airaksinen et al 1979)

6.1.4. Sympatomimetika

❖ Neselektivní sympatomimetika

Adrenalin a dipivefrin jsou agonisté α i β adrenergních receptorů. Snižují tvorbu nitrooční tekutiny a zvyšují její odtok. Pro své systémové i lokální nežádoucí účinky se používají jen při selhání či nedostatečnosti předchozí léčby. (Dietlein et al 2009)

Kontraindikace (Lincová et al 2002):

- Kardiální onemocnění
- CAG, makulární edém
- Feochromocytom
- Současné užívání tricyklických antidepresiv

❖ Selektivní α -sympatomimetika

Zástupci jako jsou klonidin, apraklonidin a brimonidin, jsou selektivní pro α -adrenergní receptory. Mají méně nežádoucích účinků než předešlá skupina. (Dietlein et al 2009)

Působí redukcí IOP jak snížením tvorby nitrooční tekutiny, tak i zvýšením jejího odtoku přes trabekulární síťovinu a uveosklerálními odtokovými cestami. Navozují mírnou

mydriázu a mohou být léky třetí volby u glaukomu s otevřeným úhlem. (Dietlein et al 2009)

Kontraindikace (Dietlein et al 2009):

- Při současném užívání tricyklických antidepresiv
- U dětí do 8 let kvůli jejich potenciálnímu centrálně sedativnímu účinku.

Brimonidine 0,2% může snižovat IOP až o 27 %. Jako α_2 selektivní agonista nemá téměř žádný vliv na mydriázu a jen mírný vazokonstrikční účinek. Bohužel má ale velký poměr lokálních alergických reakcí (objevují se až u 25 % pacientů). Nejčastěji se používá ve fixní kombinaci s timololem 0,5%. (Dietlein et al 2009)

Klonidin 0,125% je více lipofilní látka a tudíž prochází snadněji hematoencefalickou bariérou do CNS a má tak bohužel více nežádoucích systémových účinků. Mezi ně patří (Dietlein et al 2009):

- Bolesti hlavy, únava a ospalost
- Sucho v ústech, alergie
- Hyperemie spojivek

Také se ukládá v mateřském mléce a prochází přes placentu, proto by neměl být podáván těhotným a kojícím ženám. Na druhou stranu má výhodu, že je dostupný bez konzervačních látek (Dietlein et al 2009)

Apraklonidin 0,5-1,0% je používán tehdy, nejsou-li účinné dva předchozí léky kvůli systémovým a lokálním nežádoucím účinkům. (Dietlein et al 2009)

6.1.5. Inhibitory karboanhydrázy

V lidských tkáních existuje 7 isoenzymů karboanhydrázy (anglicky: carbonanhydrase, CA), z nichž nejaktivnější je CA II. Nachází se nejvíce v erytrocytech a dále v očích, ledvinách, CNS nebo plicích. V očích je součástí epitelu CB, rohovky a v pigmentovém epitelu. (Iester M. 2008)

❖ Systémové inhibitory karboanhydrázy

Pro jejich závažné systémové nežádoucí účinky se používají pouze u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem. (Dietlein et al 2009)

Zástupci: acetazolamid, diklofenamid

Acetazolamid může být podáván perorálně, intramuskulárně nebo intravenózně a to pouze tehdy, kdy je nedostatečně tolerovaná topická léčba a k rychlému snížení vysokého IOP u pacientů s CAG s následnou aplikací pilokarpinu. Dávky a délka trvání léčby je omezená vedlejšími účinky. Pokud nedojde ke snížení IOP, musí pacient podstoupit laserový či chirurgický zákrok. Nepodává se pacientům, kteří jsou alergičtí na sulfonamidy. (Dietlein et al 2009)

Nežádoucí účinky (*Farmakoterapie – Zelený zákal [online]*):

- Parestezie
- Poruchy sluchu
- Urolitiáza, časté močení, selhání ledvin
- Hypokalemie, metabolická acidóza, gastrointestinální obtíže (nausea, průjem, hořká chuť)
- Stevensův-Johnsonův syndrom
- Poruchy krevetvorby

❖ **Lokální inhibitory karboanhydrázy**

Dorzolamid a brinzolamid inhibují enzym CA v epitelu CB. Snižují osmolalitu nitrooční tekutiny a zpomalují tak difuzi oční vody do zadní komory. Systémové nežádoucí účinky jsou u nich méně časté. (Iester M. 2008)

Mezi lokální nežádoucí účinky patří (Iester M. 2008):

- Pálení a píchání v oku
- Hyperemie spojivek

- Rozostřené vidění, slzení
- Méně často zánět očních víček nebo rohovky

Jejich kombinace se systémovými inhibitory nevede ke zvýšení účinku. Naopak se jejich kombinace vůbec nedoporučuje. (Iester M. 2008)

Brinzolamid je vysoce specifický, nekompetitivní, reverzibilní a účinný inhibitor CA II, který je dostupný ve formě 1% oční suspenze, což je optimální terapeutická koncentrace pro snížení IOP. Používá se k terapii COAG a oční hypertenze. Snižuje IOP až o 18 %. V USA se doporučuje jeho podání 3krát denně, v Evropě a Japonsku 2krát denně. Klinické zkoušky Silver 1998, March a Ochsner 2000 ukázaly, že obojí vede k významnému snížení IOP a oba způsoby podávání jsou si navzájem ekvivalentní. (Iester M. 2008)

Pro dosažení farmakologického účinku je zapotřebí absolutní inhibice CA. Biologický poločas brinzolamidu je 3 až 5 hodin, nicméně rohovka působí jako reservoár umožňující jeho trvalé uvolňování do CB ještě dlouho po podání. Po lokální aplikaci dochází přednostně k vazbě na CA II v erythrocytech, kde ale nedochází ke kompletní saturaci, která by vedla k inhibici aktivity CA II. Nízká koncentrace brinzolamidu v krvi a nízká afinita k ostatním izoformám tohoto enzymu vysvětluje nízkou incidenci systémových nežádoucích účinků. (Iester M. 2008)

Inhibicí CA II v epitelu rohovky může dojít k její dekompenzaci a rozvoji edému s následným poškozením zraku. Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie March a Ochsner 2000 se 372 pacienty léčených brinzolamidem 1% nebo timololem 0,5% neprokázala významné změny tloušťky nebo hustoty buněk epitelu rohovky. Nedostatkem této studie byla účast pouze pacientů se zdravou rohovkou. (Iester M. 2008)

Vhodná je kombinace PGA s brinzolamidem. PGA sice zlepšují odtok nitrooční tekutiny uveosklerálními cestami, současně ale zvyšují aktivitu CA v epitelu CB a tím dochází k sekundárnímu zvýšení sekrece nitrooční tekutiny, což vede ke snížení jejich účinnosti. Proto brinzolamid inhibicí CA zvyšuje účinnost PGA a přispívá ke snížení IOP. Dostupný je také ve fixních kombinacích s β -blokátory. Některé klinické zkoušky ukázaly mírné zlepšení očního toku krve po podání brinzolamidu (Siesky et al 2006, Iester 2003). Teoreticky mohou inhibitory CA zvyšovat metabolickou acidózu se sekundární vazodilatací a zlepšením toku krve. Lokální inhibitory by, na rozdíl od

systemových, vyvolávaly acidózu pouze v oční tkáni, s možným zlepšením očního toku krve. Brinzolamid může být lékem první volby, i když mají ostatní antiglaukomatika vyšší účinnost, protože nevyvolává tolik nežádoucích účinků a současně je vhodnou doprovodnou terapií. U některých pacientů s COAG a poruchou vaskulární regulace má dvojí efekt: snížení IOP a zlepšení očního toku krve. (Iester M. 2008)

Dorzolamid je další z lokálních inhibitorů CA. Svoji chemickou strukturou je podobný acetazolamidu. Kromě vlivu na snížení IOP má také oční vaskulární účinky. Hariss et al 2000 a 2001 ukázali, že dorzolamid stejně tak jako jeho fixní kombinace s timololem mají u pacientů s COAG vliv na zvýšení rychlosti průtoku krve retinálními cévami. Teoreticky by tento pozitivní účinek na oční tok krve mohl vést k omezení progresu. (Savvas et al 2007)

Byla provedena pilotní retrospektivní studie Savvas et al 2007 ke zhodnocení progresu COAG u pacientů léčených dorzolamidem, jako látkou aktivně ovlivňující oční tok krve, a u pacientů léčených jiným antiglaukomatikem bez tohoto účinku (kontrolní skupina). Po 5 letech zkoušení se ukázalo, že u pacientů ve skupině léčené dorzolamidem došlo u 4 % případů k progresi, zatímco v kontrolní skupině to bylo u 14 % případů. Navíc v první skupině došlo k progresi až po 39 měsících na rozdíl od kontrolní skupiny, kde k ní došlo už po 26 měsících. Rozdíly mezi dvěma skupinami nebyly statisticky významné a spíše zastupovaly tendenci k menší progresi COAG u skupiny s dorzolamidem. Nicméně tato pilotní studie navrhovala provést prospektivní, dlouhodobou, kontrolovanou, zaslepenou klinickou studii pro potvrzení těchto výsledků. (Savvas et al 2007)

6.1.6. Hyperosmolární látky

Podávají se pouze perorálně nebo intravenózně, nikdy ne lokálně. Intravenózní podání se volí pouze v akutních případech jako je akutní glaukomový záchvat s extrémně vysokými hodnotami IOP. Velmi opatrná aplikace je nutná u pacientů s onemocněním srdce, ledvin nebo jater. (Dietlein et al 2009)

Působí zvýšením osmolarity plazmy, což vede ke zvýšení přechodu molekul vody z nitrooční tekutiny do žil. (Dietlein et al 2009)

Zástupce: mannitol

Tab. 4 Příklady léčivých přípravků k terapii glaukomu dle výrobního názvu (Adatia a Damji 2005)

třídy léků	účinná látka	generické názvy produktů
β-blokátory	timolol	Timoptic, Timoptic XE, Timolol, Timoptol
	levobunolol	Betagan
α ₂ adrenergní agonisté	brimonidin	Alphagan, Alphagan P
inhibitory karbonanhydrázy	brinzolamid	Azopt
	dorzolamid	Trusopt
PGA	latanoprost	Xalatan
	travoprost	Travatan
	bimatoprost	Lumigan
parasympatomimetika	pilocarpin	
	karbachol	
kombinace	dorzolamid a timolol	Cosopt
	latanoprost a timolol	Xalacom
	brimonidin a timolol	Combigan

6.2. Laserové zákroky

Používají se k léčbě primárního glaukomu s otevřeným i uzavřeným úhlem. V praxi se nejčastěji provádějí tři zákroky. (Dietlein et al 2009)

6.2.1. Laserová iridotomie

Je metoda používaná k terapii CAG za použití argonového nebo neodýmium YAG laseru. Musí se vykonat co nejdříve než dojde k rozvoji patologických změn na trabekulární síťovině. V průběhu zákroku se vytvoří spoj mezi přední a zadní komorou k prevenci dalšího záchvatu. (*Laserové zákroky – Zelený zákal [online]*)

Laserová iridotomie je kontraindikována u rohovkových zákalů a zánětlivého onemocnění oka. (*Laserové zákroky – Zelený zákal [online]*)

6.2.2. Laserová trabekuloplastika

Laserová trabekuloplastika slouží k terapii COAG v počátečním stadiu a to v případě neúčinné či netolerované farmakoterapie. Dále u pacientů, jejichž IOP není vyšší než 25 mm Hg a u těch, kteří odmítají operaci. Principem je mírná fotokoagulace trabekulární tkáně argonovým laserem nebo stimulace neodýmium YAG laserem, který využívá méně energie a proto má i méně vedlejších nežádoucích účinků. Tento zákrok snižuje IOP o 5-6 mm Hg, to je méně než při chirurgickém zákroku. Ke snížení nitroočního tlaku o 20 % dochází u 3/4 pacientů. Vliv na IOP se ale projeví až po 4 - 6 týdnech. Bohužel se musí někdy opakovat nebo nahradit chirurgickým zákrokem. (Dietlein et al 2009)

6.2.3. Laserová cytofotokoagulace

Je určena ke snížení vtékání oční vody a to zničením nepigmentových epitelálních buněk CB, které jí produkují. CB je koagulováno pomocí laseru, buď zevnitř oka endoskopickým zobrazením, nebo přes oční bělmo bez otevření bulbu. Nebyl prokázán přímý vztah mezi dávkou a účinkem, ale předávkování nese riziko svraštění bulbu (phthisis bulbi). Proto je léčba zahájena většinou nižší dávkou a rozdělena na více částí. Jedna aplikace jen zřídka přinese dlouhodobý úspěch. Odborníci se navíc neshodnou na významu a důležitosti této léčby. Její účinnost a výchozí principy jsou otázkou pro další výzkumy. (Dietlein et al 2009)

6.3. Chirurgická léčba

Nastupuje při progresi neuropatie optického nervu a poškození zraku u pacientů s COAG, kdy je topická léčba dvěma až třemi léky a laserová léčba neúčinná nebo nedostatečná. Dále u pacientů, kteří lokální terapii netolerují kvůli systémovým nebo lokálním nežádoucím účinkům a u pacientů, u nichž je klasická léčba nemožná ze sociálních důvodů nebo v důsledku komorbidit. (Dietlein et al 2009)

U velmi starých pacientů by měla být vhodnost operace pečlivě zvážena, protože může trvat roky (v závislosti na IOP) než dojde k poškození zraku, který by mohl snížit pacientovu každodenní aktivitu. (Dietlein et al 2009)

Okamžitá chirurgická léčba bez předchozí terapie se provádí jen výjimečně např. při velmi vysokých hodnotách IOP. (Dietlein et al 2009)

6.3.1. Trabekulektomie s mitomycinem C

Provádí se ke zlepšení odtoku nitrooční tekutiny. Je první volbou na léčbu neodpovídajícího glaukomu. Úspěšnost zákroku po jednom až pěti letech je 50 až 90 %. Úspěšnost v tomto případě znamená, že se nezhorší porucha zraku a IOP klesne pod hodnotu 20 mm Hg. (Dietlein et al 2009)

Cílem je dosáhnout permanentního transsklerálního odtoku oční vody z oka do subkonjunktivního prostoru. (Dietlein et al 2009)

Nežádoucím vedlejším účinkem je urychlení rozvoje katarakty, protože oční voda neomývá čočku. (Dietlein et al 2009)

Trabekulektomie se nyní kombinuje s mitomycinem C k inhibici aktivity fibroblastů, aby docházelo ke snadnějšímu hojení. U rizikových jedinců je vhodné použít antifibrotické přípravky. Po aplikaci mitomycinu C může dojít k tvorbě bubliny a k rozvoji mikrolézií, dokonce i po několika letech, přes které mohou prostoupit bakterie do bubliny, migrovat skrz a vyvolat sekundární endoftalmitidu. Riziko se týká 1-1,5 % pacienta za jeden rok. (Dietlein et al 2009)

6.3.2. Trabekulotomie/goniotomie

Jsou obvyklé chirurgické zákroky prováděné k léčbě kongenitálního glaukomu. Trabekulární síťovina je operativně otevřená buď s (goniotomie) nebo bez (trabekulotomie) vytvoření přímé komunikace mezi přední komorou oka a Schlemmovým kanálem. (Dietlein et al 2009)

Pro léčbu kongenitálního glaukomu je, v porovnání s dalšími typy glaukomu, operace všeobecně tou nejlepší primární léčbou. (Dietlein et al 2009)

6.3.3. Hluboká sklerektomie

Jedná se o novou metodu, náhradní k základním operacím s menším rizikem pooperačních komplikací. Její úspěšnost je kolem 70 %. Má však menší vliv na snížení IOP než trabekulektomie s mitomycinem C. (Dietlein et al 2009)

6.3.4. Viskokanaloplastika

Je nová metoda vyvinutá nedávno v různých klinických centrech. Její hodnota je v současné době nejasná, protože chybí dostatek randomizovaných studií se standardní léčbou. Základem je viskodilatace Schlemmova kanálu pod úhlem 360 stupňů, do jeho prostoru se vloží smyčka nevstřebatelného šití a pod slabým tlakem se zaváže. (Dietlein et al 2009)

6.3.5. Pooperační prognóza

Riziko oslepnutí v průběhu prvních 12 měsíců po operaci je velmi nízké, hlavně v porovnání s progresí neléčeného glaukomu. Po primární trabekulektomii je riziko v průměru jen 0,4 %. Slepota je způsobená buď pooperační endoftalmitidou nebo intra či subchoroidálním krvácením. Krvácení se nejčastěji objevuje, pokud bylo IOP extrémně vysoké (nad 50 mm Hg) po dlouhou dobu a poté bylo náhle sníženo operací na méně než 4 mm Hg. (Dietlein et al 2009)

K oslepnutí tudíž dochází jen vzácně, zato ztráta centrální ostrosti zraku je častější a objevuje se u 20 až 30 % případů. Důvody jsou různé. Od katarakty, makulárního edému a svraštění sítnice až po poruchu zraku, která se může objevit i několik měsíců po zákroku. (Dietlein et al 2009)

7. Fixní a nefixní kombinace prostaglandinů s dalšími léky

PGA jsou v současné době léky první volby při terapii glaukomu hlavně díky jejich účinkům a bezpečnosti. Přesto dle „The Ocular Hypertension Treatment Study“ užívá téměř 40 % pacientů dva a více léků k dosažení cílového snížení IOP (Kass et al 2002). Kombinace antiglaukomatik byla demonstrována v randomizovaných, multicentrálních, klinických studiích snížením rizika progresivního poškození zorného pole (Kass et al 2002, Heijl et al 2002, Lichter et al 2001). Pomocná terapie je častěji nutná u jiných typů glaukomu než COAG nebo v pokročilém stádiu nemoci, kdy je zapotřebí většího snížení IOP, zhruba o 30 % až 40 %, k zabránění dalšího zhoršení nemoci. Nejsou-li monoterapií dosaženy přijatelné hodnoty IOP, je doporučena kombinovaná terapie léků s rozdílným mechanismem účinku. (Rania et al 2008)

7.1. Nefixní kombinace

I když je timolol nejčastěji předepisovaný lék k terapii COAG, a to jak ve fixní tak i nefixní kombinaci, mohou být také ostatní třídy léků použity do kombinace s PGA jako druhá, třetí linie až do maximální tolerované terapie. Mezi ty další třídy používané jako druhá až několikanásobná linie patří α_2 adrenergní agonisté a topicky podávané inhibitory karboanhydrázy. (Rania et al 2008)

O'Connor et al 2002 zhodnotili všechny tři skupiny podpůrné terapie na 73 očích léčených monoterapií latanoprostem. V této studii byla terapie dorzolamidem podávaným 2krát až 3krát denně účinnější na snížení IOP než kombinace s β -blokátory nebo brimonidinem. Dorzolamid pomohl snížit IOP o dalších 3,9 mm Hg, β -blokátory a brimonidin o 2 mm Hg. Tato studie tedy naznačila, že přidávání dalších léků k PGA, jiných než jsou β -blokátory, může být také efektivní. (Rania et al 2008)

Celá řada studií se zabývala účinkem kombinované terapie dorzolamidu spolu s latanoprostem. Například Vanlandingham a Brubaker 1998 hodnotili dynamiku dorzolamidu v nitrooční tekutině používaného jako doprovodnou terapii k latanoprostu a zjistili, že tyto dva léky měly aditivní hypotenzivní mechanismus účinku a toto zjištění bylo potvrzeno v klinických zkouškách účinnosti. (Rania et al 2008)

Chiselita et al 1999 poznamenali, že kombinace těchto dvou léků podávaných dohromady snížila IOP o 27-39 % oproti neléčenému stavu na počátku terapie. (Rania et al 2008)

Tamer a Oksüz 2007 zjistili ve dvojitě zaslepené, prospektivní, „crossover“ studii, že velikost poklesu IOP je vyšší u kombinace latanoprostu s dvakrát denně podávaným dorzolamidem než u jeho kombinace s dvakrát denně podávaným timololem a to hlavně v noci. (Rania et al 2008)

Také byl prozkoumán aditivní účinek α agonistů s dalšími dvěma často používanými PGA, bimatoprostem a travoprostem. Netland et al 2003 uvedli, že brimonidin a bimatoprost byly dohromady stejně účinné jako kombinace „gel-forming“ timololu a latanoprostu. (Rania et al 2008)

Na druhé straně jedna malá paralelní studie Reis et al 2006 zjistila, že účinek brimonidu 0,2% na IOP je nižší v porovnání s brinzolamidem 1% a timololem 0,5% podávaných jako nefixní kombinace k travoprostu 0,004%. (Rania et al 2008)

Brinzolamid byl také zhodnocen jako aditivní lék k PGA. V malé studii zjistili Shoji et al 2005 snížení z $21,1 \pm 4,8$ mm Hg na $15,9 \pm 3,1$ mm Hg v kombinaci s latanoprostem. Podobně Franks et al 2006 demonstrovali ve velké studii, že brinzolamid v kombinaci s travoprostem snížil IOP o dalších 4,2 mm Hg, tedy o 18 %. (Rania et al 2008)

Holló et al 2006 potvrdili v multicentrální, paralelní studii podobnou účinnost při přidání brinzolamidu 1% nebo timololu 0,5% k travoprostu 0,004%. Oba léky snížily IOP o dalších 3,4 mm Hg. (Rania et al 2008)

Lze shrnout, že studie zabývající se kombinací PGA a α_2 agonistů jako podpůrné terapie ukázaly, že brimonidin podávaný 2krát denně spolu s latanoprostem snížil IOP o dalších 2,1-3,1 mm Hg. Brimonidin v kombinaci s travoprostem byl prokázán jako méně účinný na rozdíl od timololu nebo brinzolamidu s travoprostem. (Rania et al 2008)

7.2. Fixní kombinace

Fixní kombinace léků je nejnovější doplněk k základním antiglaukomatikům. V případě, že druhou volbou terapie jsou β -blokátory, mohou se použít jejich fixní kombinace s PGA. (Rania et al 2008)

Výhody této fixní kombinace jsou (Rania et al 2008):

- Snížení dávek β -blokátorů z dvakrát denně na jednou denně
- Snížení nežádoucích vedlejších účinků
- Nižší vystavení se konzervačním látkám bez vlivu na účinek snížení IOP

Navíc polypragmazie neboli užívání většího množství léků, může vést ke špatné adherenci. U fixních kombinací bylo prokázáno, že přispívají k lepší pacientově adherenci. (Rania et al 2008)

Kombinace latanoprostu s timololem (FLT) byla značně zkoumána a porovnána s dalšími léky, včetně latanoprostu a timololu podávaných jako monoterapie, nebo podávaných současně v nefixní kombinaci. Bylo zjištěno, že FLT kombinace je silnější než užívání těchto léků zvlášť. Podobně byla prokázána vyšší nebo ekvivalentní účinnost FLT kombinace oproti nefixní kombinaci nebo jiným kombinacím. Martinez de-la-Casa et al 2004 prokázali, že užívání travoprostu jednou denně večer a brinzolamidu dvakrát denně, mělo větší účinek než FLT kombinace, ale v této studii byla tato kombinace podávána jednou denně ráno. Otázka, zda je lepší ranní či noční užívání vyžaduje další prozkoumání. (Rania et al 2008)

Konstas et al 2002 zjistili, v 24hodinové studii podávání FLT kombinace, větší snížení nočního IOP podáním dávky v průběhu dne a větší snížení denního IOP podáním dávky ráno. Ve stejné studii byl zaznamenán významně nižší průměrný rozsah 24hodinového IOP po podání ráno či večer. (Rania et al 2008)

V jiné "crossover" studii Konstans et al 2005 porovnávající FLT kombinaci se samotným latanoprostem se ukázalo, že večerní dávkování bylo spojeno s významným snížením IOP, s největším efektem mezi 6 a 10 hodinou ranní. (Rania et al 2008)

Kombinace FLT byla také porovnána s dalšími dvěma fixními kombinacemi PGA a zjistilo se, že účinek nebyl nižší než kombinace travoprostu s timololem (FTT). Na druhou stranu byla kombinace FLT zaznamenána v jednotlivých menších zkoušeních jako slabší než kombinace bimatoprostu s timololem (FBT) na snížení IOP, pokud byly obě kombinace podávány večer. (Rania et al 2008)

Kombinace FTT byla v Noecker et al 2007 a Hoy et al 2006 porovnána v randomizované klinické studii s travoprostem a timololem, které byly podávány samostatně jako monoterapie, nebo najednou jako nefixní kombinace. Stejně tak byla porovnána s nefixní i fixní kombinací latanoprostu s timololem. Jednou denně podávaná kombinace FTT byla více účinná než travoprost nebo timolol jako monoterapie a téměř stejně účinná jako nefixní kombinace FTT měřeno 3krát v průběhu jednoho dne. Kombinace FTT podávána ráno neměla významně vyšší účinek na snížení IOP než travoprost samostatně podávaný večer. Obě jak fixní tak i nefixní kombinace FLT neměly v randomizované studii lepší účinek než FTT kombinace. (Rania et al 2008)

Ranní a večerní dávkování FTT kombinace bylo ve studii Denis et al 2006 prokázáno jako ekvivalentní. Konstans et al 2009 zjistili v 24hodinové studii porovnávající ranní a večerní dávkování FTT kombinace, že večerní podání významně snižuje IOP a kolísá v průběhu 24 hodin v porovnání s ranním podáváním. (Rania et al 2008)

Kombinace FBT je dostupná již více než rok a mnoho nedávných studií porovnálo její účinek s ostatními třídami pro léčbu COAG a oční hypertenze. Ranní a večerní podávání této kombinace zatím ještě nebylo zhodnoceno. Hommer et al 2007 ukázali v randomizované, dvojité zaslepené studii s 445 pacienty s COAG a oční hypertenzí, že fixní kombinace FBT byla více účinná než bimatoprost samotný (měřeno 3krát po podání jedné dávky v čase 0, po 2 a 8 hodinách). Ve stejné studii byla tato kombinace srovnána s nefixní kombinací BT a ve třech měřeních (8, 10 hodin ráno a 4 hodiny odpoledne) se nezjistila nižší účinnost pro FBT. V posledních publikacích byla kombinace FBT uvedena jako více účinná než její jednotlivé komponenty zvláště a nebyla méně účinná než nefixní kombinace. (Rania et al 2008)

7.3. Závěr

Pro léčbu glaukomu je běžně potřebná kombinace dvou a více léků a v současné době jsou přidávány tři třídy dalších léků. Ačkoliv všechny tyto doprovodné léky snižují IOP, jejich přínos ve snížení IOP je omezený. Žádný z nich nesplňuje všechna kritéria dokonalého léku. Bez ohledu na to, jaký aditivní lék se vybere, přínos ve snížení IOP dosahuje 15 %. Přesto mají nejspíš β -blokátory a inhibitory CA vyšší účinek než přidané α agonisté. Otázka účinku β -blokátorů na noční IOP je nejasná. Proto existují záznamy, ve kterých se uvádí, že by inhibitory CA měly být první volbou při výběru doprovodné terapie PGA, následované β -blokátory a po nich α agonisty. (Rania et al 2008)

Fixní kombinace má výhodu hlavně v pohodlnosti a tím i lepší pacientově adherenci bez menších účinků než má nefixní kombinace. Vliv fixní kombinace na adherenci však vyžaduje další prozkoumání. (Rania et al 2008)

Ačkoliv se na první pohled zdá, že noční dávka fixní kombinace je více účinná než ranní, nejspíš to bude díky času měření IOP po poslední dávce, v porovnání hodnot po 24 hodinách se už neobjevuje žádný rozdíl. (Rania et al 2008)

Výběr doprovodné terapie musí být individualizovaný k minimalizaci vedlejších účinků a maximalizaci compliance. Pro pacienty, kteří mají maximálně tolerovanou terapii a stále potřebují snížit IOP je další možností laserová trabekuloplastika nebo chirurgický zákrok. (Rania et al 2008)

8. Vliv léků a operace na kolísání nitroočního tlaku

Nitrooční tlak není statický parametr, ale prodělává neustálé dynamické změny. Ty se mohou objevit náhodně nebo v očekávaných rytmech. Tzv. cirkadiánní rytmy nitroočního tlaku jsou známy již dlouho. Při první charakterizaci denního modelu IOP se zjistilo, že IOP bylo vždy vyšší brzy ráno než později v průběhu dne. Také se zjistilo, že noční IOP bylo nižší než denní při měření vsedě a že IOP měřené v běžných fyziologických pozicích jako je sezení po probuzení a leh na zádech v průběhu spaní, je významně vyšší v noci. (Arthur et al 2008)

Důvod pro zvýšení IOP v noci je nejasný, protože tok nitrooční tekutiny se v noci průměrně o 50 % snižuje. Může být ale ve vzájemném vztahu se změnou episklerálního venózního tlaku nebo uveosklerálního toku. Další mechanismus, který byl navrhován, byl dočasný vzestup IOP spojený s fenoménem probuzení, ačkoliv noční zvýšení měřené ve fyziologických polohách přetrvávalo i při měření až 30 minut po probuzení. Jestliže tyto výkyvy reprezentují opravdové spaní, zůstává IOP demonstrováno jako spánkové. Měření není u lidí s využitím běžných technologií možné. (Arthur et al 2008)

IOP kolísání (krátkodobé změny v průběhu hodin nebo pár dnů) a proměnlivost (dlouhodobé změny po několik měsíců) mohou být rizikovým faktorem progresu glaukomu v závislosti na průměrném IOP. Důležitost kolísání IOP a zvláště nočního kolísání vedlo ke zvýšení počtu kontrol. Předpokládalo se, že noční kolísání IOP kombinované se systémovým krevním tlakem může vyústit v ohrožení perfúze optického nervu u vnímavých jedinců. Pro podporu tohoto konceptu ukázal výsledek studie Graham a Drance 1999, že pacienti s glaukomem s velmi velkým nočním poklesem krevního tlaku měli výrazně vyšší progresi onemocnění. (Arthur et al 2008)

Další důkazy byly poskytnuty studií Choi et al 2007, která se zabývala systémovými a očními hemodynamickými rizikovými faktory glaukomatózního poškození očí s normotenzním glaukomem. Studie se zúčastnilo 113 pacientů z Asie, kteří měli poškozený oční nerv v důsledku glaukomu. Z různorodých funkčních a anatomických výsledků bylo klinickým rizikovým faktorem cirkadiánní kolísání při průměrném perfúzním očním tlaku. Potenciální dopad na glaukomovou optickou neuropatii ukazuje na nutnost 24hodinové kontroly. (Choi et al 2007)

Klinická významnost dlouhodobých vnitřních kontrol změn IOP ztrácí na své důležitosti díky různým studiím uvádějící protichůdné výsledky. Data z AGIS (angl.: Advanced Glaucoma Intervention Study) ukázala, že velké IOP proměny v průběhu kontroly byly spojeny s vyšším rizikem poškození zraku, obzvláště při nízkém průměrném IOP. Naopak EMGT (angl.: the Early Manifest Glaucoma Trial) neukázala, že by proměny IOP při kontrolách vedly k progresi onemocnění. Nicméně různorodost IOP u vnitřních kontrol může zastupovat více druhů změn. IOP měření provedené v různý čas v průběhu jednoho dne na rozdílných subjektech může naznačovat cirkadiánní kolísání, zatímco měření provedená v průběhu několika let ukazuje na progresi onemocnění nebo změnu v terapii. Charakter a důležitost dlouhodobé IOP různorodosti zůstává neobjasněný. (Arthur et al 2008)

8.1. Kontrola IOP prostaglandinovými analogy v průběhu 24 hodin

Studie Larson et al 2002 uveřejnila evidenci 24hodinové kontroly IOP latanoprostem. Mnoho studií uvedlo statisticky významné snížení nitroočního tlaku během 24hodinové periody s topicky podávaným latanoprostem jednou denně. Následné zkoušky toto zjištění potvrdily, zatímco jiné naznačily, že se jedná o účinek celé třídy komerčně dostupných PGA a ne jen latanoprostu. Evidence týkající se toho, zda existuje rozdíl mezi jednotlivými PGA není zcela jasná a navíc s různými publikovanými výsledky. (Arthur et al 2008)

Další studie Orzalesi et al 2006 porovnávala vliv latanoprostu 0,005%, travoprostu 0,004% a bimatoprostu 0,03% na redukci IOP u pacientů s COAG nebo oční hypertenzí. Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, „crossover“ studie. Všichni pacienti byli léčeni jedním ze třech výše uvedených léků s náhodným přiřazením k jednomu ze šesti odlišných postupů léčení. Všichni byli hospitalizováni po celou dobu 24hodinového měření, které se provádělo ve tříhodinových intervalech. V daném čase se nitrooční tlak změřil vsedě pomocí Goldmannova aplanačního tonometru a vsedě i vleže, použitím Tono-Pen XL (elektronický ruční tonometr). Měření vleže bylo provedeno až po tom, co byl pacient v této pozici alespoň 15 minut, a měření vsedě po 5 až 10 minutách. Autoři uvedli, že všechny tři léky významně snížily IOP ve všech časech měření, a to jak vsedě, tak i vleže. Průměrné hodnoty na začátku

měření byly $21,9 \pm 3,4$ mm Hg. Průměrné hodnoty naměřené v průběhu studie (viz Tab. 5). (Arthur et al 2008)

Tab. 5 Výsledky získané ve studii Orzalesi et al 2006. (Arthur et al 2008)

PGA	Výsledky
Latanoprost	$15,9 \pm 3,1$ mm Hg
Travoprost	$15,9 \pm 3,1$ mm Hg
Bimatoprost	$15,3 \pm 3,1$ mm Hg

Nebyly tedy žádné výrazné rozdíly mezi jednotlivými léky v jednotlivých časech. (Arthur et al 2008)

Studie Walters et al 2004 porovnála 24hodinovou kontrolu IOP u jednou denně podávaného bimatoprostu, latanoprostu a „gel-forming“ roztoku timololu (angl.: gel forming solution, GFS). Studie byla měsíční, srovnávací, randomizovaná, multicentrální a zaslepená se 112 pacienty s COAG nebo oční hypertenzí. Pacienti užívající bimatoprost a latanoprost je aplikovali jednou denně mezi sedmou a devátou hodinou večerní a pacienti s GFS timololem kapali své kapky mezi sedmou a devátou hodinou ranní. (Arthur et al 2008)

K měření byl použit Perkinsův aplanační tonometr a to vsedě v průběhu dne a vleže v noci. Základní oční tlak na začátku byl změřen v 8 a 10 hodin ráno a 24hodinové měření bylo provedeno na začátku dalšího dne v 8, 10, 12, 16, 20, 24, 4 a 8 hodin. Autoři zjistili, že všechny tři léky snížily významně IOP v porovnání s počáteční hodnotou. Navíc oba, jak bimatoprost tak i latanoprost, snížily IOP více jak GFS timolol. Opakovaná analýza měření křivek 24hodinové kontroly IOP ukázala, že průměrné IOP u skupiny léčené bimatoprostem bylo významně nižší než IOP u skupiny léčené latanoprostem. AUC ukázala větší směřování k nižšímu IOP u bimatoprostu v porovnání s latanoprostem, ale nebylo to nijak statisticky významné pro denní, noční a 24hodinovou kontrolu. (Arthur et al 2008)

Studie Dubiner et al 2004 porovnála účinnost travoprostu a latanoprostu v průběhu 44hodinové periody v randomizované, dvojitě zaslepené, paralelní studii s 35 subjekty s COAG. Tlak byl měřen pomocí Perkinsonova aplanačního tonometru v 8, 12, 16, 20, 24, 4 a 8 hodin. Pozice nebyly blíže specifikovány. To samé se opakovalo po dvou

týdnech léčby a nitrooční tlak byl měřen ve čtyřech hodinových intervalech 44 hodin po poslední podané dávce léku. Nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi křivkou u skupiny s travoprostem a u skupiny s latanoprostem. Oba léky velmi snížily IOP v porovnání se základní hodnotou ve všech časech měření. Latanoprost měl větší účinek 4 hodiny po poslední dávce, zatímco travoprost 24 hodin po poslední dávce. Matoucím faktorem však může být krátká doba léčby před hodnocením účinnosti. (Arthur et al 2008)

Tyto studie naznačují, že všechny PGA snižují nitrooční tlak v průběhu 24hodinové periody. Zda je i rozdíl v 24hodinové kontrole IOP mezi jednotlivými PGA není jasné. Pokud nějaký rozdíl existuje, efekt je nejspíš velmi malý, jak ukázala směs různých výsledků z porovnávacích studií. Nicméně je možné, že i malé zlepšení v účinku na redukci IOP může snížit riziko progresu onemocnění. Každý mm Hg průměrného snížení IOP vede k nižšímu riziku zhoršení průběhu nemoci o 10 %. (Arthur et al 2008)

Rozdíly mezi PGA jsou většinou jen jiné hodnoty zjištěné v noci a ve dne. Ve většině případů ale rozdíl mezi dnem a nocí chybí. Důvod pro nedostatek dokumentace o rozdílných hodnotách může být spojen s menším působením léků právě v noci. Protože absolutní změna IOP je pro všechny PGA menší v noční době, bylo by dobré detekovat rozdíly mezi léky na větším vzorku, tzn. s větším počtem pacientů. (Arthur et al 2008)

8.2. Kontrola IOP prostaglandinovými analogy po 24 hodinách

Vedle účinku na snížení IOP v průběhu 24 hodin mají prostaglandiny trvalý účinek i po standardním 24hodinovém podávání jednotlivých dávek. (Arthur et al 2008)

Larson 2001 vyšetřil cirkadiánní účinek jedné kapky latanoprostu na snížení IOP u zdravých dobrovolníků použitím randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, jednocentrální, „crossover“ studie. Subjekty byly náhodně rozděleny do dvou skupin. Jedna byla léčená latanoprostem a druhá placebem. Poté byli pacienti hospitalizováni a lék jim byl podán do jednoho oka v osm hodin večer. Nitrooční tlak byl změřen použitím Goldmannova aplanačního tonometru ve 20, 22, 24, 3, 6 hodin a poté každou hodinu až do 12 hodiny polední a každé dvě hodiny až do osmi hodin večer. Potom byli všichni dobrovolníci propuštěni z nemocnice a druhý den se vrátili na další měření v 8 hodin ráno a 8 hodin večer. Po dvoutýdenním měření se totéž provedlo

s druhým okem. Autoři uvedli, že latanoprost významně snížil IOP v porovnání s placebem po více jak 24hodinové periodě. Snížení IOP u latanoprostu bylo také statisticky významné po 48 hodinách od aplikace, ale ne po 36 hodinách. Maximální redukce IOP v porovnání s placebem se objevila 12 hodin po poslední dávce. (Arthur et al 2008)

Jelikož je zřejmě obtížné specifikovat účinek jediné dávky léku u typického pacienta s COAG, další vědci zkoušeli délku trvání účinku PGA založené na delší době léčby. (Arthur et al 2008)

Studie Dubiner et al 2004 zjistila, že latanoprost i travoprost měly stálé IOP snížení po 44 hodinách od poslední dávky dvoutýdenní terapie. Využitím AUC analyzovali účinek léků na snížení IOP ve třech časových úsecích po poslední dávce (viz Tab. 6). (Arthur et al 2008)

Tab. 6 Průměrné snížení IOP od základní hodnoty naměřené na začátku studie. Snížení IOP bylo významné u obou léků. (Arthur et al 2008)

	0-24 hodin	24-44 hodin	0-44 hodin
Latanoprost	8,1 mm Hg	6,8 mm Hg	7,5 mm Hg
Travoprost	8,4 mm Hg	7,8 mm Hg	8,2 mm Hg

Dubiner et al 2004 také provedli otevřenou pilotní studii s 21 pacienty v průměrném věku $59,4 \pm 12,0$ let a zkoušeli účinnost travoprostu v průběhu 84 hodin po poslední dávce dvoutýdenního léčení. IOP bylo měřeno každé 4 hodiny po dobu 36 hodin a dále až v 60 a 84 hodině po poslední dávce. Ve všech časech bylo zjištěné statisticky významné snížení IOP s průměrnou redukcí $7,2 \pm 3,3$ mm Hg v 60 hodině a $6,6 \pm 3,5$ mm Hg v 84 hodině po poslední dávce. (Arthur et al 2008)

Studie Kurtz a Shemesh 2004 zkoumala rozdíl ve snížení IOP u jednou denně a jednou týdně podávaného latanoprostu s 20 pacienty (20 očima) s okulární hypertenzí a COAG. Subjekty byly náhodně rozděleny do dvou skupin, do kontrolní a studijní. Pacienti v kontrolní skupině dostávali jednu kapku latanoprostu jednou denně do poškozeného oka před spaním a pacienti ve skupině studijní podstoupili to samé pouze jednou týdně. IOP měření bylo provedené na začátku studie a potom druhý, čtvrtý, šestý a devátý den a dále za jeden, dva a tři měsíce. Autoři uvedli tendenci ke snižování účinku u skupiny

s jednou týdně podávaným latanoprostem v porovnání s první skupinou, a to už v devátý den od počátku terapie, ačkoliv toto zjištění nebylo statisticky významné. Po jednom, dvou a třech měsících však nebyl mezi oběma skupinami nalezen žádný rozdíl. Výsledky byly získány z měření v posledním dni před další jednou týdně podávanou dávkou. Nicméně počet subjektů pro tuto studii byl velmi malý, pouze s 10 očima hodnocenými v každé skupině. (Arthur et al 2008)

8.3. Cirkadiánní kontrola IOP prostaglandinovými analogy v porovnání s dalšími léky k léčbě glaukomu

β -blokátory snižují IOP v průběhu dne, ale mají redukovaný nebo minimální účinek v průběhu noci (Arthur et al 2008). Studie Orzalesi et al 2000 porovnála redukcii IOP vyvolanou timololem 0,5%, latanoprostem 0,005% a dorzolamidem u pacientů s COAG nebo s oční hypertenzí. Této randomizované studie se zúčastnilo 20 pacientů, kterým byly léky podávány po dobu 1 měsíce. Každý pacient podstoupil 24hodinové monitorování na začátku a konci studie, kdy jim byl IOP měřen vsedě nebo vleže ve 3,6 a 9 hodin ráno, v poledne, ve 3,6 a 9 hodin odpoledne a o půlnoci. K měření se použil Goldmannův aplanační tonometr. Výsledkem bylo, že dvakrát denně podávaný timolol má menší vliv na snížení IOP v noci na rozdíl od latanoprostu, který má rovnoměrný účinek, a od dorzolamidu, který má větší účinek v noci. (Orzalesi et al 2000)

Tyto výsledky nejsou překvapující vzhledem k mechanismu působení timololu. Timolol je silné supresivum během dne, ale nesnižuje nijak významně tok nitrooční tekutiny v noci. (Arthur et al 2008)

Nicméně když se měří IOP vsedě v průběhu noci, timolol si udržuje redukční účinek, ačkoliv méně než v průběhu dne. To naznačuje možnost rozdílného mechanismu působení timololu vsedě a vleže. Klinická významnost tohoto zjištění je nejasná, protože většina jedinců v noci spí vleže. (Arthur et al 2008)

Brimonidine, α_2 agonista, má nejspíš různorodý efekt na snížení IOP s nejasnou noční účinností. Orzalesi et al 2003 zjistili, že ačkoliv brimonidin významně snížil nitrooční tlak v průběhu dne, neměl stejný účinek v noci. (Arthur et al 2008)

Studie Quarana et al 2006 porovnávající krátkodobý účinek timololu 0,5%, brimonidinu 0,2%, dorzolamidu 2% a latanoprostu 0,005%, zjistila, že všechny léky výrazně snížily IOP ve všech časech v porovnání s IOP naměřeným před zahájením studie. Brimonidin měl v průběhu 24 hodin menší účinek než latanoprost, ale působil rovněž stejnoměrně po celou dobu monitorování. Mechanismus účinku brimonidinu není objasněn. Jednou možností je, že potlačuje tok nitrooční tekutiny, ale zrovna tak může ovlivňovat i uveosklerální odtokové cesty. (Quarana et al 2006)

Inhibitory karboanhydrázy jsou také možnými supresanty, které redukuje produkci oční vody v průběhu 24 hodin. Není překvapením, že snižují IOP v průběhu dne stejně tak jako v noci, i když méně než PGA. Některé fixní kombinace léků mohou poskytovat cirkadiánní kontrolu IOP ekvivalentně k PGA. Zvláště kombinace timololu a dorzolamidu (Cosopt, Merck, Německo) má průměrné snížení IOP srovnatelné s prostaglandiny. 24hodinová kontrola této kombinace je podmíněna tím, že timolol působí hlavně v průběhu dne a dorzolamid v noci. (Arthur et al 2008)

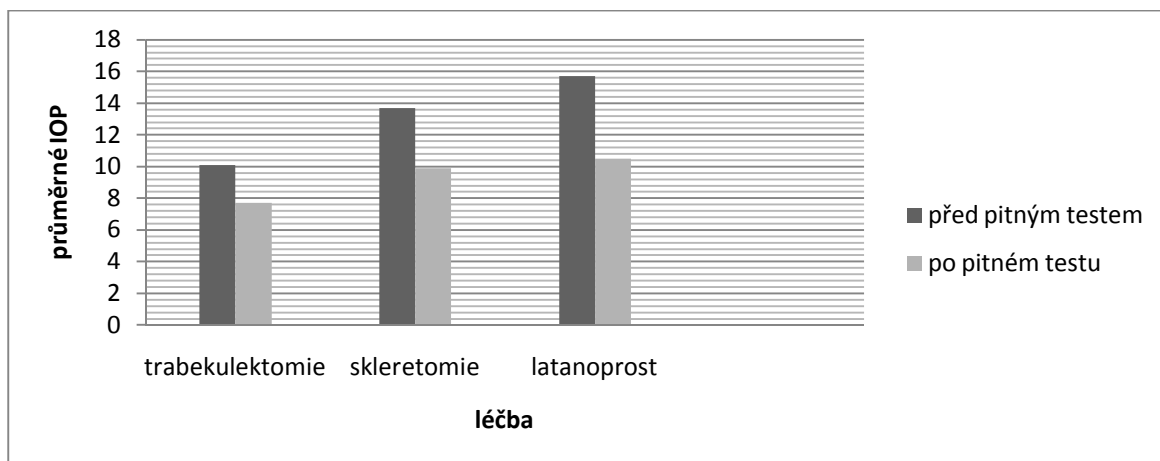
8.4. Cirkadiánní kontrola IOP: léky versus operace

Úspěšná operace může poskytovat velkou 24hodinovou kontrolu IOP a méně výkyvů IOP v porovnání s farmakoterapií, i když průměrné hodnoty jsou podobné. V prospektivní, observační studii Konstans et al 2006 se porovnálo 30 pacientů s COAG úspěšně léčených počáteční trabekulektomií a 30 pacientů považovaných za úspěšně léčené maximálně tolerovanou farmakoterapií (2-4 léky). Uvedli, že pacienti s dobře účinnou trabekulektomií měli nižší průměrný IOP a také nižší kolísání. Rozsah IOP po 24 hodinách měli stejný v porovnání s pacienty s pokročilým stadiem glaukomu s farmakoterapií. Rozsah 24hodinového IOP byl ve skupině s farmakoterapií $4,8 \pm 2,3$ mm Hg a ve skupině s chirurgickým zákrokem $2,3 \pm 0,8$ mm. Protože všechna IOP měření byla provedena vsedě, použitím Goldmannova aplanačního tonometru, není možné zhodnotit 24hodinový rozsah ve fyziologických pozicích (tedy i vleže). (Arthur et al 2008)

V jiné studii Medeiros et al 2002 se porovnálo denní kolísání IOP a jeho vzrůst po vypití vody u 30 pacientů s farmakoterapií v porovnání s těmi po trabekulektomii. Tento test zahrnoval vypití jednoho litru vody v průběhu pěti minut s následujícími třemi

měřeními v 15minutových intervalech. Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v průměrném IOP mezi oběma skupinami. Kolísání IOP v průběhu denní křivky tlaku však bylo větší u pacientů léčených léky než u druhé skupiny. (Arthur et al 2008)

Nedávná studie Mansouri et al 2008 porovnála kvalitu denní kontroly IOP a IOP kolísání v průběhu stejného „pitného“ testu ve skupině s 60 pacienty, kde 20 bylo léčeno latanoprostem jako monoterapií a 40 podstoupilo operaci bez další doprovodné terapie. Skupina s pacienty po operaci se skádala z 20 po trabekulektomii a 20 po hloubkové skleretomii s kolagenovým implantátem. Denní IOP bylo měřeno mezi 8 hodinou ranní a 5 hodinou odpolední následované testem. Autoři zjistili, že průměrné hodnoty IOP v průběhu dne byly mnohem nižší po trabekulektomii (10,1 mm Hg) a skleretomii (13,7 mm Hg) než při léčbě latanoprostem (15,7 mm Hg), ale kolísání IOP bylo u všech podobné na rozdíl od výsledků získaných ve studii Konstans et al 2006. (viz Obr. 7.). (Arthur et al 2008)



Obr. 7 Rozdíl průměrného IOP před a po „pitném“ testu (Arthur et al 2008)

Během „pitného“ testu byla změna IOP výrazně vyšší při léčbě latanoprostem (5,2 mm Hg) než po trabekulektomii (2,4 mm Hg) a skleretomii (3,8 mm Hg) viz Obr. 7. (Arthur et al 2008)

8.5. Shrnutí a závěr

PGA jako topická antiglaukomatika mají velmi dobrou kontrolu IOP během 24hodinového úseku. Obecně lze říci, že terapie, která zlepšuje odtok nitrooční tekutiny, vede k menšímu kolísání IOP v porovnání s terapií, která potlačuje její tvorbu. PGA redukuje IOP zlepšením odtokových cest, bez účinku na potlačení tvorby nitrooční tekutiny. Ačkoliv PGA snižují IOP během celého cirkadiálního cyklu, noční redukce je nižší. Důvody jsou nejasné a zůstávají otázkou pro další objasnění. (Arthur et al 2008)

Ačkoliv mohou existovat malé rozdíly v účinnosti a persistenci cirkadiálního snížení IOP mezi komerčně dostupnými PGA, u všech je 24hodinová kontrola IOP lepší než u ostatních tříd léků. Navíc jejich účinnost nejspíše přetrvává v průběhu celého 24hodinového intervalu a možná i po skončení tohoto časového rámce, ačkoliv mohou být rozdíly mezi přetrváváním noční a denní kontroly. U pacientů s pokročilým stadiem glaukomu může být funkční trabekulektomie lepší než maximální farmakoterapie. (Arthur et al 2008)

9. Adherence a persistence s topickou medikací

Spolupráce pacientů s chronickou medikací není ideální. Úspěšná léčba chronických onemocnění jako je glaukom vyžaduje obvykle k minimalizaci progresu denní podávání. Asymptomatická onemocnění jsou více náchylná ke slabé adherenci a persistenci, jelikož pacienti nemoc nevnímají a tudíž nemají potřebu léky správně užívat. U pacientů se slabou adherencí je větší riziko a také větší poměr ztráty zraku. Špatná adherence nevede jen ke špatným terapeutickým výsledkům, ale i k navýšení nákladů za zdravotní péči. Rozsah problémů s adherencí je enormní. Průměrně 9 % ze všech předepsaných léků není užíváno. Současně je velký počet neodebraných léků, které si pacient v lékárně nevyzvedne, a to zejména v počáteční fázi terapie. Slabá adherence je jednou z bariér, která brání poskytování optimální terapie pacientům s glaukodem. (Gail et al 2008)

Termíny vystihující pacientovo chování vzhledem k užívání léků jsou stále specifitější. Termín „compliance“ je poněkud nadřazený a naznačuje míru ochoty pacienta spolupracovat s předepsanou léčbou a režimovým opatřením. „Adherence“ je hodnota stupně, do kterého pacient splňuje předepsané instrukce v průběhu definované doby. Takže pokud jsou např. tablety předepsány dvakrát denně na 30 dnů (tzn. 60 tablet) a pacient si vezme v této době 20 tablet, je adherence definována jako 30%. Naopak „persistence“ je kritérium, které hodnotí dobu, než pacient poprvé přeruší užívání léků. Pokud je pacientovi předepsán lék A 1. ledna a on ho užívá první dva měsíce, ale třetí měsíc už ne, potom je persistence dva měsíce i přesto, že začal lék v dubnu znovu užívat. Z toho vyplývá, že adherence dovoluje pacientům snižovat přesné brání léků a shromažďuje procento dní, ve kterých daný pacient léky bral. Naproti tomu persistence představuje trvání doby do prvního přerušení medikace. Obě měření poskytují důležité informace. Např. pokud jsou léky předepsány dvakrát denně a pacient bere jeden každý druhý den po celou dobu terapie, tak je persistentní, ale s adherencí 25 %. Poslední výzkum Quigley et al 2007 přišel s nečekaným zjištěním, že persistence v počáteční léčbě glaukomu je mezi 33 až 93 %. V americké studii prostaglandinových analogů byla adherence pro oční kapky podobná adherenci pro antihypertenziva, a to 70 %. (Gail et al 2008)

K měření adherence a persistence se mohou využívat informace z databáze pojišťoven, které jsou nyní dostupné k hodnocení chování pacientů. To poskytuje obrovský národní

souhrn informací jako hodnotnou indikaci nedokonalé adherence a nízké persistence s léčbou glaukomu. Farmaceutická data mají problém se zachycením rozdílů mezi profylaktickou medikací a se záměnou jednoho léku za jiný, pokud jsou jejich informace závislé na rozhovoru s pacientem. Zajímavostí je, že mírnější nežádoucí účinky jako je pocit bodání nebo pálení jsou více spojené s lepší adherencí. Naopak hyperemie spojivek je spojená se slabou adherencí a přerušáním terapie. (Gail et al 2008)

Pacienti vždy přeceňují svou adherenci s topickou aplikací. Ve skutečnosti asi 95 % pacientů tvrdí, že si nikdy nezapomněli nakapat do oka a to i přesto, že evidence u těchto pacientů uvádí velmi nízkou adherenci. Neexistuje jednoduchá metoda pro lékaře, jak přesně specifikovat adherenci pro jednotlivého pacienta. (Gail et al 2008)

Důvody proč jsou pacienti nonadherentní nebo nonpersistentní jsou vysoká cena, špatná tolerance, složitá aplikace kapek, nedostatek vzdělání, zapomnětlivost nebo problémy spojené s cestováním. (Gail et al 2008)

Běžné je tzv. cyklické chování díky syndromu z bílého pláště, kdy pacienti nejlépe dodržují schéma užívání léku většinou týden před návštěvou lékaře. Postupně potom jejich compliance 30 dnů po kontrole klesá a znovu začínají léky správně užívat těsně před další kontrolou. Selhání správné medikace je většinou spojené s nízkou účastí pravidelné lékařské kontroly. (Gail et al 2008)

Další vliv na adherenci a persistenci má demografie. Mladí pacienti nebo lidé žijící na venkově bývají méně adherentní i persistentní. Důvodem může být nízká vzdělanost, nedostatek času či nedostatek specializovaných doktorů mimo velká města. (Gail et al 2008)

10.1. Adherence

Zhodnotit přesně adherenci představuje důležitý úkol. Metodologie měření adherence provází vždy jednu ze třech možných technik (Gail et al 2008):

- Pacientovo prohlášení
- Elektronické monitorování

- Zpětné vyhodnocení dat shromážděných pomocí indexu, který se nazývá „Medication Possession Ratio“ (MPR).

Pacientovo prohlášení, jednoduché a nenákladné, směřuje k přehodnocení adherence, ať už jsou informace shromážděny pouhým dotazováním nebo rozhovorem s odborníkem. Většinou bývá přítomna zaujatost na obou stranách a také tendence k prosbám a přesvědčování lékaře. Pacient může být také ovlivněn syndromem z bílého pláště. Ve studii ve Velké Británii Deokule et al 2004 zjistili, že 77 % pacientů nahlásilo úplnou compliance, ale pouze 55 % z nich byli schopni správně vyjmenovat léky a schéma užívání. Z toho vyplývá, že pacienti všeobecně přehodnocují své vlastní chování. (Gail et al 2008)

62 % pacientů, kteří byli specificky tázáni na adherenci s antiglaukomovou terapií, uvedli ve studii Sleath et al 2006 jeden nebo dva problémy zahrnující obtíže s aplikací (44 %), cenou (41 %) a vedlejšími účinky (16 %). 13 % pacientů uvedlo, že jim léky aplikuje jiná osoba. (Gail et al 2008)

Busche a Gramer 1997 prokázali snižující se adherenci při mnohonásobné terapii. Není však zcela jasné, zda ke slabé adherenci vede komplexní režim, nebo jestli je nízká adherence následkem špatného lékařského vyšetření a přidávání dalších léků při nedosažení požadovaného výsledku právě díky slabé adherenci s počáteční terapií. (Gail et al 2008)

Přesnější metodou pro zjištění, jak pacienti užívají léky je **elektrické monitorování**. Přístup, který byl široce využíván i v jiných lékařských specializacích. Elektronické monitorování aplikace očních kapek bylo provedeno jen zřídka kvůli technologickým obtížím. Nedávná studie zhodnotila adherenci a model užívání s pomocí zařízení instalovaným uvnitř lahvičky kapek, které elektronicky zaznamenávalo otevírání a uzavírání nádoby (Robin et al 2007). Elektronické monitorování se zařízením „The Travatan Dosing Aid“ (DA) může poskytovat data jen s travoprostem, protože žádné jiné lahvičky pro antiglaukomovou terapii nejsou pro zařízení vhodné. Lahvička travoprostu se umístí do zařízení s klapkou, která vytlačí ven jednu kapku. Uvnitř je současně zabudován paměťový čip, který zaznamenává čas a datum, kdy je páčka stlačena. Tyto údaje jsou potom ukládány do počítače. (Constance et al 2009)

Ačkoliv je elektronické monitorování považované za zlatý standard pro měření compliance, existují stálé hranice, které tyto metody limitují, včetně efektu na pacienta, který ví, že je sledován. Lidé, kteří vědí, že jsou monitorováni, mohou jednoduše změnit své chování vzhledem k užívání léku, a to se nazývá Hawthorne efekt. S ohledem na tento efekt byla vypočítána adherence od 2 týdnů od počátku studie až do 2 týdnů před lékařským vyšetřením. Ačkoliv si byli pacienti celou dobu vědomi toho, že jsou sledováni, více klinických testů zjistilo velmi nízkou adherenci a často žádný efekt, který by mohl být připsán tomu, že je monitorování pouze dočasné. (Constance et al 2009)

Toto zařízení bylo široce využito při zjišťování compliance i v jiných oblastech, ale zřídka v oftalmologickém výzkumu. Důvodem bylo velmi obtížně sledování užívání kapek v porovnání s užíváním tablet. Úprava obalu očních kapek by byla složitá a vyžadovala by schválení FDA (angl.: US Food and Drug Administration). (Constance et al 2009)

Autoři zjistili, že podáváním PGA jednou denně nebyla adherence podstatně lepší než u předchozích záznamů o užívání β -blokátorů dvakrát denně nebo pilokarpinu čtyřikrát denně. Po třech měsících elektronického monitorování pomocí DA, byla adherence s užíváním travoprostu 71 %. Kass et al 1986 a 1987 zjistili, že adherence u pilokarpinu podaného čtyřikrát denně byla 76 % a u timololu dvakrát denně 83 %. Je již na první pohled zřejmé, že jsou si tyto výsledky podobné. (Constance et al 2009)

Podíl adherence u běžných pacientů, zjištěný elektronickým monitorováním, je konstantní s hodnotou tzv. koeficientu medikace zjištěnou výzkumem adherence použitím velkých dostupných databází. Tento koeficient vyměřuje, zda má pacient lék v ruce, ale neumí určit, zda ho také užívá, včetně záznamu o tom, že si pacient lék vyzvedl v lékárně. DA zařízení, u kterého bylo prokázáno, že zaznamenává jen do 97% spotřeby, odhadlo možnost, že ti pacienti, kteří mají lék skutečně v ruce, se pokusí aplikovat kapku do oka v čase blízkém předepsanému režimu. (Constance et al 2009)

Persistence a adherence byla zaznamenána vyšší u užívání prostaglandinů než u jiných druhů léků, ale nebylo provedeno žádné přímé porovnání použitím elektronického monitorování. (Constance et al 2009)

Třetí metodou k odhadu adherence a persistence je vyhodnocení velkých dostupných databází. Získané údaje mohou být použity k odhadnutí tzv. MPR, definovaného jako počet dnů v průběhu předem stanovené doby, kdy pacient užívá lék dle předepsaného režimu. MPR má výhodu v nastavení pro kombinovanou terapii a může být pro pacienty více komplexní. Velké databáze mají výhodu shromažďování množství nezaujatých informací ve standardizované podobě. Nevýhodou je, že databáze neposkytují kompletnější obraz o tom, proč pacienti nebo lékaři přeruší medikaci a mohou být nepřesné v případě, kdy dojde ke změně medikace. (Gail et al 2008)

Důvody pro noncompliance byly sledovány v Tsai et al 2003 prostřednictvím rozhovorů s pacienty. Byla vytvořena taxonomie důvodů pro slabou adherenci a identifikováno 71 různých překážek compliance. Konstans et al 2000 rozdělili pacienty do dvou kategorií podle míry spolupráce s terapií (Gail et al 2008):

- Nedobrovolné důvody – zapomenutí, obtížná instalace léku
- Dobrovolné důvody – vedlejší účinky atd.

Pacienti, kteří uvedli, že nevěří, že by selhání užívání očních kapek vedlo ke ztrátě zraku, měli nižší MPR než ti, kteří věřili, že nízká adherence může mít za následek oslepnutí. Adherence byla také nižší u pacientů, kteří byli kompletně závislí na lékaři v dostupnosti informací o glaukomu na rozdíl od těch, kteří měli i jiné zdroje informací, jako například přátele a rodinu, tištěné materiály atd. Z toho vyplývá, že ti, kteří se více zajímají o své vlastní zdraví, kteří hledají dodatečné informace, jsou více adherentní. (Gail et al 2008)

Pacienti, kterým poslal lékař upomínku o pravidelné kontrole, měli vyšší MPR. Je patrné, že lékaři, kteří se snaží ujistit, že se pacient znovu vrátí ke kontrole, zvyšují MPR a to buď přímo či nepřímo. (Gail et al 2008)

10.2. Persistence

Celá řada studií zjistila nízkou persistenci s antiglaukomovou medikací, v rozmezí mezi 20 % a 64 %. (Gail et al 2008)

Nejobvyklejší metoda měření persistence je tzv. analýza přežití provedená retrospektivně dle dostupných farmaceutických databází, ale neexistuje žádná standardizace používaných metod. Tato analýza nepoukazuje na důvody, pro které byla terapie přerušena, nebo byly léky změněny ani nepočítá s volnými vzorky, které pacienti dostávají. Zrovna tak nedává žádný bod pacientovi, který terapii přerušil, ale po určité době se k ní znovu vrátil, což je dost časté zjištění v každé studii, která se zabývá chováním pacienta. (Gail et al 2008)

Schwartz et al 2007 vyhodnotili podíl pacientů, kteří přerušili a poté znovu začali monoterapii PGA v rozestupu větším než 6 měsíců. Z 65 % pacientů, kteří přerušili terapii a byli označeni jako nonpersistentní, se 49 % k terapii vrátilo a z nich 32 % pokračovalo s původně předepsanými léky. Zbýlých 51 % pacientů selhalo při pokračování topické terapie po určité prodlevě v léčbě. (Gail et al 2008)

10.3. Variabilita lékových tříd

Více studií zjistilo rozdíly adherence a persistence v různých třídách očních antiglaukomatik. U PGA byl zjištěn větší podíl persistence než u ostatních tříd. Nordstrom et al 2005 analyzovali dostupné databáze preskripce ve velké zdravotní pojišťovně se zaměřením na adherenci a persistenci u pacientů s glaukomem a u pacientů s podezřením na glaukom. Téměř jedna polovina, která naplnila preskripci, přerušila terapii během 6 měsíců. Po 3 letech od počátku terapie se pouze 37 % pacientů znovu vrátilo k předchozí preskripci. Pacienti s glaukomem měli vyšší podíl adherence a persistence než ti s podezřením na glaukom, ačkoliv procentuální vyjádření bylo ve všech případech nízké. (Gail et al 2008)

10.4. Klinický význam a techniky pro zlepšení adherence a persistence

Je téměř nemožné rozlišit, jestli je pro dosažení cílového očního tlaku zapotřebí přidat další lék, nebo jestli je terapie přiměřená, ale pacientův stav se zhoršuje, protože je non-adherentní. Pacienti nemusí ani v rozhovoru na bázi otevřených otázek přiznat noncompliance, což může vést k přidání či výměně léků nebo k doporučení procedury.

Ačkoliv lékaři nejsou vždy schopni identifikovat všechny nonadherentní pacienty, je možné zlepšit lékařskou péči následováním doporučení dle „Preferovaných praktických vzorů“ ustanovené americkou oftalmologickou akademií.(Quigley et al 2007). Zvýšení frekvence testování zraku a hodnocení optického nervu slouží jako objektivní způsob měření progresu glaukomu a může zvednout hladinu podezření pro noncompliance u těch pacientů, kteří se zhoršují i přes zjevně dobrou kontrolu nitroočního tlaku. (Gail et al 2008)

Dodatečné metody pro zlepšení adherence zahrnují (Gail et al 2008):

- Sepsání pokynů k užívání léků.
- Poskytování zdrojů informací o glaukomu pro pacienty.
- Přizpůsobení plánu užívání kapek tak, aby to pacientovi vyhovovalo s denním režimem.

Důrazné varování lékařů o rozrůstání noncompliance je velmi důležitou komponentou v péči o pacienta. Sledování těch, kteří nepřijdou na další lékařskou kontrolu je také rozhodující. Toto může být zajištěno telefonáty pro připomenutí termínu vyšetření. (Gail et al 2008)

Rozhovory s pacienty by měly obsahovat (Gail et al 2008):

- Otevřené otázky týkající se užívání léků.
- Doporučení lékaře jak nejlépe začlenit léky do pacientova životního stylu.
- Zaměřit se na jakékoliv bariéry, které mohou být identifikovány.

10. Závěr

Chronický glaukom s otevřeným úhlem je závažné onemocnění, které se obtížně diagnostikuje. Lidé většinou nemají tušení o jeho dopadu. Poškození optického nervu je nevratné avšak vhodná doporučení a pochopení vedlejších účinků, jež jsou s léčbou spojeny, je základem k zabránění oslepnutí a zachování dostatečné kvality života. Účinná léčba může pozastavit progresi nemoci nebo zpomalit glaukomatózní poškození. Včasné stanovení diagnózy je nejlepší způsob ke zvýšení počtu let bez poškození zraku, tedy k maximalizaci účinků a minimalizaci rizik. (Adatia a Damji 2005)

Současný screening navrhuje vyšetření jednou za pět let u pacientů mladších 60 let a jednou za tři roky u starších 60 let. U těch, kteří už mají další rizikové faktory, je vhodná častější kontrola. Pacienti, kteří už jsou léčeni, dochází na pravidelné kontroly jednou za 3 až 12 měsíců. Léky první volby jsou analoga prostaglandinů, která mohou být kombinovaná s dalšími skupinami léků a to ve fixních i nefixních kombinacích. Ačkoliv je lokální léčba bezpečná, mohou se objevit vedlejší systémové účinky. Důležitou roli tu tak hrají praktičtí lékaři, kteří by měli sledovat svého pacienta a v případě potíží odeslat pacienta k očnímu lékaři. (Adatia a Damji 2005)

Seznam zkratek

1. AGIS Advanced Glaucoma Intervention Study
2. AUC Area under curve, plocha pod křivkou
3. CA Carbonanhydrase, karboanhydráza
4. CAG Closure angle glaucoma, glaukom s uzavřeným úhlem
5. CB Cilliary body, řasnaté těleso
6. CHOPN Chronická obstrukční plicní nemoc
7. CME Cystoidní makulární edém
8. CNS Centrální nervová soustava
9. COAG Chronic open angle glaucoma, chronický glaukom s otevřeným úhlem
10. DA The travatan dosing aid
11. EGS The European Glaucoma Society
12. EMGT The Early Manifest Glaucoma Trial
13. FBT Fixní kombinace bimatoprostu a timololu
14. FDA US Food and Drug Administration
15. FDT Frequency-doubling technology, technologie dvojitého kmitočtu
16. FLT Fixní kombinace latanoprostu a timololu
17. FTT Fixní kombinace travoprostu a timololu
18. HMP Humphrey matrix perimetry, Humphreyova maticová perimetrie
19. HRA1 Heidelberg Retina Angiograph, Heidelbergův angiograf
20. HSK Herpes simplex virus
21. IOP Intraocular pressure, nitrooční tlak
22. ISA Intrinsic sympathomimetic activity, vnitřní sympatomimetická aktivit
23. M Muskarinový receptor
24. MC Methycelulóza
25. MPR Medication possession ratio, stupeň zaujatosti k léčbě
26. N Nikotinový receptor
27. PGA Prostaglandin analogs, analoga prostaglandinů
28. PGF_{2α} Prostaglandin F_{2α}
29. PSD Pattern standard deviation, vzor standardních odchylek
30. PVA Polyvinylalkohol

- 31. RNFL Retinal nerve fiber layer, vrstva nervového vlákna sítnice
- 32. SAP Standard automated perimetry, standardní automatická perimetrie
- 33. SS Srdeční selhání
- 34. TC Trabekulární odtokové cesty
- 35. UVC Uveosklerální cesty

Literatura

1. Adatia F.A. a Damji K.F. (2005) Chronic open-angle glaucoma, *Can Fam Physician* 2005; 51: 1229-1237
2. Airaksinen et al (1979) Management of acute closed-angle glaucoma with mioctics and timolol, *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 822-825
3. Akingbehin T. a Villada J.R. (1991) Metipranolol-associated granulomatous anterior uveitis, *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 519-523
4. Albert et al (2008) Side effects associated with prostaglandin analog therapy, *Survey of Ophthalmology* 2008; 53: S93-S105
5. Arthur et al (2008) Effects of Medications and Surgery on Intraocular Pressure Fluctuation, *Surv Ophthalmol* 2008; 53: S45-S55
6. Augenarzt praxis Berlin [cit. 28.4.2010] dostupné z: www.augenarzt-praxis-berlin.de/pic/glaukom.jpg
7. Augenarzt hittfeld [cit. 28.4.2010] dostupné z: www.augenarzt-hittfeld.de/Augenheilkunde/WEBSEI_1/glaukom.jpg
8. Beam et al (2004) Association between ocular herpes simplex virus and topical ocular hypotensive therapy, *J. Glaucoma* 2004; 13: 361-364
9. Beck et al (1996) Uveitis associated with topical beta-blockers, *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1181-1182
10. Bennett J.C. a Plum F. (1996) Cecil textbook of medicine, 462 Glaucoma, str.2175 – 2177
11. Bill A. (1967) Further studies on the influence of the intraocular pressure on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys, *Invest Ophthalmol* 1967; 6: 364-372 (převzato z Carol et al 2008)
12. Boivin et al (1996) Cost effectiveness of screening for primary open-angle glaucoma, *J.Med Screen* 1996; 3:154-163 (převzato z Adatia F.A. a Damji K.F. 2005)
13. Brubaker et al (2001) Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics, *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 19-24 (převzato z Carol et al 2008)
14. Busche S. a Gramer E. (1997) Improved eyedrop administration and compliance in glaucoma patients, A clinical study, *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211: 257-262 (převzato z Gail et al 2008)
15. Carol et al (2008) Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction, *Survey of ophthalmology* 2008; 53: S107-S120
16. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (1998) The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal tension glaucoma, *Am J Ophthalmol* 1998; 126:498-505 (převzato z Dietlein et al 2009)
17. Constance et al (2009) Adherence with topical glaucoma medication monitored electronically, The Travatan Dosing Aid Study, *Ophthalmology* 2009; 116: 191-199

18. Denis et al (2006) A comparison of morning and evening instillation of a combination travoprost 0,004%/timolol 0,5% ophthalmic solution, Eur J Ophthalmol 2006; 16: 407-415 (převzato z Rania et al 2008)
19. Deokule et al (2004) Chronic open angle glaucoma: patient awareness of the nature of the disease, topical medication, compliance and the prevalence of systemic symptoms, Ophthalmic Physiol Opt 2004; 24: 9-15 (převzato z Gail et al 2008)
20. Diagnostika – Zelený zákal [cit. 28.4.2010] dostupné z: <http://www.zeleny-zakal.cz/diagnostika>
21. Dietlein et al (2009) The medical and surgical treatment of glaucoma, Deutsches Ärzteblatt International 2009; 106(37): 597-605
22. Doshi et al (2006) Clinical course of bimatoprost-induced periocular skin changes in Caucasians, Ophthalmology 2006; 113: 1961-1967 (převzato z Albert et al 2008)
23. Dubiner et al (2004) Comparison of the diurnal ocular hypotensive efficacy of travoprost and latanoprost over a 44-hour period in patients with elevated intraocular pressure, Clin Ther 2004; 26: 84-91 (převzato z Arthur et al 2008)
24. European Glaucoma Society: Terminologie und Handlungsrichtlinien für die Glaukome, 3rd ed. (2008) DOGMA, Savona, Italien www.eugs.org (převzato z Dietlein et al)
25. Farmakoterapie – Zelený zákal [cit. 28.4.2010] dostupné z: <http://www.zeleny-zakal.cz/farmakoterapie>
26. Fechtner et al (1998) Anterior uveitis associated with latanoprost, Am J Ophthalmol 1998; 126: 37-41 (převzato z Albert et al 2008)
27. Franks et al (2006) A 6-week, double-masked, parallel-group study of the efficacy and safety of travoprost 0,004% compared with latanoprost 0,005%/timolol 0,5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension, Clin Ther 2006; 28: 332-339 (převzato z Rania et al 2008)
28. Furuichi et al (2001) Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with normally functioning blood-ocular barrier, J.Glaucoma 2001; 10: 233-236 (převzato z Albert et al 2008)
29. Gail et al (2008) Adherence and persistence with Glaucoma therapy, Surv Ophthalmol 2008; 53: S57-S68
30. Gass JDM a Norton EWD (1966) Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study, Arch Ophthalmol 1966; 76: 646-661 (převzato z Albert et al 2008)
31. Giuffre G. (1985) The effects of prostaglandin F2 alpha in the human eye, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1985; 222: 139-141 (převzato z Albert et al 2008)
32. Graham S.L. a Drance S.M. (1999) Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression, Surv Ophthalmol 1999; 43: S10-S16 (převzato z Arthur et al 2008)
33. Harris et al (2000) A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients, Ophthalmology 2000; 107: 430-434 (převzato z Savvas et al 2007)

34. Harris et al (2001) Effect of dorzolamide timolol combination versus timolol 0,5% on ocular bloodflow in patients with primary open-angle glaucoma, *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 490-495 (převzato z Savvas et al 2007)
35. Heijl et al (2002) Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial, *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268-1279 (převzato z Dietlein et al 2009 a z Rania et al 2008)
36. Herndon et al (2003) Increased periorbital pigmentation with ocular hypotensive lipid use in african americans, *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 713-715 (převzato z Albert et al 2008)
37. Hillman et al (1974) Management of acute glaucoma with pilocarpine-soaked hydrophilic lens, *Br J Ophthalmol* 1974; 58(7): 674-679.
38. Holló et al (2006) The efficacy and safety of timolol maleate versus brinzolamide each given twice daily added to travoprost in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma, *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 816-823 (převzato z Rania et al 2008)
39. Hommer et al (2007) A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension, *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 53-62 (převzato z Rania et al 2008)
40. Hong et al (2007) Early glaucoma detection using the humphrey matrix perimeter, GDx VCC, stratus OCT, and retinal nerve fiber layer photography, *Ophthalmology* 2007; 114: 210-215
41. Hoy et al (2006) Travoprost/timolol, *Drugs Aging* 23: 587-597, discussion 598-599 (převzato z Rania et al 2008)
42. Huang et al (2003) Glaucoma screening by primary care physicians on southern Alberta: patterns, methods and deficiencies, *Can J Ophthalmol* 2003; 38(4): 279-284 (převzato z Adatia F.A. a Damji K.F. 2005)
43. Chiba et al (2003) Comparison of iridial pigmentation between latanoprost and isopropyl unoprostone: a long term prospective comparative study, *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 956-959
44. Chiselita et al (1999) The ocular hypotensive effect of the combination of latanoprost with dorzolamide, *Oftalmologia* 1999; 46: 39-45 (převzato z Rania et al 2008)
45. Choi et al (2007) Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 104-111
46. Lester et al (2003) Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide, *Ophthalmologica* 2003; 218: 390-396 (převzato z Lester M. 2008)
47. Lester M. (2008) Brinzolamide ophthalmic suspension: review of its pharmacology and use in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension, *Clinical Ophthalmology* 2008; 2(3): 517-523
48. Irvine SR (1953) A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous, *Am J Ophthalmol* 1953; 36: 599-619 (převzato z Albert et al 2008)

49. Jančarová H. (2004) Vyšetření zrakové ostrosti – visu u dětí, *Pediatric pro praxi*, Solen Medical education, 2004 (3); str. 155-156
50. Johnstone et al (2001) Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost, *Am J ophthalmol* 2001; 132: 1541-1546 (převzato z Albert et al 2008)
51. Kapur et al (2005) Bimatoprost-induced skin periocular hyperpigmentation: histopathological study, *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1541-1546 (převzato z Albert et al 2008)
52. Kass et al (1986) Compliance with topical pilocarpine treatment, *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 515-523 (převzato z Constance et al 2009)
53. Kass et al (1987) Compliance with topical timolol treatment, *Am J ophthalmol* 1987; 103: 188-193 (převzato z Constance et al 2009)
54. Kass et al (2002) The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma, *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-713, discussion 829-830 (převzato z Rania et al 2008)
55. Kerrigan-Baumrind et al (2000) Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 741-748
56. Kessler et al (1993) Incidence of uveitis in glaucoma patients using metipranolol, *J. Glaucoma* 1993; 2: 166-170 (převzato z Luc M van Beek et al 2000)
57. Kolker A.E. a Becker B. (1968) Epinephrine maculopathy, *Arch Ophthalmol* 1968; 79: 552-562 (převzato z Albert et al 2008)
58. Konstans et al (2000) Compliance and viewpoint of glaucoma patients in Greece, *Eye* 14(Pt5): 752-756 (převzato z Gail et al 2008)
59. Konstans et al (2002) A comparison of once-daily morning vs evening dosing of concomitant latanoprost/timolol, *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 753-757 (převzato z Rania et al 2008)
60. Konstans et al (2005) Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy versus latanoprost therapy, *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 898-902 (převzato z Rania et al 2008)
61. Konstans et al (2006) 24-hour intraocular pressure control with maximum medical therapy compared with surgery in patients with advanced open-angle glaucoma, *Ophthalmology* 2006; 113: 761-765 (převzato z Arthur et al 2008)
62. Konstans et al (2007) Efficacy and safety of latanoprost versus travoprost in exfoliative glaucoma patients, *Ophthalmology* 2007; 114: 653-657
63. Konstans et al (2009) Intraocular pressure control over 24 hours using travoprost and timolol fixed combination administered in the morning or evening in primary open-angle and exfoliative glaucoma, *Acta Ophthalmol Scand* 2009; 87(1): 71-76 (převzato z Rania et al 2008)
64. Krohn J. a Hove V.K. (1999) Iris cyst associated with topical administration of latanoprost, *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 91-93 (převzato z Albert et al 2008)

65. Kurtz S. a Shemesh G. (2004) The efficacy and safety of once-daily versus once-weekly latanoprost treatment for increased intraocular pressure, *J Ocul Pharmacol Ther* 2004; 20: 321-327 (převzato z Arthur et al 2008)
66. Larson L.I. (2001) Intraocular pressure over 24 hours after single-dose administration of latanoprost 0,005% in healthy volunteers, A randomized, double-masked, placebo controlled, cross-over single center study, *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 567-571
67. Larson et al (2002) The effect of latanoprost on circadian intraocular pressure, *Surv Ophthalmol* 2002; 47: S90-S96 (převzato z Arthur et al 2008)
68. Laserové zákroky – Zelený zákal [cit. 28.4.2010] dostupné z: <http://www.zeleny-zakal.cz/laserove-zakroky>
69. Lichter et al (2001) Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery, *Ophthalmology* 2001; 108:1943-1953 (převzato z Dietlein et al 2009)
70. Lichter et al (2001) Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery, *Ophthalmology* 2001; 108: 1943-1953 (převzato z Rania et al 2008)
71. Lincová et al (2002) Látky ovlivňující periferní nervový systém, *Základní a aplikovaná farmakologie*, 1ed. Galén, Praha 2002; str. 76-114
72. Lincová et al (2002) Autakoidy odvozené od kyseliny arachidonové, *Základní a aplikovaná farmakologie*, 1ed. Galén, Praha 2002; str. 295-297
73. Mansouri et al (2008) Quality of diurnal intraocular pressure control in primary open-angle patients treated with latanoprost compared with surgically treated glaucoma patients: a prospective trial, *Br J ophthalmol* 2008; 92: 332-336 (převzato z Arthur et al 2008)
74. March W.F. a Ochsner K.I. (2000) The long term safety and efficacy of brinzolamide 1% (azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension, The Brinzolamide Long-Term Therapy Study Group, *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 136-143 (převzato z Iester M. 2008)
75. Martinez-de-la-Casa et al (2007) Concomitant administration of travoprost and brinzolamide versus fixed latanoprost/timolol combined therapy: three month comparison of efficacy and safety, *Curr Med Res Opin* 2007; 20: 1333-1339 (převzato z Rania et al 2008)
76. Medeiros et al (2002) Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients, *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18: 489-498 (převzato z Arthur et al 2008)
77. Mishima et al (1997) Circadian intraocular pressure management with latanoprost: diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow, *Surv Ophthalmol* 41 (Suppl 2) 1997; S139-144 (převzato z Carol et al 2008)
78. Neomed [cit. 28.4.2010] dostupné z: www.neomed.cz/images/ophtalmologika/glaukom-rez-oka.gif

79. Netland et al (2003) Brimonidine purite and bimatoprost compared with timolol and latanoprost in patiens with glaucoma and ocular hypertension, *Adv Ther* 2003; 20: 20-30 (převzato z Rania et al 2008)
80. Noecker et al (2007) Travoprost 0,004%/timolol 0,5% fixed combination, *Drugs Today* 2007; 43: 77-83 (převzato z Rania et al 2008)
81. Nordstrom et al (2005) Persistence and adherence with topical glaucoma therapy, *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 598-606 (převzato z Gail et al 2008)
82. O'Connor et al (2002) Additive intraocular pressure lowering effect of variol medications with latanoprost, *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 836-837 (převzato z Rania et al 2008)
83. Orzalesi et al (2000) The effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2566-2573
84. Orzalesi et al (2003) 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 (převzato z Arthur et al 2008)
85. Orzalesi et al (2006) Comparison of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension, *Ophthalmology* 2006; 113: 239-246 (převzato z Arthur et al 2008)
86. Parrish et al (2003) A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patiens with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study, *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 688-703 (převzato z Albert et al 2008)
87. Periodic health examination (1995) update: 3.Screening for visual problems among elderly patiens, Canadian Task Force on the Periodic Health Systém, *CMAJ* 1995; 152(8): 1211-1222
88. Quarana et al (2006) Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2917-2923
89. Quigley et al (2007) Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data: the Glaucoma Adherence and Persistency Study, *Ophthalmology* 2007; 114: 1599-1606 (převzato z Gail et al)
90. Rania et al (2008) A review of aktivty to Prostaglandin Analogs: Fixed and Unfixed Combinations, *Surv Ophthalmol* 2008; 53: S85-S92
91. Reis et al (2006) A randomized, investigator-masked, 4-week study comparing timolol maleate 0,5%, brinzolamide 1% and brimonidine tartrate 0,2% as adjunctive therapies to travoprost 0,004% in adults with primary open-angle glaucomaor ocular hypertension, *Clin Ther* 2006; 28: 552-559 (převzato z Rania et al 2008)
92. Robin et al (2007) Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use, *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 533-540 (převzato z Constance et al 2009)

93. Savvas et al (2007) The use of dorzolamide versus other hypotensive agents to prevent glaucomatous progression, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3(5): 725-732
94. Shoji et al (2005) Intraocular pressure lowering effect of brinzolamide 1,0% as adjunctive therapy to latanoprost 0,005% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: an uncontrolled, open-label study, *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 503-508 (převzato z Rania et al 2008)
95. Schumer et al (2000) Latanoprost and cystoid macular edema: is there a casual relation? *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 94-100 (převzato z Albert et al 2008)
96. Schwarz et al (2007) Accounting for restart rates in evaluating persistence with ocular hypotensives, *Ophthalmology* 2007; 114: 648-652 (převzato z Gail et al 2008)
97. Siesky et al (2006) Comparison of three months treatment with dorzolamide and brinzolamide on perfusion pressure in primary open-angle glaucoma patients, *International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics*, April, 2006, Berlin (převzato z Lester M. 2008)
98. Silver (1998) Clinical efficacy and safety of brinzolamide (azopt) a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension, *Brinzolamide Primary Therapy Study Group*, *Am J Ophthalmol* 1998; 126:400-408 (převzato z Lester M. 2008)
99. Sleath et al (2006) Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications, *Ophthalmology* 2006; 113: 431-436 (převzato z Gail et al 2008)
100. Takagi et al (2004) Pharmacological characteristics of tafluprost, a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug, *Exp Eye Res* 2004; 78: 767-776 (převzato z Carol et al 2008)
101. Tamer C. a Oksüz H. (2007) Circadian intraocular pressure control with dorzolamide versus timolol maleate add-on treatments in primary open-angle glaucoma patients using latanoprost, *Ophthalmic Res* 2007; 39: 24-31 (převzato z Rania et al 2008)
102. Tielsch et al (1991) Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma, *The Baltimore Eye Survey*, *Jama* 1991; 266(3): 410
103. Toris C.B. a Pederson J.E. (1985) Effect of intraocular pressure on uveoscleral outflow following cyclodialysis in the monkey eye, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1745-1749 (převzato z Carol et al 2008)
104. Toris et al (2004) Increase in outflow facility with unoprostone treatment in ocular hypertensive patients, *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1782-1787 (převzato z Carol et al 2008)
105. Toris et al (2007) Effects of travoprost on aqueous humor dynamics in patients with elevated intraocular pressure, *J Glaucoma* 2007; 16: 189-195 (převzato z Carol et al 2008)
106. Tsai et al (2003) Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification, *J Glaucoma* 2003; 12: 393-398

107. Tuck MW, Crick RP. (1997) The cost effectiveness of variol mode sof screening for primary open-angle glaucoma, *Ophthalmic Epidemiol* 1997; 4(1): 3-17 (převzato z Adatia F.A. a Damji K.F. 2005)
108. van Beek et al (2000) Incidence of ocular side effects of topical β blockers in the Netherlands, *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 856-859
109. Vanladingham B.D. a Brubaker R.F. (1998) Combined effect of dorzolamide and latanoprost on the rate of aqueous humor flow, *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 191-196 (převzato z Rania et al 2008)
110. Walters et al (2004) 24-hour IOP kontrol with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, komparative clinical trial, *Surv Ophthalmol* 2004; 49: S26-S35 (převzato z Arthur et al 2008)
111. Wand et al (1999) Latanoprost and herpes simplex keratitis, *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 602-604 (převzato z Albert et al 2008)
112. Wand et al (2001) Latanoprost and periocular skin color changes, *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 614-615 (převzato z Albert et al 2008)
113. Warwar et al (1998) Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients, *Ophthalmology* 1998; 105: 263-268 (převzato z Albert et al 2008)
114. Watson P. a Stjernschantz J. (1996) A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension, The Latanoprost Study Group, *Ophthalmology* 1996; 103: 126-137 (převzato z Albert et al 2008)
115. Watson et al (2001) A 7 year prospective komparative study of free topical β blockers in the management of primary open angle glaucoma, *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 962-968
116. Yousufzai et al (1996) Prostaglandin F2 alpha and its analogs induce repase of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscules isolated from cat and other mammalian species, *Exp Eye Res* 1996; 63: 305-310 (převzato z Carol et al 2008)
117. Zelený zákal [cit. 28.4.2010] dostupné z: <http://www.zeleny-zakal.cz/glaukoma-jeho-klasifikace>