

Simbrinza – pierwszy jaskrowy lek złożony bez β -bloкера

Simbrinza – first glaucoma combination drug without β -blocker

Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mulak

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło



STRESZCZENIE

Jaskra jest jedną z najczęstszych przyczyn utraty widzenia w krajach wysoko rozwiniętych, a stale zwiększająca się liczba chorych wymusza poszukiwanie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. W artykule przedstawiono krótką charakterystykę leków przeciwjaskrowych od pilokarpiny po najnowszy preparat złożony zawierający brinzolamid i brymonidynę w jednej formule. Zostały omówione randomizowane wieloosrodkowe badania kliniczne dotyczące nowego preparatu, z których wynika, że lek złożony brinzolamid + brymonidyna obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe skuteczniej niż dwie składowe leku aplikowane oddzielnie, a ponadto jest bezpieczny dla pacjenta. To pierwszy lek złożony niezawierający tymololu i dlatego szczególnie rekomenduje się go chorym, u których monoterapia nie normalizuje ciśnienia wewnątrzgałkowego, a istnieją przeciwwskazania do stosowania β -blokerów i prostaglandyn.

Słowa kluczowe: jaskra, leczenie farmakologiczne, preparat złożony brinzolamid i brymonidyna

ABSTRACT

Glaucoma is one of the most frequent causes of visual loss in highly developed countries, whereas the continually increasing number of patients forces to search for new diagnostic and therapy methods. This article gives a short profile of antiglaucoma medications, from pilocarpine to the latest fixed combination of brinzolamide and brimonidine in one formula. Randomised clinical trials concerning the new preparation have been analysed, as they suggest that the brinzolamide with brimonidine combination reduces the intraocular pressure more effectively than either medication alone and is also safe for the patient. It is the first fixed combination without timolol, thus being highly recommended for those patients in whom monotherapy does not normalize the intraocular pressure and for whom β -blockers and prostaglandins are contraindicated.

Key words: glaucoma, pharmacological therapy, brinzolamide and brimonidine fixed combination

NAJWAŻNIEJSZE

Lek złożony brinzolamid z brymonidyną obniża ciśnienie oczne skuteczniej niż dwie jego składowe podawane oddzielnie. To pierwszy lek złożony bez tymololu, dlatego jest szczególnie polecany u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania β -blokerów.

HIGHLIGHTS

Brinzolamide with brimonidine combination reduces intraocular pressure more effectively than either medication alone. It is the first fixed combination without timolol, thus being highly recommended for patients for whom β -blockers are contraindicated.

Słowo „jaskra” wywodzi się od greckiego *glaukos*, oznaczającego „niebieskozielone oko”. W *Aforyzmach* Hipokratesa (V w. p.n.e.) można wyczytać, że w jaskrze „źrenica staje się barwy morskiej, a wzrok się pogarsza, za czym często idzie ślepotą także w drugim oku”. Do czasu wynalezienia wziernika prostego przez Helmholtza w 1851 r. (od tego roku datuje się początek nowoczesnej diagnostyki okulistyki) wszystko, co nie było wyraźnie widoczną zewnętrzną patologią, określano jako „leniwe oko” (*amblyopia*), a w przypadku, gdy źrenica była zielonkawa, zaburzenie widzenia nazywano jaskrą. Podwaliny patogenezy jaskry nauka zawdzięcza Richardowi Bannisterowi oraz Albrechtowi von Gräfe, który zauważył związek między podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym a symptomami jaskry, a także jako pierwszy zaczął używać określenia „ślepotą z patologicznym zagłębieniem tarczy”, mając na myśli jaskrę bez nadciśnienia. Należy jednak nadmienić, że Arabowie już wcześniej, w czasach starożytnych, powiązali nadciśnienie oczne z ryzykiem utraty widzenia [1].

Farmakologiczne leczenie jaskry było możliwe dopiero od 1875 r., kiedy do terapii została wprowadzona pilokarpina. Pozwalała ona skutecznie obniżyć ciśnienie wewnątrzgałkowe, jednak powodowała wiele działań ubocznych, takich jak: bóle głowy, krótkowzroczność czy też zwiększenie ryzyka odwarstwienia siatkówki, dlatego obecnie stosowana jest tylko w specyficznych przypadkach [2–4]. W 1925 r. do leczenia jaskry włączono epinefrynę, ale przełom nastąpił dopiero w 1978 r., wraz z wdrożeniem do leczenia preparatu z grupy nieselektywnych β -blokerów – tymololu, który stał się podstawą terapii jaskrowej w latach 80. i 90. ubiegłego wieku. Leki z tej grupy, początkowo nieselektywne, a następnie selektywne, w porównaniu z poprzednimi medykamentami wykazują wiele zalet: są lepiej tolerowane i obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe o 20–25% bez wpływu na szerokość źrenicy, ale również są obciążone ryzykiem działań niepożądanych, takich jak zadrażnienie spojówki i rogówki oraz zespół suchego oka, a także wystąpieniem działań systemowych, przede wszystkim bradykardii, arytmii i skurczu oskrzeli, które są słabiej wyrażone w przypadku leków selektywnych [3, 5]. Dalsze badania naukowe umożliwiły opracowanie inhibitorów anhidrazy do stosowania miejscowego, a kolejnym krokiem było wprowadzenie do terapii brymonidyny i pierwszej prostaglandyny, czyli latanoprostu [2–4].

Wymienione wyżej grupy leków są stosowane do dzisiaj. W przypadku niepowodzenia monoterapii Europejskie Towarzystwo Jaskrowe (EGS, *European Glaucoma Society*) rekomenduje zmianę na lek z innej grupy chemicznej lub – w przypadku dobrej tolerancji, ale niedostatecznego efektu hipotensyjnego – przejście na

lek złożony. Wszystkie dostępne do tej pory leki złożone zawierają tymolol.

Liczne wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne, jak: OHTS (*Ocular Hypertension Glaucoma Treatment Study*), CIGS (*Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study*), CNGTS (*Collaborative Normal Tension Glaucoma Study*), EMGHT (*Early Manifest Glaucoma Treatment Study*) oraz AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) potwierdziły znaczenie monitorowania ciśnienia wewnątrzgałkowego, które jest jedynym parametrem możliwym do modyfikacji. Cytowane badania wykazały istotne znaczenie redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego jako czynnika zmniejszającego ryzyko progresji wszystkich postaci jaskry – od nadciśnienia ocznego po jaskrę w zaawansowanym stadium [6], dlatego też istnieje stała konieczność poszukiwania nowych preparatów leczniczych lub modyfikowania istniejących, z myślą o chorych, u których przedstawione wyżej leki nie mogą być zalecane. Do takiej grupy należą osoby, u których stosowanie preparatów zawierających tymolol i prostaglandyny jest przeciwwskazane lub nieefektywne.

Nowy, innowacyjny preparat przeciwjaskrowy niezawierający tymolu to zarejestrowany w Polsce i innych krajach Unii Europejskiej w 2014 r. lek złożony Simbrinza, zawierający brynzolamid i brymonidynę w 1 formule do dawkowania 2 razy na dobę. Skuteczność i bezpieczeństwo leku były badane na 560 pacjentach w ramach 3. fazy sześciomiesięcznych randomizowanych wieloośrodkowych badań klinicznych, w których porównywano jego działanie z terapią brymonidyną oraz brynzolamidem, aplikowanymi oddzielnie. Okazało się, że preparat złożony Simbrinza obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe bardziej niż 2 leki podawane osobno – redukcja ciśnienia w przypadku preparatu złożonego brynzolamid + brymonidyna wynosiła od 26,7% do 36% w porównaniu z 22,4–27,9% dla brynzolamidu oraz 20,6–31,3% dla brymonidyny. Bezpieczeństwo stosowania było porównywalne dla wszystkich badanych leków [7]. Podobne badania wykonywał Nguyen [8], który testował preparat złożony (brynzolamid + brymonidyna) oraz brymonidynę i brynzolamid podawane osobno chorym z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym. Do badań zostało włączonych 690 chorych, a program ukończyło 615 z nich. Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego wykonywano o: 8.10, 15.00 i 17.00 w 2. i 6. tygodniu oraz w 3. miesiącu po rozpoczęciu badania; monitorowano także ciśnienie tętnicze. Po 3 miesiącach ciśnienie wewnątrzgałkowe u chorych, którym aplikowano preparat złożony, było znacząco niższe niż w obu grupach przyjmujących lek osobno; podobnie było w 2. i 6. tygodniu we wszystkich punktach czasowych. Działania nie-

pożądane, związane głównie z układem wzrokowym, zanotowano u 143 badanych, z czego u 58 (26,2%) leczonych preparatem złożonym, u 44 (18,8%) leczonych brynzolamidem oraz u 41 (17,4%) pacjentów, którym podawano brymonidynę.

Wprowadzenie tymololu do terapii jaskry było niewątpliwie przełomem, który uwolnił chorych od uciążliwego, obciążonego ryzykiem powikłań stosowania pilokarpiny. Leki z grupy antagonistów receptorów β -adrenergicznych, uważane za bezpieczne, mają szerokie zastosowanie w terapii jaskry, z wyjątkiem chorych z ciężkim blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia oraz pacjentów z niewyrównaną cukrzycą, ze względu na ryzyko maskowania hipoglikemii (choć badania grupy roboczej ds. cukrzycy i chorób układu krążenia [9] wykazały, że ze względu na minimalne wchłanianie systemowe stosowanie tych leków u diabetyków jest bezpieczne). Pomimo niewielkiej dawki stosowanej miejscowo tymolol może być jednak wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, np. przez przewód nosowo-łzowy lub naczynia spojówkowe. Należy pamiętać, że 1 kropla 0,5% tymololu do każdego oka odpowiada 10 mg dawki doustnej, co może prowadzić do sercowo-naczyniowych działań niepożądanych. To powiązanie stało się podstawą badania, którego celem było ustalenie zależności między okulistycznym tymololem a zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu bradykardii. Obserwowano w nim 6373 pacjentów, którzy byli przynajmniej raz hospitalizowani z powodu bradykardii, z czego 267 przyjmowało tymolol. Czas od rozpoczęcia leczenia tymololem został podzielony na okresy ryzyka: 1–30 dni, 31–180 dni i powyżej 180 dni. Stwierdzono, że po 31–180 dniach miejscowej terapii tymololem znacząco zwiększa się ryzyko wystąpienia bradykardii, czego nie zaobserwowano w czasie pierwszych 30 dni ani w ostatnim okresie, czyli po upływie 180 dni. Wynik badania wskazuje, że stosowanie tymololu może skutkować wystąpieniem bradykardii, tak więc przed wprowadzeniem terapii nieselektywnymi β -blokerami należy dokładnie zbadać pacjenta i uważnie monitorować przebieg leczenia pod kątem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych [5].

Lipidy hipotensyjne, czyli prostaglandyny i prostamidy, znajdują szerokie zastosowanie w terapii jaskry (często jako leki pierwszego wyboru) ze względu na wygodę aplikacji (raz dziennie), dużą skuteczność hipotensyjną (25–30%) oraz stosunkowo niewielką liczbę działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych należą: drażnienie przedniego odcinka, zmiana barwy tęczówki oraz wydłużenie i ściemnienie rzęs. Należy jednak pamiętać, że z powodu braku wystarczających badań nie powinno się stosować leków z tej grupy w jaskrze neo-

waskularnej, wrodzonej i z zamkniętym kątem przesączania. Przeciwwskazaniami względnymi (zwiększone ryzyko torbielowatego obrzęku płamki) są: bezsoczewkowość i rzekomosoczewkowość oraz stany po przebytych zapaleniach błony naczyniowej. Z uwagą należy aplikować leki z tej grupy chorym na astmę [2–4].

Chorym z przeciwwskazaniami do tymololu i prostaglandyn można zaproponować inhibitory anhidrazy węglanowej (IAW) lub brymonidynę. Inhibitory anhidrazy węglanowej (dorzolamid, brynzolamid) zmniejszają produkcję cieczy wodnistej i redukują ciśnienie wewnątrzgałkowe o blisko 17–22% [3, 4]. Warto także pamiętać, że oba wymienione leki z grupy IAW wywierają pozytywny wpływ na krążenie krwi w naczyniach siatkówki i nerwu wzrokowego (wazoprotekcja), co wydaje się mieć istotne znaczenie terapeutyczne, zwłaszcza w przypadku jaskry normalnego ciśnienia (JNC) [13, 14]. Badania porównawcze dotyczące tolerancji 2% dorzolamidu i 1% brynzolamidu wykazały, że najczęstsze działania niepożądane tych leków (stosowanych miejscowo) to dyskomfort oczny, definiowany jako pieczenie oraz klucie. Działania uboczne obydwu preparatów były zwykle łagodne i ustępowały po zakończeniu leczenia, jednak stwierdzono znacząco lepszą miejscową tolerancję brynzolamidu niż dorzolamidu – wynik był 1,3 jednostki niższy niż w przypadku dorzolamidu [10].

Najbardziej znanym przedstawicielem leków sympatykomimetycznych jest brymonidyna, stosowana w terapii jaskry od 1996 r. Jej skuteczność hipotensyjna kształtuje się w granicach 18–25% w stosunku do wartości wyjściowych, ponadto ma ona działanie neuroprotekcyjne w stosunku do komórek zwojowych. Nie należy jej aplikować pacjentom przyjmującym doustnie inhibitory MAO ani osobom z niskim ciśnieniem tętniczym, ponieważ obniża je najbardziej ze wszystkich leków stosowanych w jaskrze [3, 4, 11].

W przypadku dobrej tolerancji monoterapii brynzolamidem lub brymonidyną, ale braku wystarczającej redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego, według zaleceń ekspertów 4. edycji Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego, można zastosować 1 preparat stanowiący połączenie obu składowych z uwzględnieniem rekomendacji terapii złożonej (2 leków w 1 formule). Jest to rozwiązanie bardziej efektywne oraz bezpieczniejsze dla pacjenta niż 2 pojedyncze leki aplikowane oddzielnie.

Co więcej, w przypadku braku uzyskania dostatecznego efektu hipotensyjnego i konieczności dalszego obniżania CWG pomimo zastosowania kilku substancji czynnych warto rozważyć zaawansowaną politerapię polegającą na połączeniu preparatu Simbrinza z preparatami złożonymi zawierającymi prostaglandynę

i tymolol. Dzięki temu istnieje możliwość uzyskania pełnego efektu addycyjnego 4 składowych substancji należących do różnych grup terapeutycznych), podawanych tylko w 3 kroplach na dobę (łącznie 3 aplikacje na dobę) i jedynie z 2 opakowań (2 preparaty złożone). Takie rozwiązanie dodatkowo pozwala poprawić zarówno bezpieczeństwo (m.in. przez ograniczenie ilości substancji konserwujących podawanych do oka), jak i komfort chorego oraz jego prawidłowe stosowanie się do zaleceń lekarskich (mniejsza częstość aplikacji to potencjalnie mniejszy odsetek dawek leków pomijanych przez pacjenta).

Nowy lek przeciwjaskrowy, będący pierwszym połączeniem brynzolamidu i brimonidyny w 1 formule, wypełnia lukę na rynku, a tym samym stanowi odpowiedź na zapotrzebowanie na preparat wolny od tymololu i prostaglandyny. Randomizowane badania kliniczne wykazały, że połączenie brynzolamidu i brimonidyny było na ogół dobrze tolerowane i nie odnotowano żadnych

niespodziewanych problemów dotyczących bezpieczeństwa terapii, dlatego też Simbrinza stanowi efektywny i bezpieczny lek alternatywny dla pacjentów z jaskrą i nadciśnieniem ocznym, którzy potrzebują więcej niż 1 leku i u których stosowanie tymololu lub prostaglandyn nie jest wskazane ze względu na choroby towarzyszące [12]. Z drugiej strony warto także pamiętać o możliwości zastosowania preparatu Simbrinza w połączeniu z preparatami złożonymi PGA/tymolol u tych chorych, u których skuteczna kontrola CWG pomimo politerapii jest trudna do osiągnięcia.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
e-mail: misiu55@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Frezzotti R: The glaucoma mystery from ancient times to the 21st century. The glaucoma mystery: ancient concepts. *Acta Ophthalmol Scand. Suppl.* 2000; 232: 14-18.
2. Dufrane R, Ehongo A. Treatment of glaucoma. *Rev Med Brux* 2014; 35(4): 291-297.
3. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. The fourth edition. Gogma, Savona, Italy 2014.
4. Misiuk-Hojło M, Szumny D, Jurowska-Liput, et al. Farmakoterapia jaskry. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2008.
5. Pratt NL, Ramsay EN, Kalisch Ellett LM, et al. Association between Ophthalmic Timolol and Hospitalization for Bradycardia. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 567387.
6. Juneman AG, Huchzermeyer C, Rejda R. Medicinal glaucoma therapy. What can we learn from large randomized clinical trials? *Ophthalmologie* 2013; 110(12): 1134-1148.
7. Aung T, Laganowska 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(12): 2348-2355.
8. Nguyen QH, McMenemy MG, Realini T, et al. Phase 3 randomized 3 month trial with an ongoing 3 month safety extension of fixed combination brinzolamide 1% brimonidine 0.2%. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29(3): 290-297.
9. Grupa Robocza European Society of Cardiology (ESC) I European Associations for the study of diabetes (EASD) ds. cukrzycy i chorób układu krążenia. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 377-423.
10. Silver LH. Ocular comfort of brinzolamide 1.0% ophthalmic solution compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution: results from two multicenter comfort studies. Brinzolamide Comfort Study Group. *Surv Ophthalmol* 2000; 44(suppl 2): S141-145.
11. Evans DW, Hosting SL, Gherghel D, et al. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1463-1465.
12. Greig SL, Deeks ED. Brinzolamide/Brimonidine: a review of its use in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs Aging* 2015; 32(3): 251-260.
13. Siesky B, Harris A, Brizendine E, et al. Literature Review and Meta-Analysis of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors and Ocular Blood Flow. *Surv Ophthalmol* 2009; 54(1): 33-45.
14. Harris A, Moss A, Rusia D, Misiuk-Hojło M. Aktualne poglądy na jaskrę: naczyniowe czynniki ryzyka. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2010.