

Rola preparatów złożonych w prowadzeniu pacjentów z jaskrą. Leki złożone a monoterapia

The role of the fixed-combination drugs in glaucoma treatment. Fixed-combination drugs versus monotherapy

**Małgorzata Karolczak-Kulesza, Sonia Pecold-Zielińska,
Jarosław Kocięcki**

Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki



STRESZCZENIE

Jaskra dotyka miliony ludzi. Choroba ta jest jedną z głównych przyczyn utraty widzenia na świecie. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe często towarzyszy jej progresji. Obecnie istnieje wiele metod terapeutycznych w leczeniu jaskry, ale to terapia miejscowa pozostaje leczeniem pierwszego rzutu. W artykule autorzy przedstawiają, jak ważną rolę w prowadzeniu pacjentów odgrywa leczenie wieloskładnikowymi preparatami złożonymi, gdy monoterapia jest nieskuteczna i niewystarczająca w redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego. Omówione zostały zalety terapii złożonej – jej skuteczność, tolerancja, wpływ na przewlekłe stosowanie i współpracę pacjenta z lekarzem. Zwrócono uwagę na najnowszy lek złożony (brimonidyna + brinzolamid), jedyny niemający w swoim składzie β -bloкера. Ma to ogromne znaczenie dla pacjentów, u których terapia timololem jest przeciwwskazana.

Słowa kluczowe: jaskra, docelowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, wytrwałość, współpraca, terapia złożona

ABSTRACT

Glaucoma affects millions of individuals. This disease is one of the leading causes of blindness. Elevated intraocular pressure often associates with glaucoma progression. Nowadays, there are lots of therapeutic methods of glaucoma treatment, but topical therapy remains first choice treatment. In this article, the authors present how important role is multiple medications in the treatment of patients, when monotherapy is ineffective and insufficient in intraocular pressure reduction. The advantages of fixed-combination drugs – their effectiveness, tolerability, influence on chronic persistence and adherence have been analyzed. The attention was drawn to one of the novel fixed-combination drug (brimonidine + brinzolamide), the only one without β -blocker. It is really important for patients, for whom timolol therapy is contraindicated.

Key words: glaucoma, target intraocular pressure, persistence, adherence, fixed-combination therapy

NAJWAŻNIEJSZE

Obecnie istnieje wiele metod terapeutycznych powodujących efekt hipotensyjny w oku. Można stosować monoterapię lub leczenie preparatami złożonymi. Terapia złożona wydaje się skuteczną metodą dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie jednoskładnikowym preparatem.

HIGHLIGHTS

Nowadays, there are lots of therapeutic methods of intraocular pressure reduction. Monotherapy and fixed-combination drugs may be used. Combination therapy seems to be an effective method for patients not responding to treatment with a single drug.

WPROWADZENIE

Jaskra jest przewlekłą, postępującą neuropatią nerwu wzrokowego, w której dochodzi do degeneracji komórek zwojowych siatkówki, co prowadzi w konsekwencji do stopniowej utraty funkcji widzenia. Asymptomatyczny przebieg często usypia czujność chorego i powoduje zbyt późne rozpoznanie; nierzadko uszkodzenia w polu widzenia są już wtedy ogromne. Jaskra jest drugą najczęstszą przyczyną utraty widzenia na świecie. Szacuje się, że w 2020 r. aż 79 mln ludzi będzie dotkniętych tą chorobą, z czego 11,1 mln będzie niewidoma [1].

Jaskra charakteryzuje się często podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, progresją neuropatii nerwu wzrokowego, z towarzyszącym ubytkiem w polu widzenia. Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego jest obecnie jedyną metodą o udowodnionej skuteczności zapobiegającą progresji choroby [2]. Na początku leczenia istotne jest określenie indywidualnego ciśnienia docelowego – takiego, przy którym progresja uszkodzenia jaskrowego jest znikoma i powolna, a dobra jakość życia pacjenta zostaje zachowana. Ciśnienie docelowe powinno być modyfikowane regularnie i określane indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się redukcję ciśnienia o 20–30% w stosunku do ciśnienia początkowego [3].

MIEJSCOWA MONOTERAPIA I POLITERAPIA

Obecnie istnieje wiele metod terapeutycznych wywołujących efekt hipotensyjny w oku. Stosuje się leki miejscowe (krople), leki doustne, zabiegi laserowe oraz chirurgiczne. Spośród wyżej wymienionych to właśnie terapia miejscowa jest leczeniem pierwszego rzutu, mającym najwyższą skuteczność, przy najniższej częstości występowania działań niepożądanych [4].

Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego (EGS, *European Glaucoma Society*) rekomendowanym leczeniem jest monoterapia. Liczne metaanalizy randomizowanych badań klinicznych wykazały, że najwyższy efekt hipotensyjny uzyskuje się po zastosowaniu analogów prostaglandyn, następnie – nieselektywnych β -blokerów, agonistów α -adrenergicznych, selektywnych β -blokerów i w końcu inhibitorów anhidrazy węglanowej [3]. Niemniej jednak według Kassa i wsp. w jednym z badań prospektywnych wykazano, że aż 40% pacjentów nie odpowiada na monoterapię – tym samym wymagają oni stosowania wielu leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, by osiągnąć docelowe ciśnienie w oku [5].

Jaskra jako choroba przewlekła i postępująca wymaga długiej, rzetelnej współpracy pacjenta z lekarzem i stosowania się do zaleceń (*persistence and adherence*). Niestety, kontynuacja terapii tym samym lekiem przez długi czas zdarza się chorym bardzo rzadko. Prze-

gląd systematyczny 14 badań oceniających wytrzymałość pacjentów w stosowaniu leków dowiódł, że tylko 31% z nich kontynuuje początkową terapię w ciągu 12 miesięcy [6]. Retrospektywne badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazało, że większą wytrzymałość podczas 3-letniego stosowania leków wykazywali pacjenci przyjmujący analogi prostaglandyn, α_2 -agonistów i inhibitory anhidrazy węglanowej niż stosujący β -blokerzy [7, 8]. Jednak różnice dotyczące wytrzymałości w przyjmowaniu leków zanikają, jeśli weźmiemy pod uwagę preparaty z tej samej grupy. Retrospektywne badanie populacyjne dowiodło, że podobny odsetek pacjentów cechował się wytrzymałością w przyjmowaniu różnych analogów prostaglandyny (latanoprost 69,4%, trawoprost 70,6%, bimatoprost 68,1%) [8]. Oczywiście jest również to, że na efekt w zakresie długotrwałego stosowania leku wpływa jego schemat dawkowania (skomplikowany system terapeutyczny wymagający przyjmowania kilku leków wiąże się z mniejszą wytrzymałością pacjentów w przestrzeganiu zaleceń). Stąd też potrzeba zminimalizowania dawek leków, co poprawiłoby współpracę chorego z lekarzem.

Współpraca, czyli właściwe stosowanie się do zaleceń, stanowi również duże wyzwanie dla lekarzy prowadzących pacjentów z jaskrą. Chociaż schematy przyjmowania leków stają się coraz prostsze (niektóre leki wymagają jednorazowego stosowania w ciągu doby), a wiedza pacjentów na temat ich choroby wzrasta, wskaźnik braku współpracy utrzymuje się niezmiennie na tym samym poziomie od 25 lat (30–70%) [3]. Przyczyny braku współdziałania są różnorodne. Do powszechnych przeszkód należą: czynniki środowiskowe, sytuacyjne (trudny, niezrozumiały styl życia, częste podróże), dalej niewystarczająca wiedza na temat choroby, brak dobrej komunikacji z lekarzem, płeć (mężczyźni), stopień zaawansowania choroby, w końcu cena leków, ich działania niepożądane, problemy z aplikacją, złożoność terapii (duża liczba dziennych dawek) oraz skomplikowane, często niezrozumiałe dawkowanie [3, 8].

Pacjenci wymagający stosowania wielu leków, by zachować prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, są bardziej skłonni do odstępstw od zaleceń. W retrospektywnym przeglądzie bazy danych wykazano, że dodanie drugiego leku do monoterapii opóźniło czas zrealizowania recepty o ponad 2 tygodnie [9]. Kolejnym problemem w stosowaniu wielu leków jednoskładnikowych jest zjawisko wypłukania – redukcja stężenia pierwszego składnika przez wypłukanie go drugim. W ankiecie przeprowadzonej wśród pacjentów stosujących miejscowe leki przeciwjaskrowe 23,5% chorych aplikuje drugi lek w odstępie 5 min po zastosowaniu pierwszego, a 14% czeka mniej niż 2 min [10]. Na uwagę zasługuje również fakt, że stosowanie więcej niż jednego preparatu może się

przyczynić do zwiększenia dolegliwości miejscowych związanych z samą obecnością środków konserwujących, co może istotnie wpłynąć na wytrwałość pacjenta i jego współpracę z lekarzem.

TERAPIA ZŁOŻONA

Aby zredukować wyżej wymienione czynniki wpływające na przebieg choroby, w ostatnim czasie położono nacisk na rozwój terapii złożonej. Zasadniczo polega ona na tym, że jedna kropla preparatu umożliwia aplikację dwóch leków. Ta złożona kombinacja zawierająca dwa leki w jednej butelce ma wiele zalet w porównaniu z lekami podawanymi osobno. Zachęcający wydaje się fakt, że w terapii złożonej nie ma możliwości wypłukania leku ani konieczności zachowania odstępu między aplikacjami dwóch oddzielnych substancji. Wygoda pacjenta znacznie się zwiększa, co ma swoje odzwierciedlenie we współpracy i w skuteczności leczenia. Schwartz i wsp. dowiedli, że w ciągu roku leczenia poprawia się wytrwałość i współpraca pacjentów stosujących terapię złożoną (40,6–42,7%) w stosunku do chorych leczonych osobno dwoma preparatami (23,3–34,9%) [11]. W innym badaniu, przeprowadzonym u pacjentów, którzy przeszli z terapii dwoma lekami (latanoprostem 0,005% i timololem 0,5%) na leczenie złożone jednym preparatem zawierającym te same składniki, wykazano, że odsetek osób systematycznie stosujących dawki był znacząco wyższy w przypadku terapii jednym preparatem dwuskładnikowym (71%) w porównaniu z dwoma lekami (59,3%) [12]. Obecnie na rynku jest wiele złożonych leków dwuskładnikowych wykorzystywanych w terapii jaskry i nadciśnienia ocznego. W zdecydowanej większości są to preparaty zawierające na stałe β -bloker (timolol) i dodatkowo inhibitor anhidrazy węglanowej, α -agonistę lub analog prostaglandyny (timolol + dorzolamid, timolol + brinzolamid, timolol + brimonidyna, timolol + latanoprost, timolol + trawoprost, timolol + bimatoprost). Niestety, istnieje jedno, lecz dość poważne ograniczenie w stosowaniu preparatów zawierających związki hamujące receptory β -adrenergiczne – otóż powodują one częste systemowe działania niepożądane, takie jak: bradykardia, spadek ciśnienia tętniczego, pogorszenie stanu u osób chorujących na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [4]. Dlatego u tych pacjentów powinno się z należytą ostrożnością wybierać lek niezawierający β -bloker.

Brinzolamid + brimonidyna

Jednym z nowszych preparatów zarejestrowanych w Europie i jedynym niemającym w swoim składzie β -adrenolityku jest lek zawierający dwie substancje czynne: inhibitor anhidrazy węglanowej (brinzolamid 1%) i ago-

nistę α_2 -adrenergicznego (winian brimonidyny 0,2%). Preparat został wprowadzony na rynek w 2014 r. Lek zmniejsza produkcję cieczy wodnistej dzięki dwóm różnym mechanizmom działania. Brinzolamid hamuje anhidrazę węglanową w wyrostkach ciała rzęskowego poprzez spowolnienie wytwarzania kationów wodorowęglanowych i w następstwie zmniejszenie transportu sodu i płynów. Brimonidyna natomiast hamuje enzym cyklazę adenylową, która jest także zaangażowana w produkcję cieczy wodnistej. Dodatkowo zwiększa przepływ naczyniówkowo-twardówkowy. Badania wstępne sugerują również jej potencjał neuroprotekcyny, ze zdolnością zachowania integralności komórek zwojowych siatkówki. Jednak efekt neuroprotekcyny brimonidyny musi zostać potwierdzony w dalszych badaniach klinicznych [13].

W dużych światowych, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach wykazano większą skuteczność działania preparatu złożonego brinzolamid + brimonidyna niż obu leków podawanych oddzielnie. W badaniach porównywano bezpieczeństwo oraz skuteczność działania preparatu złożonego brinzolamidu + brimonidyny z brinzolamidem lub brimonidyną stosowanymi w monoterapii oraz z brinzolamidem i brimonidyną stosowanymi razem, ale w postaci oddzielnych kropli do oczu. W pierwszym badaniu udowodniono, że średni procent redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosił dla terapii złożonej 26,7–36,0% (vs 22,4–27,9% dla brinzolamidu, 20,6–31,3% dla brimonidyny). Natomiast drugie badanie pokazało, że lek złożony ma podobną skuteczność jak terapia obiema substancjami podawanymi jednocześnie w postaci dwóch osobnych kropli (27,0–37,6% vs 28,2–34,4%). Obie analizy dowiodły, że procent redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do ciśnienia początkowego był zgodny z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego. Stwierdzone w badaniach działania niepożądane najczęściej były miejscowe i obejmowały m.in. przekrwienie i ból oczu oraz widzenie za mgłą. Wśród ogólnych działań niepożądanych odnotowano zaburzenia smaku i suchość w ustach. Lek złożony brinzolamid + brimonidyna zawiera mniej substancji konserwującej (chlorku benzalkonium) w porównaniu z dwoma preparatami stosowanymi oddzielnie, co powinno znaleźć odzwierciedlenie w mniejszej liczbie reakcji alergicznych. W badaniu, w którym zestawiono brinzolamid + brimonidynę z brinzolamidem i brimonidyną podawanymi osobno, nie wykazano statystycznie istotnych różnic w obu grupach, oczna reakcja alergiczna na składniki preparatów była podobna (1,1% vs 1,4%) [14, 15].

Obecność obu substancji czynnych w jednym roztworze kropli do oczu zwiększa wygodę i przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia u pacjentów niedostatecznie

kontrolowanych za pomocą brinzolamidu lub/i brimonidyny podawanych oddzielnie. Ponieważ ryzyko jaskry wzrasta z wiekiem, pacjenci często są obciążeni innymi dodatkowymi chorobami ogólnymi, które uniemożliwiają ich kwalifikację do terapii timololem (β -blokerem). Wydaje się więc, że idealnym rozwiązaniem jest zastosowanie złożonego leku o podobnej skuteczności redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego, jakim jest brinzolamid + brimonidyna.

Trawoprost + timolol

Wiele badań wskazuje na znaczącą redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego po konwersji z monoterapii analogami prostaglandyn (latanoprost, trawoprost czy bimatoprost) na terapię złożoną zawierającą te substancje czynne. Każdy z wymienionych analogów jest szeroko dostępny w terapii złożonej, w połączeniu z β -blokerem – timololem. Z tych połączeń jedynie trawoprost + timolol zawiera jako substancję konserwującą chlorek polidronium; w pozostałych znajduje się chlorek benzalkonium, który zwiększa ryzyko uszkodzenia rogówki.

Preparat złożony timololu i trawoprostu stosuje się od 2006 r. W badaniu oceniającym jego efektywność u pacjentów z jaskrą otwartego kąta i nadciśnieniem ocznym, którzy byli początkowo leczeni jednym z analogów prostaglandyny, wykazano dalszą redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas 12-tygodniowej terapii (10,1% redukcji od ciśnienia wyjściowego). Co ciekawe, autorzy podkreślają, że znaczący efekt hipotensyjny uzyskali również u pacjentów z początkowym ciśnieniem śródgałkowym < 19 mmHg, sugerując tym samym, że pacjenci z jaskrą normalnego ciśnienia, u których obserwuje się progresję choroby pomimo leczenia analogami prostaglandyn, mogą być dobrymi kandydatami do terapii trawoprostem + timololem [16].

Cheng i wsp. opublikowali pracę przeglądową podsumowującą najważniejsze badania kliniczne dotyczące skuteczności redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą leków złożonych. Porównywane były preparaty złożone zawierające dorzolamid + timolol, brinzolamid + timolol, brimonidynę + timolol, latanoprost + timolol, trawoprost + timolol i bimatoprost + timolol. Zdaniem autorów lekiem, który osiągnął najwyższą skuteczność w redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego spośród sześciu preparatów złożonych, był właśnie trawoprost + timolol (wraz z latanoprostem + timololem) [17].

Trawoprost + timolol stosuje się raz dziennie, co z praktycznego punktu widzenia stanowi istotną zaletę. Badanie porównujące skuteczność preparatu aplikowanego w godzinach wieczornych lub rannych wykazało, że lek podawany wieczorem powodował nie tylko większą re-

dukcję, ale i mniejsze 24-godzinne fluktuacje ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z lekiem podawanym rano [18].

Tafluprost + timolol

Najnowszym preparatem złożonym jest połączenie tafluprostu z timololem. Lek ten, zgłoszony do Europejskiej Agencji Leków, jest wolny od konserwantów. W badaniach klinicznych najbardziej wyraźną różnicę wśród leków złożonych można było dostrzec w zakresie działań niepożądanych i tolerancji – na korzyść nowego preparatu. Częstość występowania przekrwienia spojówek i podrażnienia gałki ocznej w przypadku stosowania tafluprostu + timololu była niższa w porównaniu z innymi ocenianymi lekami złożonymi zawierającymi prostaglandynę + timolol [19].

PODSUMOWANIE

Jaskra dotyka miliony ludzi na całym świecie i jest jedną z głównych przyczyn ślepoty. W ostatnim czasie stosowanie analogów prostaglandyny stanowi leczenie pierwszego rzutu ze względu na wysoką skuteczność w zakresie obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego, bezpieczeństwo i wygodę aplikowania raz dziennie. Jednoskładnikowa terapia jest zawsze pierwszą strategią u pacjentów chorujących na jaskrę. Jeśli monoterapia lekami z grup o różnym mechanizmie działania okazuje się nieskuteczna, kolejnym krokiem jest zastosowanie kombinacji dwuskładnikowej. Leki złożone są idealnym wyborem dla osiągnięcia celu w postaci skutecznej redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego. Preparaty zawierające dwie substancje czynne z różnymi mechanizmami działania cechują się bardzo dobrą skutecznością i bezpieczeństwem. Wytrwałość w realizacji zaleceń oraz współpraca pacjenta z lekarzem wydają się jednym z ważniejszych aspektów stosowania wieloskładnikowych preparatów.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Małgorzata Karolczak-Kulesza

Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
61-848 Poznań, ul. Długa 1/2
e-mail: m.k.kulesza@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-267.
2. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2008; 130(4): 429-440.
3. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. Publicomm, Savona, Italy 2014: 134-160.
4. Inoue K. Managing adverse effects of glaucoma medications. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 903-913.
5. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertensive 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(6): 701-713.
6. Reardon G, Kotak S, Schwartz GF. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systemic review. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5: 441-463.
7. Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(4): 598-606.
8. Nguyen QH. Combination of brinzolamide and brimonidine for glaucoma and ocular hypertension: critical appraisal and patient focus. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 853-864.
9. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 2005; 112(5): 863-868.
10. Buller A, Hercules BL. Should patients choose their own eyedrops? *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84(1): 150-151.
11. Schwartz G, Burk C, Bennett T, Patel VD. Adherence and persistence with glaucoma therapy: brimonidine/timolol versus dorzolamide/timolol and various two-bottle combinations. *J Clin Exp Ophthalmol* 2012; 3(8): 1-6.
12. Inoue K, Okayama R, Higa R, et al. Ocular hypotensive effects and safety over 3 months of switching from an unfixed combination to latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27(6): 581-587.
13. Greig SL, Deeks ED. Brinzolamide/brimonidine: a review of its use in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs Aging* 2015; 32: 251-260.
14. Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, et al. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2014; 121: 2348-2355.
15. Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, et al. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther* 2014; 31: 1213-1227.
16. Nakano T, Mizoue S, Fuse N, et al. Fixed combination of travoprost and timolol maleate reduces intraocular pressure in Japanese patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a prospective multicenter open-label study. *Adv Ther* 2015; 32: 823-837.
17. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, et al. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(9): 1-11.
18. Misiuk-Hojło M, Pyziak A. Kluczowe aspekty decydujące o wyborze leku złożonego w terapii neuropatii jaskrowej – teoria i praktyka. *OphthaTherapy. Terapie w Okulistyce. Supplement* 2015; 1: 9-14.
19. Holló G, Vuorinen J, Tuominen J, et al. Fixed-dose combination of tafluprost and timolol in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: comparison with other fixed-combination products. *Adv Ther* 2014; 31: 932-944.