

**Masarykova univerzita v Brně**

**Lékařská fakulta**



**FARMAKOTERAPIE PRIMÁRNÍHO  
GLAUKOMU S OTEVŘENÝM ÚHLEM**

**Diplomová práce**

Vedoucí diplomové práce:

**MUDr. Zdeňka Mašková**

Autorka:

**Bc. Michaela Kovářová**

**obor optometrie**

**Brno, květen 2006**

***Jméno a příjmení autora:***

Michaela Kovářová

***Název diplomové práce:***

Farmakoterapie primárního glaukomu s otevřeným úhlem

***Pracoviště:***

Klinika nemocí očních a optometrie, FN U Svaté Anny v Brně

***Vedoucí diplomové práce:***

MUDr. Zdeňka Mašková

***Rok obhajoby diplomové práce:***

2006

***Souhrn:***

Teoretická část této diplomové práce podává ucelený pohled na problematiku glaukomu obecně a na problematiku POAG a jeho farmakoterapie zvláště.

Výzkumná část se zabývá konkrétně farmakoterapií POAG. Na zkušebním souboru pacientů glaukomové poradny zjišťuje jejich věkové rozložení, typy a četnost užívaných preparátů a druhy a frekvenci laserových a klasických chirurgických terapií POAG.

***Klíčová slova:***

Glaukom, primární glaukom s otevřeným úhlem, POAG, farmakoterapie, chronický prostý glaukom,  $\beta$ -blokátory.

Souhlasím, aby práce byla půjčována ke studijním účelům a byla citována dle platných norem.

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením MUDr. Zdeňky Maškové a uvedla v seznamu literatury všechny použité literární a odborné zdroje.

V Brně dne 12.5.2006

*Michaela Kovářová*

## **PODĚKOVÁNÍ**

Děkuji tímto vedoucí své diplomové práce MUDr. Zdeňce Maškové za její čas, vstřícný přístup a cenné rady. Rovněž děkuji zdravotnickému personálu Kliniky nemocí očních a optometrie ve FN U Svaté Anny v Brně, který mi zde bez problémů umožnil provést výzkumnou část této diplomové práce.

*Michaela Kovářová*

# OBSAH

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	7
<b>2</b>	<b>OBECNĚ O GLAUKOMU</b> .....	9
	2.1 Definice .....	9
	2.2 Historický přehled .....	10
	2.3 Epidemiologie .....	11
	2.4 Význam nitroočního tlaku .....	11
	2.5 Etiopatogeneze .....	13
	2.6 Klasifikace .....	16
	2.7 Diagnostika .....	21
	2.8 Terapie .....	30
<b>3</b>	<b>SPECIFIKA POAG</b> .....	33
	3.1 Patofyziologie .....	33
	3.2 Rizikové faktory .....	33
	3.3 POAG a genetika .....	34
	3.4 Klinický průběh .....	35
<b>4</b>	<b>FARMAKOTERAPIE POAG</b> .....	37
	4.1 Oční farmakoterapie .....	37
	4.2 Konzervativní léčba POAG .....	40
	4.2.1 Miotika .....	41
	4.2.2 Neselektivní sympatomimetika .....	42
	4.2.3 Beta – blokátory .....	43
	4.2.4 Inhibitory karboanhydrázy .....	45
	4.2.5 Kombinované přípravky .....	46
	4.2.6 Analogy prostaglandinů .....	47

	4.2.7	Selektivní sympatomimetika .....	47
	4.2.8	Další možnosti a budoucnost farmakoterapie POAG... ..	48
<b>5</b>	<b>VÝZKUM</b>	.....	<b>49</b>
	5.1	Metodika a materiál .....	49
	5.2	Hypotéza .....	49
	5.3	Přehled užívaných farmak .....	50
	5.4	Výsledky výzkumu .....	52
<b>6</b>	<b>DISKUSE</b>	.....	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>ZÁVĚR</b>	.....	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURA</b>	.....	<b>64</b>

# 1 ÚVOD

Glaukom je onemocnění, které lidský zrak vážně ohrožuje a poškozuje a patří na čelné místo mezi příčinami slepoty, na které se podílí v celosvětovém měřítku 13% - je tak druhou nejčastější příčinou ztráty zraku na světě. Přibližně 1,5 – 2% populace nad 40 let věku trpí glaukomovým poškozením zrakového nervu spojeným se ztrátou vidění a zorného pole. Lze tedy říci, že glaukom se dnes bohužel stal onemocněním když ne běžným, tedy přinejmenším častým.

Je celá řada typů glaukomů, které postihují i mladší generaci, a tak se glaukom stává celospolečenským problémem. Je na vědním oboru a na očních specialitech, aby problém řešení diagnostiky a léčby glaukomu byl co nejkomplexnější a odpovídal zavádění nových diagnostických a terapeutických postupů do praxe.

Filozofie konzervativní léčby glaukomu byla v minulosti pojímána pouze jako snaha snížit nitrooční tlak (NT), který byl považován za hlavní etiopatogenetickou příčinu glaukomu. V posledních letech se tento náhled na glaukomové onemocnění podstatně změnil. Glaukom je dnes považován za multifaktoriální onemocnění a vysoký NT je pouze jedním z rizikových faktorů.

V léčbě glaukomu jsou proto vhodné přípravky, které kromě působení na NT současně ovlivňují i retinální průtok a mají neuroprotektivní charakter. A velmi důležitým a nepominutelným aspektem farmakoterapie glaukomu je v neposlední řadě samozřejmě také kvalita života pacienta.

*Teoretická část* této diplomové práce si klade za cíl podat ucelený pohled jednak na problematiku glaukomu obecně – na jeho definici, klasifikaci, diagnostiku a terapii; především se však bude věnovat jednomu konkrétnímu typu glaukomu, a to primárnímu glaukomu s otevřeným úhlem ( POAG ). Zaměří se na zcela specifické znaky, jimiž se POAG odlišuje od ostatních typů glaukomu, na jeho patofyziologii, rizikové faktory, klinický průběh a rovněž na genetickou stránku tohoto onemocnění.

Velmi podrobně bude v této části diplomové práce rozebrána problematika konzervativní léčby POAG – od zcela obecného pohledu na oční farmakoterapii až po konkrétní přehled a charakteristiku jednotlivých skupin léků používaných při léčbě

primárního glaukomu s otevřeným úhlem a opomenut nezůstane ani krátký pohled do budoucnosti farmakoterapie tohoto onemocnění.

*Výzkumná část* je zaměřena na farmakoterapii POAG. Zabývá se zkoumáním souboru pacientů s touto diagnózou – především jejich věkovým složením, typy užívané medikace a jejími kombinacemi a v neposlední řadě také dalšími terapeutickými postupy při léčbě POAG, ať už se jedná o laserovou terapii či klasickou chirurgii.



## 2 OBECNĚ O GLAUKOMU

### 2.1 Definice

Glaukom (zelený zákal) je „generický termín pro specifickou oční chorobu, která má mnoho příčin a různé klinické projevy. Podle Chantrainova *Ethymologického slovníku řeckého jazyka* slovo *glaukos* znamená „jako barva moře“; vyjadřuje stav oka, jehož zornice má nazelenalý odraz mořské vody.

Některé knihy – zejména z kontinentální Evropy – definují glaukom jako skupinu stavů s jedním společným znakem: zvýšeným nitroočním tlakem. Jiné články, především z anglicky mluvících zemí, definují glaukom jako výlučně takové stavy, kde dochází k poškození zrakového nervu a ke ztrátě vidění. V běžné oftalmologické praxi se termín glaukom používá jak u pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem (ať už s nebo bez glaukomového poškození), tak i u pacientů s glaukomovým poškozením (ať už s nebo bez vysokého nitroočního tlaku).

Vysvětlení podstaty glaukomového poškození vyžaduje alespoň stručný popis vzniku a přenosu zrakového vjemu. Tedy: vidění je proces probíhající v několika fázích; na oko dopadá světlo a sítnice toto světlo transformuje na elektrické nervové impulzy, které je mozek schopen zpracovat. Světlo je pohlcováno receptory (tyčinkami a čípkami) a informace je předávána gangliovým buňkám sítnice. Celá tato zraková informace je pak jako nervový impuls vysílána do mozku. Všechny axony gangliových buněk sítnice se sbíhají na papile optického nervu, kde zrakový nerv začíná a pokračuje jako spojení oka s mozkiem.

U glaukomu nervové buňky a axony postupně odumírají – dochází k *neuropatii zrakového nervu* v důsledku ischemie (nedostatku O<sub>2</sub>), toto poškození je nevratné a definitivní (odumřelé buňky a axony již nikdy nebudou funkční). Nejzávažnějším rizikovým faktorem je v tomto případě *zvýšený nitrooční tlak*. V důsledku toho se postupně narušuje spojení mezi okem a mozkiem; přenos zrakové informace do mozku je přerušen. To je podstata problému a označuje se jako *glaukomové poškození*.

## 2.2 Historický přehled

Prvním známým dokumentem hovořícím o očních chorobách je *Humbariho kodex* z roku 1800 př. n. l., nenajdeme v něm však ani zmínku o termínu glaukom, ani popis jeho příznaků.

V *DEbers papirius* z roku 1500 př. n. l. nalezneme pouze jakýsi návod, jak zamezit pupilární dilataci, která vznikla s největší pravděpodobností jako projev rozvíjejícího se glaukomového záchvatu. S prvním termínem glaukom se setkáváme u *Hippokrata* ( 460 – 375 př. n. l. ), chybí zde však popis klinického obrazu.

V díle *Celsa a Rufuse* ( 25 př. n. l. – 50 n. l. ) se setkáváme s léčbou různých příznaků i očních chorob a nacházíme zde výraz „akroko“ – oční kapky, které obsahují opium k tlumení bolesti při akutním glaukomovém záchvatu.

V roce 1622 *Richard Banister*, autor první anglické monografie zabývající se oftalmologií, definuje termín „gutta obscura“, vyjadřující prostou kataraktu a termín „gutta sesena“, vyjadřující různé stavy amauroz, tedy i glaukomové poškození zrakového nervu.

*Marcello Malpigi* ( 1628 – 1694 ), italský profesor medicíny, poukazuje na možnost vzniku glaukomu zvětšením čočky.

V roce 1705 vydal *Brisseaux* dílo, kde je poprvé v historii hodnocena katarakta jako zakalení čočky a glaukom jako projev degenerace sklivce.

Roku 1722 vydává *Charles Saint-Yves* učebnici o očních chorobách. V kapitole o glaukomu je zde první zmínka o nazální ztrátě zorného pole. Ve stejné době je také v jiných publikacích zdůrazňován pojem „turgida tensio“ – tuhý bulbus pod digitální palpací.

*Arrachart* ve svém díle z roku 1786 podrobně popisuje varovné symptomy blížícího se glaukomu, akutní fázi a její pravděpodobné příčiny, které spatřuje v opakovaných traumatech lebky a v dlouhodobém vystavení slunečním paprskům.

*Antonio Scarpa* ( 1752 – 1832 ) popisuje ve své „Monografii o významných očních chorobách“ korneální zašednutí, rozšíření zornice a bolestivý syndrom u glaukomového záchvatu; stejně tak *Demours*, který k tomuto výčtu poprvé přidává „rain bow“ – vidění barevného kruhu v okolí plamene svíčky.

Autorem definice „absolutní glaukom“ je *William Lawrence*, chirurg královny Viktorie, který rovněž popsal závěrečné stavy této nemoci.

První definice primárního glaukomu s otevřeným úhlem pochází od *Franse Cornelia Donera*, profesora z Utrechtu a v roce 1830 přichází *William Mackenzie* s myšlenkou, že zvýšení NT je podstatou glaukomového poškození oka.

A v neposlední řadě nelze v této historické souvislosti v žádném případě opomenout ani světoznámého českého fyziologa *Jana Evangelistu Purkyně*, který se ve svém díle „Spis o zraku a vidění“ z roku 1818 zmiňuje o neblahých tlakových vlivech na buňky sítnice a zrakového nervu.

## **2.3 Epidemiologie**

Glaukom je, jak již bylo zmíněno, jedním z nejzávažnějších problémů oftalmologie, protože patří na čelné místo mezi příčinami slepoty, na které se podílí v celosvětovém měřítku 13%. Přibližně 1,5 - 2% populace nad 40 let má glaukomové poškození zrakového nervu spojené se ztrátou vidění a zorného pole. Tento výskyt dále stoupá s přibývajícím věkem až na 3,5% u osob ve věku 70 – 85 let.

Ve Spojených státech amerických trpí glaukomem přibližně 2,47 miliónu lidí a celosvětově se toto číslo pohybuje okolo 66,8 miliónu. Tzv. normotenzní glaukom, při kterém nenacházíme zvýšený NT je příčinou 1/3 – 1/2 případů glaukomu s otevřeným úhlem, v Japonsku dokonce 2/3.

I ve vyspělých zemích si je své choroby vědomo méně než 50% postižených lidí, a to i přesto, že - jak již bylo uvedeno - je glaukom celosvětově druhou nejčastější příčinou ztráty zraku na světě.

## **2.4 Význam nitroočního tlaku**

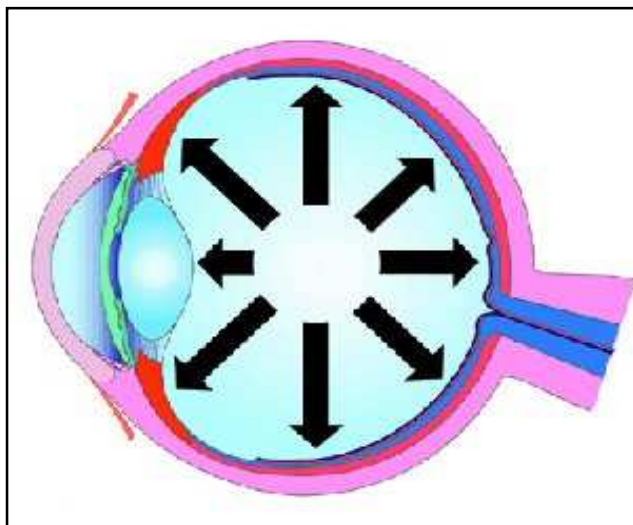
Oční koule je vyplněna nitrooční tekutinou, která vzniká v epitelu corpus ciliare v množství cca 2 mm<sup>3</sup>/min. Přes zadní komoru proudí pupilou do komory přední a odtud odtéká 90% trámčinou komorového úhlu do Schlemmova kanálu - dutého prstence za trabekulem – a dále se episklerálními věnami vstřebává do krevního oběhu. Zbývajících 10% se uveosklerálním transportem dostává z oka rovnou do krve. Nitrooční tekutina neustále omývá nitrooční tkáně, včetně čočky a vnitřní vrstvy rohovky a zajišťuje jejich výživu, neboť jak čočka tak rohovka jsou avaskulární.

Tvorba nitrooční tekutiny v oku je aktivní proces – sekrece, ale odtok musí překonávat určitý odpor. Tlak, který je uvnitř očního bulbu, není z fyzikálního hlediska nic jiného než rozdíl mezi absolutním nitroočním tlakem a tlakem atmosferickým v kterémkoli daném momentě. To, co nazýváme nitroočním tlakem, je tedy v podstatě tlakový rozdíl, relativní nitrooční tlak.

Jelikož se oční bulbus může všemi směry rozpínat jen minimálně, je nitrooční tlak výsledkem rovnováhy mezi tvorbou a odtokem nitrooční tekutiny. Důsledkem snížené tvorby nebo snazšího odtoku je snížení nitroočního tlaku. Ten naopak stoupá ve chvíli, kdy corpus ciliare tvoří více nitrooční tekutiny nebo se zvyšuje odpor odtoku.

Nitrooční tlak zachovává především stálý tvar oka, tvoří spolehlivou ochranu před deformací oční koule, na níž působí při změně směru pohledu velkou silou okohybné svaly a která je rovněž zatěžována víčky. Pokud je nitrooční tlak delší dobu příliš nízký, objevují se různé potíže, např. choroideální efúze (otok cévnatky), což vede ke zhoršení vidění. Po opětovném zvýšení NT se vše vrátí zpět k normálu. NT je rovněž nezbytný k tomu, aby se předešlo otoku některých tkání – nahrazuje vlastně onkotický tlak tím, že vypuzuje tekutinu obsahující odpadní produkty metabolismu zpět do krevního oběhu.

Z pohledu statistik je normální NT takový, který je nejčastěji měřen u zdravých očí. Avšak i u té části populace, která glaukomem netrpí, jsou zaznamenány velmi rozdílné hodnoty očního tlaku. Většina lidí má průměrný NT mezi 10 – 21 mm Hg, se středním tlakem okolo 15 mm Hg. Existují však zdraví jedinci s NT nižším než 10 mm Hg či vyšším než 21 mm Hg.



**Obr.1:**Nitrooční tlak v bulbu

Samotný fakt, že většina lidí má NT nižší než 21 mm Hg, automaticky neznamená, že je to hranice, od které nutně a nevyhnutelně vzniká glaukomové poškození. To se totiž může vyskytnout i u NT s nižší hodnotou než 21 mm Hg. Na druhé straně existují lidé mající NT nad 21 mm Hg a glaukomové poškození nemají. Hodnota NT, za níž se poškození již objevuje, je velmi *individuální* a závisí také na ostatních rizikových faktorech.

Stejně jako krevní tlak i NT stoupá a klesá. Toto kolísání je opět individuální a člověk od člověka se liší. U pacientů s glaukomem je NT nejen zvýšený, ale také více kolísá než tlak ve zdravém oku. Chceme-li toto kolísání NT monitorovat, pak jedno měření není dostačující, jsou nutná opakovaná měření v různou denní dobu – výsledkem je *denní křivka*, ukazující výkyvy NT během dne. Ta je nesmírně důležitá pro samotnou diagnózu a také pro stanovení doby vhodné k měření – NT může být např. v určitou denní dobu opakovaně v normě, ale po zbytek dne trvale zvýšený.



Obr.2: Denní křivka NT

## 2.5 Etiopatogeneze

I když je klinický obraz glaukomu již dobře znám, nebyl zatím objasněn přesný mechanismus vyvolávající specifický typ postižení. Patogeneze glaukomu je složitá a její výklad se mění v závislosti na rozvoji základních věd, metod sledování a léčení.

Dokladem toho, o jak složitý problém se jedná, je existence několika teorií mechanismu vzniku glaukomového poškození:

**a) Mechanická teorie**

Zpravidla se jedná o mechanické působení, kdy NT je natolik zvýšen, že ohrožuje výživu nitroočních tkání a po určité době způsobuje zhoršení zrakových funkcí. Zvýšená produkce komorové tekutiny ve výběžcích corpus ciliare a zejména ztížený odtok v trámčině komorového úhlu způsobuje zvyšování NT.

Vedle mechanického poškození axonů při průchodu laminou cribrosou hraje při glaukomové patogenezi roli rovněž ischemie, která doprovází zvýšený NT. Hromadí se důkazy podporující hypotézu, že pozměněný přítok krve k terči zrakového nervu hraje roli v patogenezi glaukomového poškození – buď přímo nebo tím, že zvyšuje citlivost terče na abnormální NT.

**b) Vaskulární teorie**

Neopominutelná je v případě glaukomu rovněž role vaskulárních faktorů. Význam hemoragií na disku zrakového nervu jakožto vaskulárního faktoru u glaukomu je všeobecně znám, stejně jako korelace s venózními okluzemi.

Hlavním zdrojem přívodu krve do terče je oběh v zadní ciliární arterii, dále peripapilární choroidea a do jisté míry i krátké zadní ciliární arterie. K samotnému měření průtoku krve ve zrakovém nervu se v experimentální i klinické praxi používají laserové, ultrazvukové, spektrofotometrické či barevné videoangiografické metody. Výživa papily zrakového nervu je totiž závislá na průtoku krve v něm a ten lze vypočítat z následující rovnice:

$$\text{průtok} = \frac{\text{perfúzní tlak}}{\text{odolnost vůči průtoku}}$$

perfúzní tlak = průměrný krevní tlak – NT

průměrný TK = diastolický TK + 1/3 (systolický TK – diastolický TK)

Z rovnice vyplývá, že průtok krve v terči závisí na těchto faktorech:

- arteriální TK
- NT
- vaskulární odolnost terče zrakového nervu

Dále je z rovnice patrné, že krevní průtok je nepřímo úměrný vaskulární rezistenci v cévách, takže zvýšená rezistence snižuje průtok krve papilou. Jedním z faktorů ovlivňujících tuto rezistenci a tudíž modifikujících průtok krve je autoregulace krevního průtoku v terči. Ta papile zrakového nervu umožňuje, aby si udržela konstantní krevní průtok i při změnách perfúzního tlaku – je to otázka pružného přizpůsobení terminálních arteriol. Výskyt hemoragií na terči zrakového nervu při glaukomovém poškození lze vysvětlit postupnou atrofií terče, čímž kapiláry ztrácejí svou podporu, napínají se a tím se zvyšuje jejich křehkost.

V neposlední řadě je třeba zmínit, že tato vaskulární teorie, která vysvětluje patogenezi vzniku morfologických a funkčních změn u glaukomu přímým účinkem zvýšeného NT na kapilární perfúzní tlak, je v současné době upřednostňována a některými publikacemi dokonce označována za teorii vítěznou.

### c) **Neuroprotektivní teorie**

V rámci neuroprotektivní teorie je třeba zmínit především optickou neuropatii a úbytek vrstvy nervových vláken, jejichž důsledkem je poškození zorného pole pacienta – glaukomatika. Primárními destrukčními faktory způsobujícími neurodegeneraci mohou být:

- úraz ( fyzické trauma )
- hypoxie způsobená ischemií, která vzniká v důsledku zhoršeného průtoku krve okem
- krátkodobé uvolnění glutamátu, reaktivních radikálů kyslíku nebo vznikem neurotoxických molekul oxidu dusného

Primární faktor způsobuje degeneraci přímo postižených axonů a smrt retinálních gangliových buněk. Neurony, které unikly primárnímu poškození, zdegenerují později působením toxických látek v blízkosti místa primární léze, nebo v sítnici jako důsledek poškození toxickými látkami vytékajícími z umírajících buněk.

Pojem sekundární degenerace označuje šíření degeneračního procesu na zjevně zdravé neurony, které primárně napadeny nebyly, ale nacházejí se v blízkosti již poškozených nervových buněk a jsou tím pádem pod jejich degenerativním vlivem. V důsledku těchto destrukcí – primárních i sekundárních – dochází po čase jak k apoptóze, tak k nekróze nervových buněk.

## 2.6 Klasifikace

Tradičně se jako základ pro klasifikaci různých typů glaukomu používá příčina zvýšení NT. Nejčastějším důvodem nárůstu NT je snížená kapacita odtoku nitrooční tekutiny v místě komorového úhlu a trabekulární síťoviny. Poruchy v trabekulu mívají naopak příčiny velmi rozličné.

Pro klasifikaci glaukomu je tedy rozhodující, jak vypadá komorový úhel – podle toho dělíme toto onemocnění na *glaukom s otevřeným úhlem* a *glaukom s úzkým až uzavřeným úhlem* (zde je komorový úhel blokován duhovkou). Dále je pro klasifikaci podstatné, zda se nejedná o glaukom vzniklý následkem jiného onemocnění – dělení je v tomto případě na glaukom *primární* a *sekundární*.

### A) PRIMÁRNÍ GLAUKOMY

- I. Glaukom s otevřeným komorovým úhlem – glaucoma simplex
- II. Glaukom s uzavřeným komorovým úhlem – glaucoma angulare
  - intermitens (subacutum )
  - acutum
  - chronicum
- III. Smíšená forma glaukomu

### B) SEKUNDÁRNÍ GLAUKOMY

- I. S uzavřeným úhlem
  - miotiky indukovaný, inverzní
  - pozánětlivé synechie – iris bombata
  - změna polohy čočky
  - intumescentní katarakta
  - pseudofakie
  - neovaskulární glaukom
  - iridokorneální endoteliální syndromy
  - tumory, cysty
  - stavy po úrazech, poleptáních
- II. S otevřeným úhlem
  - steroidní glaukom
  - pseudoexfoliační glaukom



- pigmentový glaukom
- po alfachymotrypsinu
- neovaskulární, hemoragický glaukom
- fakolytický glaukom
- pooperační
- epiteliální invaze
- Fuchsova endoteliální dystrofie
- retinopathia pigmentosa
- heterochromická iridocyklitis
- glaukomatocyklitická krize – Possner-Schlossman
- Cleft syndrom po traumatu
- hyphaema
- myopia gravis degenerativa
- sférofakie
- pulzující exoftalmus
- esenciální atrofie duhovky
- herpetické keratitidy

### **C) KONGENITÁLNÍ GLAUKOMY**

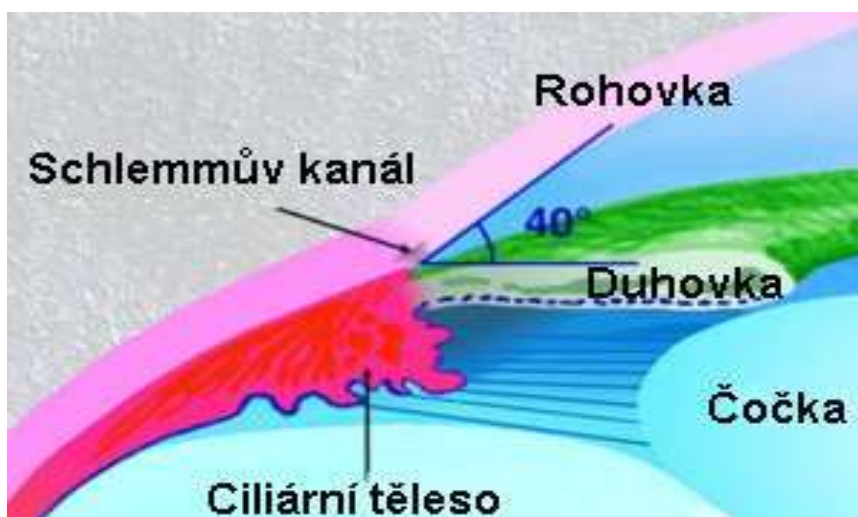
- I. Kongenitální, infantilní, juvenilní glaukom – hydroftalmus
- II. Spojený s kongenitálními anomáliemi

Nejdůležitější typy výše uvedeného přehledného rozdělení dle Růžičkové budou podrobněji popsány a rozebrány v následující části této podkapitoly.

Primární glaukom s otevřeným úhlem (POAG – primary open angle glaucoma) nebo též *chronický prostý glaukom* vzniká, pokud je komorový úhel normálně vyvinutý, není blokován duhovkou a není zde žádná jiná zjevná příčina zvýšeného NT. Z tohoto důvodu je POAG nejobtížnějším typem glaukomu pro stanovení diagnózy. Zároveň tento typ představuje 70% z celkového výskytu tohoto onemocnění.

Podstata problému zde spočívá v samotném trabekulu, které neumožňuje dostatečný odtok nitrooční tekutiny a v důsledku toho stoupá NT. Při gonioskopickém vyšetření

získáme zcela normální nález, není zde patrná žádná patologie, protože „chyba“ tkví v samotném trabekulu. Pacient také nemá žádné subjektivní potíže a POAG je často odhalen náhodou při očním vyšetření. Hlavním rizikovým faktorem je v tomto případě *věk*, rizikovou skupinou jsou lidé od 40. roku věku. Podrobněji bude tento typ glaukomu popisován v kapitole 3, která se zabývá konkrétními specifiky POAG.



Obr.3: POAG

O sekundárním glaukomu s otevřeným úhlem mluvíme tehdy, když je NT zvýšený v důsledku různých jiných onemocnění, ale komorový úhel zůstává otevřený. V trabekulu se však ukládá materiál, který ztěžuje odtok nitrooční tekutiny. K tomu může dojít např. při *syndromu pigmentové disperze* – lidé s tímto syndromem mají odlišnou stavbu oka, obvykle jsou mírně krátkozrací, přední komoru mají výrazně hlubokou a komorový úhel široce otevřený. Jejich duhovka je konkávní, v periferii vyklenutá dozadu. Tím se dostává do kontaktu se zonulami čočky, její pigment se o ně „obrušuje“ a následně zachycuje v komorovém úhlu, kde ucpává trabekulum. Při gonioskopickém vyšetření vidíme velmi pigmentovaný komorový úhel.

Do této skupiny náleží rovněž glaukom vzniklý v důsledku *pseudoexfoliačního syndromu (PEX)*, který je charakterizován šedobílými bílkovinnými usazeninami ve všech strukturách oka, tedy i v komorovém úhlu; dále *steroidní glaukom* vzniklý usazováním mukopolysacharidů v trabekulu následkem užívání kortikosteroidů, *fakolytický glaukom* u

hypermaturní katarakty a všechna další glaukomová poškození vzniklá zvýšením NT v důsledku jiného onemocnění.

Primární glaukom s úzkým až uzavřeným úhlem (PACG – primary angle closure glaucoma) je obvykle spojován s výrazným nárůstem NT. Společným znakem je úplné nebo částečné mechanické zamezení odtoku nitrooční tekutiny, které je způsobeno duhovkou. Ta se klene výrazně dopředu a komorový úhel se tím zužuje; pacient je většinou hypermetrop s mělkou přední komorou.

Na rozdíl od POAG má své charakteristické příznaky, subjektivní potíže pacienta v tomto případě jsou zhoršené vidění, bolesti hlavy, a tzv. *irizace* - barevné kruhy kolem světelných zdrojů, způsobené edémem rohovkového epitelu. Tyto příznaky mohou postupně gradovat až v *akutní glaukomový záchvat*, jehož vzniku může předcházet zvýšené psychické napětí a dilatace zornice po pobytu ve tmě.

Při akutním glaukomovém záchvatu dochází k nahromadění nitrooční tekutiny v zadní komoře a ve sklivci, jehož objem se zvětšuje a vytlačuje přední plochu čočky proti duhovce. Následným uzávěrem štěrbiny mezi přední plochou čočky a sfinkterálním okrajem duhovky nastává tzv. *pupilární blok* – nitrooční tekutina přestane procházet ze zadní komory do přední. Další městnání nitrooční tekutiny v zadní komoře vytlačí dopředu kořen duhovky a ten uzavře trámčinu komorového úhlu. Vzniklý blok odtoku nitrooční tekutiny má za následek prudké zvýšení NT k hodnotám kolem 50 – 70 torrů (mm Hg). Pacient má zhoršené vidění, pociťuje prudké bolesti, vystřelující z postiženého oka do celé poloviny hlavy, doprovázené mnohdy nauzeou a zvracením a udává rovněž irizace.



Obr.4: PACG

Při vyšetření pak uvidíme zašedlou, matnou rohovku (výše zmíněný edém epitelu), smíšenou bulbární injekci, zornici fixovanou ve střední mydriáze a nereagující na osvit. Především je ale oko při palpaci ( NT se palpuje oběma rukama, pacient má zavřené oči a dívá se dolů ) velmi *tvrdé* – může mít až 70 torrů. Akutní glaukomový záchvat je charakterizován jako náhlá příhoda oční, vyžadující neodkladnou lékařskou pomoc.

Zvláštním případem je glaukom uzavřeného úhlu s plochou duhovkou – tzv. „*plateau iris*“, který je poměrně vzácný. Duhovka se zde atypicky upíná do corpus ciliare; při mydriáze se periferní část duhovky sraší a překryje odtokové cesty. Pupilární blok v tomto případě chybí nebo je minimální a přední komora je v periferii často zcela vymizelá.

Existuje také velké množství onemocnění vedoucích k sekundárnímu glaukomu s úzkým až uzavřeným úhlem; sekundární zúžení či uzavření úhlu se může objevit např. v důsledku dislokace čočky při úrazu, dále u různých syndromů nebo pooperačně. Důležitým onemocněním, spadajícím do této kategorie, je *neovaskulární glaukom* – obávaná komplikace při diabetické retinopatii – kdy nově vytvořené cévy uzavírají komorový úhel a je zde patrná *rubeóza* duhovky (zřetelné cévy na duhovce); a rovněž sem patří *fakomorfní glaukom* provázející intumescentní kataraktu, kdy čočka v důsledku nasátí vody zvětší svůj objem, čímž dojde ke změlnění přední komory a k uzavření komorového úhlu. V neposlední řadě může být příčinou sekundárního glaukomu s úzkým až uzavřeným úhlem také přítomnost nitroočního nádoru.

Pokud jde o vývojové glaukomy, do této skupiny patří glaukomy s vrozenou goniodysgenézí bez dalších patologických změn oka, která způsobí zhoršení odtoku a tím zvýšení NT.

Patří sem *kongenitální glaukom*, vzniklý hned po narození až do 3 let věku, dále *infantilní glaukom* vznikající od 3 do 10 let věku a konečně *juvenilní glaukom* vznikající po 10. roce věku. Všechny tyto typy mohou být primární nebo sekundární. U primárního typu je komorový úhel překryt blankou zbylou z embryonálního vývoje – tzv. *Barkanovou membránou*. U kongenitálního glaukomu se dětské oko v důsledku zvýšeného NT začne - na rozdíl od dospělého oka – zvětšovat, vzniká tak hydroftalmus a oko se *myopizuje*. Dítě je světloplaché, nadměrně a bez příčin slzí a vykazuje blefarospasmus – sevření víček. Při

vyšetření pozorujeme zašednutí rohovky – edém epitelu a oftalmoskopem zřetelné *Haabovy strie* ( trhliny Descemetovy membrány ).

## 2.7 Diagnostika

Včasné odhalení glaukomu je nesmírně důležité. Léčba má mnohem větší naději na úspěch, pokud je zahájena včas, dříve než poškození dostoupí do pokročilého stadia. Včasné odhalení glaukomu je však taky poměrně obtížné, závisí jednak na zodpovědnosti pacienta – zda pravidelně navštěvuje svého očního lékaře a v neposlední řadě také na faktu, že změny v ranném stadiu nemoci jsou často obtížně odlišitelné od variací, které žádnou hrozbu nepředstavují. Oftalmolog v takovém případě často prochází určitým obdobím nejistoty, zda se u pacienta glaukomové poškození objeví či ne.

Pokud jde o *subjektivní potíže* pacienta, jsou velkou měrou závislé na typu glaukomu. Pokud se jedná o POAG, pacient nepocítuje po dlouhou dobu nic neobvyklého. Oftalmolog se tak může setkat s člověkem, který je na očním vyšetření poprvé, ale u něhož již došlo k významné restrikci zorného pole. Tento typ glaukomu je tedy třeba aktivně vyhledávat - na velké procento případů POAG se přijde okolo 40. roku věku, kdy si pacienti přicházejí pro první presbyopickou korekci.

U PACG a případného akutního glaukomového záchvatu je situace zcela jiná. Tento typ glaukomu a náhlá příhoda oční mají většinou zcela specifické příznaky, které byly popsány již v kapitole 2.3. Oba případy vyžadují neodkladný lékařský zásah a výše zmíněné příznaky pacienta téměř vždy přivedou přímo k očnímu lékaři.

Obecně tedy platí, že návštěva oftalmologa se doporučuje kdykoli se objeví potíže s viděním – ať už v jakékoli formě. Nemusí být pro glaukom zcela typické, ale vždy si zasluhují vyšetření, speciálně v případě jejich výskytu během krátké doby.

Měření NT – *tonometrie* – je v případě glaukomu základní diagnostickou metodou. Jak již bylo uvedeno, normální NT je zcela individuální a v průběhu dne se mění. Nejčastěji lze naměřit nejvyšší NT ráno, před vstáváním z postele; u některých osob lze však naměřit maximum odpoledne či jsou dvě denní maxima. Rozdíly až 6 mm Hg během dne jsou u zdravých osob možné, stejný rozdíl lze naměřit po položení na záda ze sedu. Nejčastěji udávané „normální“ hodnoty jsou v rozmezí 10 – 21 mm Hg. Tělesná námaha a sport NT snižují.

Skutečný tlak uvnitř oka nelze neinvazivně měřit. Proto při všech typech oční tonometrie usuzujeme na NT podle změny tvaru oka (oploštění nebo imprese) při působení určité síly na oko. Nejčastěji používané metody jsou aplanační tonometrie na Goldmannově principu, impresní tonometrie podle Schiøtze a různé formy „puls air“ – bezkontaktní tonometrie. Při tonometrii získáme hodnoty tonometrického tlaku, který je vyšší než tlak nezatíženého oka, jenž nás zajímá a který je třeba z tonometrického tlaku odvodit.

*Goldmannova aplanační tonometrie* je ve světě nejčastěji používanou metodou a v současné době je hodnocena jako nejpřesnější. Jejím základem je Imbertův-Fickův zákon:  $P = F/A$  kde P je nitrooční tlak v mm Hg, F je síla působící na oko a A je oploštělá plocha. U očního bulbu je navíc nutno respektovat tloušťku, odpudivou sílu oční koule a adhezivní sílu slzného filmu. Tyto veličiny se při určité velikosti aplanované plochy vyrovnávají a není nutné je počítat – Goldmann a Schmidt zjistili, že při průměru aplanované plochy 3,06 mm tyto síly nemají význam a že 1 gram síly, potřebný k oploštění rohovky, se rovná 10 mm Hg NT.

Při této technice je nutné anestetizovat bulbus a poté aplikovat 2% roztok fluoresceinu. Není proto vhodné používat anestetika s nízkým pH, která fluoresceinový roztok srážejí – v současné době již existují vhodné kombinované přípravky anestetika s fluoresceinem. Aplanační tonometr je připevněn ke štěrbinové lampě, aplanační tělísko je dvojité prizma oddělující oba obrazy právě o 3,06 mm. Na lampě se nastaví maximální osvětlení a předsadí se modrý kobaltový filtr. Je důležité správně centrovat aplanační konus a hlídat svírání očí pacienta i dotek konusu s víčky, které zkreslují výsledky. Poté přidáváme a ubíráme sílu, až se vnitřní okraje fluoresceinem zbarveného slzného lemu konusu dotýkají. Následně odečteme na tonometru výslednou hodnotu NT. Existují i další typy aplanační tonometrie na různých přenosných přístrojích, například Perkinsův tonometr, Maklakovův tonometr, Draegerův tonometr či Ton-Pen.

*Schiøtzova impresní tonometrie* je založena na principu vtlačení střední části rohovky. Je opět nutná rohovková anestezie a poté se tonometr přiloží kolmo na střed rohovky ležícího pacienta. Čím nižší je NT, k tím větší impresi rohovky dochází; závaží tonometru je pákovým systémem spojeno s ručičkou, která ukáže na škále hodnotu. Z té pak lze na připojené tabulce zjistit skutečnou hodnotu NT.

*Bezkontaktní tonometrie* – „puls air“ – je založena na oploštění rohovky nárazem vzduchu ( „fouknutí“ do oka ). Tento způsob měření se dnes již používá s přepočtem podle síly rohovky měřené pachymetrií. Čím je rohovka silnější, tím měříme falešně vyšší NT - každých 14  $\mu\text{m}$  tloušťky rohovky navíc dělá 1 mm Hg. Naopak při tenčí rohovce měříme falešně nižší NT. Pro získání co nejpřesnější informace o NT pacienta je vhodné provádět měření několikrát, opakovaně.

Vyšetření komorového úhlu – *gonioskopie* – je další důležitá diagnostická metoda pro posouzení typu glaukomu. Lze při ní pozorovat strukturu komorového úhlu, který za normálních okolností není přístupný pohledu. K tomuto vyšetření se používá *gonioskopická čočka* a existují dvě metody – přímá a nepřímá gonioskopie.

K *přímé gonioskopii* se používá *Koeppeho čočka*, což je polokulovitá konvexní čočka, která se přikládá na anestetizovanou rohovku. Přímý obraz je v tomto případě zesilován zvětšovací pomůckou, druhou rukou drží oftalmolog světelný zdroj. Obraz je patrný přímo, bez zrcadla. Vzhledem k její obtížnosti se v současnosti tato metoda již používá jen vzácně.

Při *nepřímé gonioskopii* se používá čočka se zrcadly, nejčastěji *Goldmannova čočka*. Principem je zde skleněný konus, do něhož je vsunuto zrcadlo, zkosené o  $62^\circ$  proti přední ploše. Při vyšetření na šterbinové lampě zamíříme paprsek na zrcadlo, ve kterém je vidět struktura protilehlého úhlu. Před samotným vyšetřením je nutná lokální anestezie rohovky a pokapání čočky přípravkem zlepšujícím adhezi – např. Lacrisyn. Existuje i Goldmannova čočka se třemi různě zkosenými zrcadly, kterými lze stereoskopicky vyšetřit i periferii očního pozadí a centrální části.

Tlakem goniočočky na oko se ovšem může uvolnit funkční uzávěr komorového úhlu. *Gonioskopická čočka podle Beuningena* má 4 zrcadla se sklonem  $45^\circ$  a držicí zařízení, kterým se může lehce přidržovat k oku a tím méně působit na uvolnění uzávěru komorového úhlu.

Pokud je úhel při vyšetření uzavřený, je nutné zjistit, zda jde o uzávěr funkční nebo anatomický. To lze rozlišit *impresní gonioskopií podle Forbese*, kdy impresí goniočočky zvýšíme NT v přední komoře – funkční uzávěr se zruší zatímco anatomický zůstane.

Existuje několik systémů hodnocení šíře komorového úhlu:

- **Shafferova klasifikace**

- a) *stupeň 4 ( 35 – 45° )* – velmi široký úhel, při afakii a vysoké myopii; lze bez obtíží vidět corpus ciliare, primární uzávěr úhlu je vyloučen
- b) *stupeň 3 ( 25 – 35° )* – široký úhel, lze zahlédnout sklerální ostruhu ( bělavý proužek znázorňující přední okraj skléry ); primární uzávěr zde rovněž není možný
- c) *stupeň 2 ( 20° )* – mírně zúžený úhel, viditelné trabekulum; uzávěr úhlu možný, ale nepravděpodobný
- d) *stupeň 1 ( 10° )* – velmi úzký úhel, viditelná je Schwalbeho linie ( přední zakončení Descemetovy membrány mezi trabekulem a endotelem rohovky ) a někdy horní část trabekula; riziko uzávěru úhlu je zde vysoké
- e) *štěrbinovitý úhel* – struktury úhlu nelze rozeznat, výrazné nebezpečí uzávěru úhlu
- f) *uzavřený úhel*

- **Spaethova klasifikace** – posuzuje zakřivení periferní duhovky, úpon duhovky a hloubku úhlu ve stupních. Zakřivení periferní duhovky má tři stupně:

*R ( regular, normální )* – duhovka od kořene dopředu, neklene se vpřed ani vzad

*S ( steep, strmé )* – duhovka směřuje od kořene náhle dopředu, zvýšené nebezpečí uzávěru

*Q ( queer, zvláštní )* – výrazná konkavita dozadu u myopie, afakie, subluxace čočky

Úpon duhovky může být na pěti místech:

*A ( above )* – nad Schwalbeho linií, úhel zcela uzavřen

*B ( behind )* – za Schwalbeho linií, periferní duhovka v kontaktu s trabekulem

*C ( scleral spur )* – kořen duhovky na úrovni sklerální ostruhy

*D ( deep )* – široký úhel s viditelným corpus ciliare

*E ( extremely deep )* – viditelná neobvykle široká část corpus ciliare

Stavy A a B jsou patologické; C, D a E jsou normální.

- **Shafferova a Etiennova klasifikace**

0 – nejsou viditelné struktury, uzavřený úhle

1 – Schwalbeho linie patrná, uzávěr možný

2 – Schwalbeho linie a trabekulum viditelné, sklerální ostruha neviditelná



3 – sklerální ostruha viditelná, uzávěr nemožný

4 – všechny struktury viditelné, uzávěr nemožný

Pilířem stanovení či vyloučení potenciálního glaukomu je rovněž vyšetření očního pozadí neboli oftalmoskopie, konkrétně hodnocení papily zrakového nervu. Jedná se o vyšetření nesmírně důležité, neboť změny na terči zrakového nervu většinou vznikají podstatně dříve než změny zorného pole. Včasné rozpoznání tak může pacientovi zachovat – jde-li o glaukom - zorné pole téměř nezměněné.

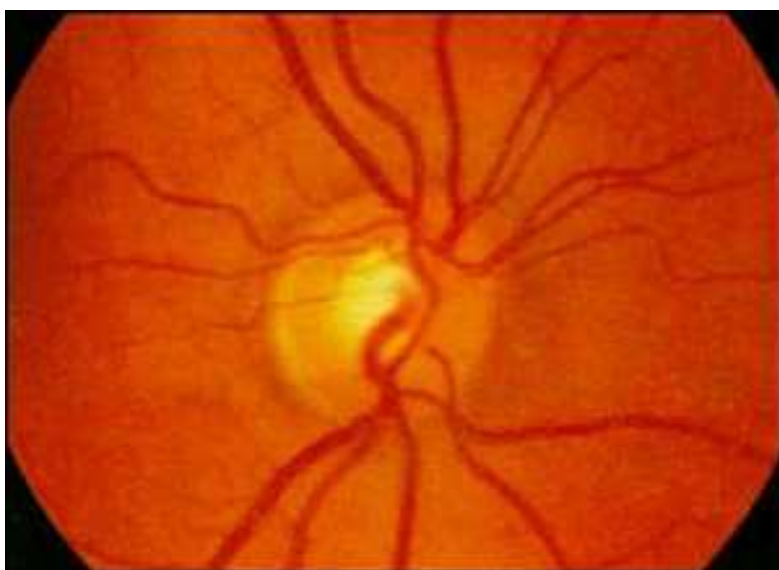
Terč zrakového nervu je tvořen nervovou tkání, gliální tkání, kolagenním pojivem a cévami. Zrakový nerv obsahuje u zdravého člověka cca 1,2 milionu axonů, jejichž buněčná jádra leží v gangliové vrstvě sítnice; vlákna jsou astrocyty spojena do svazků. Průměr teče zrakového nervu je cca 1,5 mm a lze jej rozdělit do čtyř vrstev:

1. Vrstva nervových vláken – je pokračováním sítnice a je viditelná oftalmoskopicky. Cévní zásobení se uskutečňuje větvemi arteria centralis retinae.
2. Prelaminární vrstva – oftalmoskopem viditelná jen v oblasti exkavace. Axony v této vrstvě mění směr a dostávají se z vrstvy sítnice do oblasti choroidey. Krví zásobují tuto vrstvu krátké zadní ciliární arterie.
3. Laminární vrstva – vlákna procházejí síťovinou lamina cribrosa a následně opouštějí oko. U myopických očí lze někdy oftalmoskopicky vidět šedavé tečky – povrch lamina cribrosa. Krev do této vrstvy přitéká ze zadních ciliárních arterií.
4. Retrolaminární část – část zrakového nervu nacházející se za bulbem, průměr se zde zdvojnásobuje myelinovými pochvami. Zásobení se uskutečňuje meningeálními tepnami a větvemi arteria centralis retinae.

Vyšetřováním terče zrakového nervu se zjišťují horizontální a vertikální rozměry papily a rovněž její plocha. Terč je ohraničen Elschnigovým sklerálním prstencem, který však není jeho součástí; při oftalmoskopii se oftalmolog soustředí na růžový neuroretinální lem (axony nervových vláken vstupujících do terče), především na možnou *exkavaci papily*, zapříčiněnou glaukomovou atrofií vláken zrakového nervu. Jedná se o ubývání nervových vláken a následné vyhloubení papily. Tento úsudek vyžaduje jistou zkušenost oftalmologa, neboť prohloubení papily může být do jisté míry fyziologické – záleží na její přirozené velikosti.

Naproti tomu drobné krvácení na okraji terče zrakového nervu je téměř vždy příznakem glaukomu a podobně také lokální vazokonstrikce cév na sítnici – ta se ale může vyskytovat i u jiných onemocnění papily. Podezření na glaukomovou exkavaci je rovněž výraznější, pokud se cévy při přechodu přes okraj exkavace prudce ohýbají, jedná se o tzv. „bajonetový“ ohyb cév.

V této souvislosti je ještě nutné podotknout, že u dětí je exkavace papily při správné léčbě částečně vratná, neboť dětská nervová tkáň je na rozdíl od dospělé alespoň částečně reparabilní.



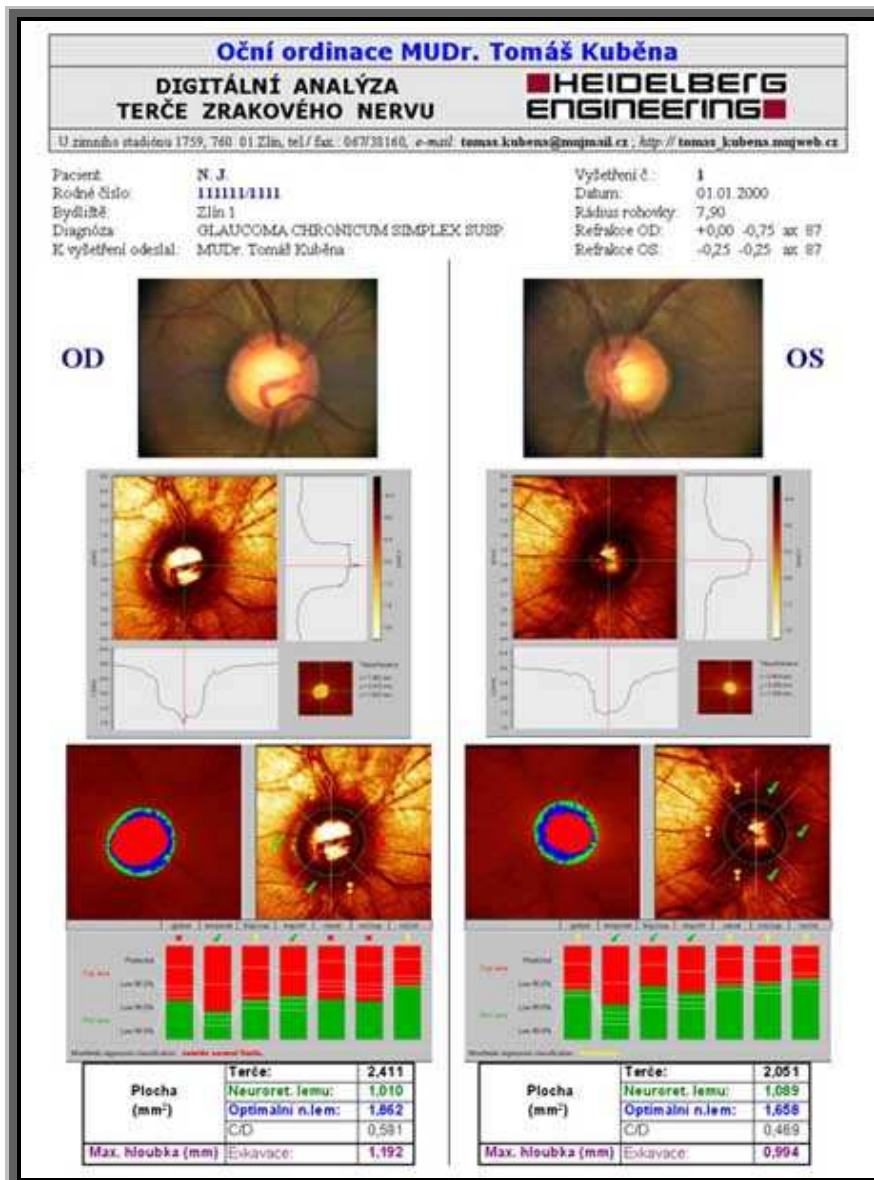
Obr.5: Papila zrakového nervu

Velmi užitečné a přesné jsou fotografie papily (monoskopické nebo stereoskopické), na nichž je možné změřit jednotlivé části terče a jejich poměr. Také nové zobrazovací techniky papily a vrstvy nervových vláken sítnice pomocí laserových metod prožívají nyní čas svého rozvoje – v posledních letech došlo k rozvoji několika technik, které umožňují objektivní zhodnocení terče zrakového nervu a dokonce dovolují určitou kvantifikaci změn na terči.

Laserová skenovací tomografie je metoda, při níž dochází k vysílání laserového paprsku, který osvítí jeden bod na sítnici. Poté je změřeno množství světla, které se z tohoto bodu odrazí a pak se postupuje stejným způsobem dále na velkém počtu bodů.

Používá se několik různých skenerů, které pracují obdobným způsobem. Například *Heidelberg Retina Tomograf (HRT)* prohlédne 65 536 bodů za 32 milisekund. Počítač

s použitím příčných řezů zrekonstruuje trojrozměrnou konfiguraci daného povrchu (povrchu zrkového nervu) a pak vše převede do barevného kódu. Výsledky jsou okamžitě viditelné na monitoru, protože měřená reflexivita je převáděna na různé barvy: žlutá znamená vysoký stupeň reflektivity, tmavě hnědá označuje nízký stupeň reflektivity a červené oblasti představují střední hodnoty. Počítač je rovněž schopen kvantitativně určit velikost různých oblastí, například neuroretinálního lemu, díky čemuž je možné zachytit glaukomové poškození v raném stadiu a sledovat změny na papile zrkového nervu v průběhu let.



Obr.6:Nález z HRT

Měření tloušťky nervových vláken je metoda, s jejíž pomocí lze určit ztrátu nervových vláken zrakového nervu. Nervová vlákna jsou znázorněna *analyzátozem nervových vláken GDx* a využívá se zde technika pracující se zvláštními vlastnostmi polarizovaného světla. Když toto světlo dopadne na povrch s pravidelnou strukturou (vrstva nervových vláken), rozdělí se světelný paprsek na dva, které kmitají v navzájem kolmém směru. Neprocházejí však povrchem stejnou rychlostí. „Opoždování“ (retardace) jednoho paprsku je závislá na tloušťce vrstvy, kterou prochází a počítač je podle míry retardace schopen spočítat tloušťku vrstvy nervových vláken a poté vytvořit její grafické zobrazení.

V neposlední řadě je důležitým diagnostickým nástrojem používaným v oftalmologii nejen k diagnostice glaukomu, ale i řady dalších onemocnění také vyšetření zorného pole – *perimetrie*. Ta hraje klíčovou roli při diagnostice glaukomu a především při monitorování postupu tohoto onemocnění. Ačkoli vyšetření papily zrakového nervu poskytuje informace o tom, zda ke vzniku glaukomu došlo či ne, z tohoto hodnocení nelze vyvodit jasné závěry o pacientově vidění; ty poskytne právě perimetrie, jež má zásadní význam pro analýzu postupu změn.

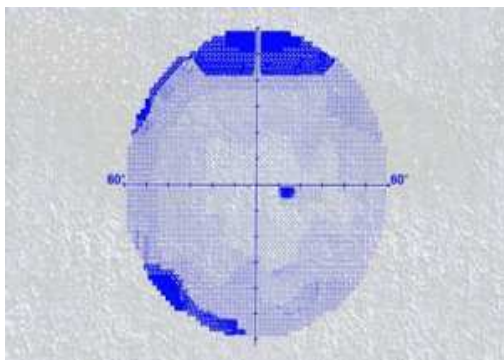
*Zorné pole* je oblast, kterou vidí oko při pohledu na jedno místo – tzv. fixační bod. Testuje se většinou na obloukovém nebo polokulovitém pozadí s určitým osvětlením. Podstatou je zkoušení diferenciální citlivosti světla, tedy schopnost oka rozlišit světelné podněty od méně osvětleného pozadí. Testováním značek s různou citlivostí v různých místech je možné získat jejich grafickou reprezentaci. Citlivost je největší v místě fixace a snižuje se směrem k periférii.

Perimetrie se dělí na dva typy – kinetickou a statickou a lze ji charakterizovat jako subjektivní vyšetřovací metodu, která může mít značné výkyvy – podle spolupráce, osobnosti a zkušeností vyšetřovaného.

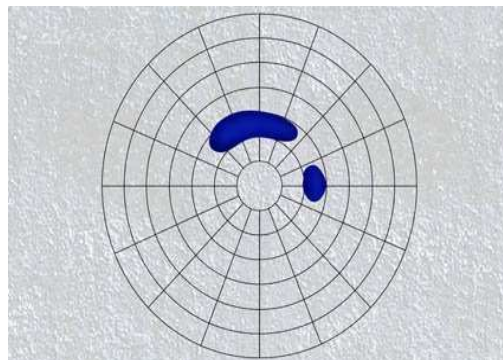
O *kinetické perimetrii* se hovoří, když se stimulus pohybuje z místa, které pacient nevidí, k viděnému. To se opakuje se stimulem určité velikosti a určitého jasu cirkulárně v rozpětí cca 15°. Místa se stejnou citlivostí – *izoptéry* – jsou značena stejným symbolem nebo barvou a pak spojena. Kromě hranic zorného pole je nutné testovat i centrální oblasti, zejména 10 - 20° kolem fixačního bodu, kde lze u glaukomu zjistit první poruchy.

Oblasti odumírání a defektů zorného pole jsou vždy u všech glaukomatiků *stejně*. První změny vyvolané glaukomem mohou být *nepřímé*, mohou vzniknout např. i při

mióze, kataraktě apod. Typické a *specifické* změny pro glaukom jsou výpadky (skotomy) v Bjerrumově oblasti (Bjerrumův skotom nahoře nebo dole 10 – 20° od fixačního bodu).



**Obr.7:** Nález z perimetrie



**Obr.8:** Skotom – ztráta zorného pole

Ve světě se nejčastěji používá *Goldmannův* kinetický *perimetr*, u kterého je možná i statická perimetrie, u nás se používá obdobný, jednodušší *kulový perimetr Zeiss Jena* s osvětlenou polokoulí o průměru 33 cm.

*Statická perimetrie* používá stacionární stimulus variabilní intenzity, většinou také na polokulovitém pozadí. Výsledky jsou většinou přesnější než u kinetické perimetrie; lze zde zjistit kvantitativní změny, tj. velikost a hloubku defektů. Většinou se provádí na automatizovaných přístrojích řízených počítači.

Testové objekty jsou v tomto případě světlo emitující diody nebo vláknová optika. Stimulus je prezentován opakovaně s různou intenzitou na velmi krátkou dobu, čas mezi stimuly je určen reaktivitou pacienta. Ten oznamuje vidění stimulu zmáčknutím tlačítka a výsledek je vytisknut počítačem buď číselně nebo v různé sytosti šedi a černi.

Ve výsledcích testů zorného pole pacienta s glaukodem mohou být značné výkyvy. Test opakovaný během několika hodin nebo dní může mít velmi rozdílné výsledky. Tato variabilita zorného pole je částečně výsledkem změn toku krve v oku. K tomu, aby mohla být stanovena dlouhodobá tendence vývoje, je tedy nezbytně potřeba uskutečnit a mít kompletní sérii testů.

## 2.8 Terapie

Vzhledem ke značné různorodosti glaukomů je i terapie jednotlivých typů rozdílná, zejména je zcela odlišný způsob léčby u forem s otevřeným a uzavřeným úhlem. V současné době jsou téměř všechny léčebné metody – farmakologické, chirurgické i laserové – zaměřeny na snížení hlavního rizikového faktoru, nitroočního tlaku. Cílem této léčby je dosažení takových hodnot NT, při kterých proces již pravděpodobně nebude pokračovat. Tento cílový tlak se udává jako snížení o 30% od původního, ale závisí to i na mnoha dalších faktorech, jako jsou pokročilost choroby, věk, životní expektace atd.

U některých pacientů ani výrazné snížení NT nezastaví postup patologických změn, zejména v pokročilém stadiu. Přesto i u normotenzního glaukomu zpravidla snížení NT progresi změn zastaví nebo alespoň zpomalí.

Pokud jde o *farmakoterapii*, v léčbě glaukomu je vhodné užití přípravků, které snižují NT a současně zlepšují pulzní a retinální průtok krve a mají neuroprotektivní charakter. Pro zvládnutí akutního glaukomového záchvatu se používají zcela konzervativní *miotika (parasympatomimetika)* a účelem je v tomto případě odstranění pupilárního bloku. Do této skupiny patří např. pilokarpin (při glaukomovém záchvatu se podává opakovaně cca po pěti minutách).

Obvyklou farmakoterapií je při stejné diagnóze také podání *osmoticky aktivních látek* - intravenózně manitol, případně 2 dcl glycerolu per os, které způsobí natažení (absorpci) vody cévami a následné snížení NT. Vzhledem k natažení H<sub>2</sub>O do cév je třeba se informovat o pacientově případné srdeční chorobě.

Podrobným rozborem problematiky další farmakoterapie glaukomu se zabývá kapitola 4 věnovaná oční farmakoterapii obecně a konzervativní léčbě POAG zvláště.

Cílem *laserové chirurgické léčby* glaukomu je, stejně jako u všech ostatních, snížení NT na bezpečné hodnoty. Toho lze, jak již bylo zmíněno, dosáhnout buď zlepšením odtoku nebo snížením tvorby nitrooční tekutiny.

*Laserová iridotomie (LITE)* se používá ke snížení tlakového gradientu v zadní komoře při akutním glaukomovém záchvatu. Za použití YAG laseru se do duhovky vypálí velmi drobný otvor a nitrooční tekutina může pak tímto náhradním odtokem cirkulovat do přední komory.

U primárního glaukomu s otevřeným úhlem je indikovaná *laserová trabekuloplastika* (LTP) prováděná pomocí argon - laseru. Pacientovi je po podání lokální anestezie na oko přiložena speciální čočka a následně se při tomto zákroku se do trabekulární síťoviny cirkulárně vypálí 50 až 100 laserových bodů.

Mezi nevýhody této metody patří fakt, že jen okolo 60% všech pacientů na léčbu reaguje, i když pacient na léčbu reaguje, pozitivní účinek většinou zhruba po třech letech vymizí a přestože průměrný NT může být snížen, kolísání NT většinou ovlivněno není.

Provedení *cyklodestrukčního výkonu* (destrukce ciliárního tělesa) je většinou „poslední instancí“. Bývá indikována u stavů, při nichž není možné provést operaci na snížení NT, nebo kde jsou naděje na chirurgický úspěch mizivé. Úpravy NT se v tomto případě dosahuje snížením počtu buněk uvnitř ciliárních výběžků koagulací, tj. tkáň produkující nitrooční tekutinu je zničena. Lze to provést buď laserem (cyklofotodestrukce) nebo mrazem (cyklokryodestrukce). Kvůli značné citlivosti corpus ciliare na bolest se tento zákrok provádí buď v retrobulbární nebo silné lokální anestezii.

*Klasická chirurgická léčba* má rovněž za cíl zvýšit odtok nitrooční tekutiny. Konkrétní chirurgická technika se volí a přizpůsobuje individuálním potřebám daného oka.

*Trabekulektomie* (TRB) se v současné době z filtrujících operací provádí nejčastěji. Po odpreparování části spojivky se skléra podélně rozpůlí a odklopí a vytvoří se tak sklerální lalok. Na hranici s rohovkou se pod ním vystříhne kus tkáně – trabekula – a po odštížení kořenu iris se uvolněné místo duhovkou vyplní. Poté se odklopená část (skléra i spojivka) opět přišije. Nitrooční tekutina tak může touto uměle vytvořenou spojkou – *filtračním polštářkem* – v místě chybějící duhovky a trabekula snadno odtékat, což přispívá ke snížení a stabilizaci NT.

V případě výše již zmíněného překrytí komorového úhlu embryonální blankou, Barkanovou membránou, se provádí *trabekulotomie* (TT) – po zavedení sondy do Schlemmova kanálu se Barkanova membrána otáčivým pohybem sondy protrhne.

*Hluboká sklerektomie* (HS) je výkon, při němž je pod spojivkovým lalokem odpreparována povrchová lamela skléry až do úrovně Descemetovy membrány. Hlubší vrstva je pak resekována včetně stropu Schlemmova kanálu tak, aby nejhlubší vrstva zůstala intaktní. Povrchová lamela se pak přišije zpět - na nejhlubší vrstvu – a touto ztenčenou sklérou je pak vstřebávání nitrooční tekutiny usnadněno.

*Implantace drenážních systémů* představuje možnost filtrace nitrooční tekutiny tam, kde jsou jiné výkony neúspěšné. Princip většiny implantátů je obdobný. Skládají se z hadičky (většinou silikonové), jejíž jeden konec je implantován do přední komory. Druhým koncem je pak nitrooční tekutina odváděna do vzdáleného místa, kde se vstřebává buď do destičky nebo do cerklážního pásku; u některých implantátů odtok není regulován, u jiných je omezen zúžením. Chirurgický zásah s použitím implantátů bývá často posledním pokusem o regulaci NT.

Většina glaukomatiků netrpí v době, kdy je stanovena diagnóza, žádnými nepříjemnými příznaky. Nicméně léčení probíhá často metodami, které mohou být spojeny s potenciálními vedlejšími účinky. A tak pacient s glaukomem je někdy nucen přijmout pokles současné kvality života v zájmu budoucí stabilizace svých zrakových funkcí.



## 3 SPECIFIKA POAG

### 3.1 Patofyziologie

Primární glaukom otevřeného úhlu je, jak již bylo výše zmíněno, nejčastějším typem glaukomu. Jedná se o onemocnění poměrně záluďné vzhledem k tomu, že dlouho probíhá bez jakýchkoliv subjektivních potíží a často jsou proto diagnostikovány až v pokročilém stadiu.

Dlouho se na POAG nahlíželo jako na onemocnění, při kterém zvýšený NT způsobí typickou atrofii terče zrakového nervu a změny zorného pole. Teprve populační studie ukázaly, že mnoho osob s vyšším NT nikdy glaukomem neonemocní, zatímco jiní lidé se statisticky zcela normálním NT mají typické glaukomové změny. Z toho vyplývá, že kromě NT zde musí působit i jiné faktory. Proto se dnes POAG definuje jako chronická progresivní neuropatie se společnými morfologickými změnami terče zrakového nervu v nepřítomnosti jiných očních chorob nebo vrozených anomálií. S těmito změnami je rovněž spojen progresivní úbytek gangliových buněk sítnice a poruchy zorného pole.

Relativní riziko sice stoupá se zvyšujícím se NT, ale neexistuje průkaz hraničního NT pro vznik této choroby. Pokud POAG vznikne při relativně nízkém NT, mají zde poměrně větší význam další rizikové faktory.

### 3.2 Rizikové faktory

Za nejvýznamnější rizikový faktor je všeobecně považován *nitrooční tlak*. Bylo prokázána neexistence hraniční hodnoty NT pro vznik glaukomového poškození a pětiletá studie ( Collaborative glaucoma study ) ukázala, že jen u malého procenta osob s vyšším NT nastaly typické změny zorného pole. Ty ovšem naopak vznikaly i u osob se zcela normální hodnotou NT.

Zvýšení NT je, jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, způsobeno zhoršenou odtokovou snadností nitrooční tekutiny trabekulární síťovinou. Německá lékařka a anatomka E. Lütjen - Drecollová prováděla histologický výzkum očí u zemřelých pacientů, kteří trpěli POAG a zjistila, že odtokový odpor je zvýšen přibýváním extracelulárního materiálu v trabekulární síťovině a že množství tohoto nově vzniklého materiálu koreluje

s úbytkem axonů zrakového nervu. Z toho vyplývá, že NT je v tomto případě společným faktorem, zodpovědným za obě uvedené patologické změny.

Věk pacienta je dalším výrazným rizikovým faktorem. Není tomu tak proto, že by glaukomové poškození ve vyšším věku rychleji postupovalo, ale spíše proto, že s postupujícím časem dochází ke ztrátě nervových vláken, tyto ztráty pomalu akumulují a starší pacient má tedy na vznik poškození „více času“.

Dalším z rizikových faktorů je rodinná anamnéza. Pacientův genetický kód do jisté míry určuje, zda je pacient schopen bez poškození snést určitou úroveň NT. Výskyt glaukomu v rodině představuje významný ukazatel závažnosti onemocnění, zvláště pokud se jedná o výraznější poškození zrakových funkcí glaukodem.

Rasa má rovněž zcela jistě vliv jak na NT, tak na poškození zrakového nervu. Pacienti černé rasy mají obecně vyšší NT a větší pravděpodobnost vzniku poškození při určité hodnotě tlaku. Rovněž zde bylo již uvedeno, že POAG je mnohem častější v Japonsku než v Evropě. Kromě genetické predispozice tu hrají klíčovou roli také každodenní životní podmínky.

Další teorií o vzniku exkavace papily zrakového nervu je teorie excitotoxická. Některé neurotransmitery, jako glutamát, jehož množství ve sklivci je u glaukomatiků mnohonásobně vyšší než u osob bez glaukomového poškození, mohou vyvolat aktivaci excitotoxických aminokyselin a ty pak dále působí pokračující smrt gangliových buněk sítnice. Tyto mechanismy jsou prozatím studovány a terapeuticky je lze ovlivnit neuroprotektivním charakterem farmakoterapie ( viz kapitola 4 ).

Mezi rizikové faktory POAG dále patří myopie, oběhové poruchy a v neposlední řadě také diabetes mellitus. Naproti tomu kouření a pití alkoholu, tak často zakazované lékaři, nepatří mezi rizikové faktory pro glaukom.

### ***3.3 POAG a genetika***

POAG se řadí mezi multifaktoriální onemocnění, avšak v poslední době bylo lokalizováno šest genů pro tento typ glaukomu, což ukazuje, že se nejedná o jedinou chorobu. Jednotlivé lokusy jsou popsány GLC1 a písmeny A – F.

GLC1A vzniká mutací proteinu známého jako TIGR gen ( trabecular meshwork inducible glucocorticoid response ), který je lokalizován na prvním chromozomu a nachází

se zejména u juvenilní formy POAG. Je zodpovědný za zvýšení NT po lokálním, ale i celkovém podávání kortikosteroidů. Byl však odhalen i u prokázaného normotenzního glaukomu.

Gen GLC1B bývá často nalezen u normotenzní formy glaukomu u dospělých pacientů. Další lokusy vyvolávají glaukom v dospělosti – GLC1C na třetím chromozomu, GLC1D na osmém chromozomu, GLC1E na desátém a GLC1F na sedmém chromozomu. Přenos těchto uvedených genetických skupin je autozomálně dominantní.

Další zjištění genetické podstaty glaukomu by mohlo vyjasnit patogenezi a popřípadě zlepšit terapii, protože se ukazuje, že u některých skupin je farmakoterapie účinnější než u jiných.

### ***3.4 Klinický průběh***

Vzhledem k tomu, že POAG probíhá dlouhou dobu bez subjektivních potíží, bývá často diagnostikován až při rozsáhlých změnách zorného pole, které je pacient již schopen zaregistrovat. Nejspolehlivější diagnostickou metodou je v případě POAG sledování nálezu na papile zrakového nervu – glaukomové změny v této oblasti jsou zcela typické a mohou na přítomnost choroby upozornit daleko dříve, než je možné zjistit poruchy zorného pole.

Ani přítomnost suspektní papily však ještě jednoznačně neznamená jistou přítomnost glaukomu, a proto je nutné pátrat i po dalších možných projevech, jako jsou např. změny vrstvy nervových vláken na sítnici.

POAG je bilaterální choroba, avšak velmi často se vyskytuje s výraznou asymetrií. Z tohoto důvodu je podezření na tuto chorobu vždy, když je zjištěna asymetrie nálezu na papilách a rovněž asymetrie v hodnotách NT na obou očích. Ke stanovení diagnózy je proto vhodné fotograficky zaznamenat stav terče zrakového nervu a sledovat jeho změny v čase, které původní hypotézu o onemocnění POAG buď potvrdí nebo vyvrátí.

Pokud mluvíme o POAG, je třeba mít na paměti, že se jedná o heterogenní chorobu, kdy podle morfologických změn papily zrakového nervu lze rozeznat několik základních typů:

- Fokální glaukom se projevuje snadno přehlédnutelnými fokálními změnami neuroretinálního lemu, jehož úbytkem vzniká většinou dole temporálně lokalizované zvětšení exkavace

- Věkem podmíněný sklerotický glaukom nalézáme zejména u starších nemocných a vyznačuje se bledší papilou, mělkou exkavací, výraznou peripapilární atrofií, sklerózou choroidey a zúžením cév
- Myopický glaukom je rozpoznatelný podle velké myopické papily nepravidelného tvaru ( tzv. sekundární makropapila ), myopického konusu a mělké, nepravidelné exkavace s nepřilíš výrazným zvýšením NT
- Juvenilní glaukom otevřeného úhlu můžeme nalézt u osob od 10 do 35 let. Někdy jde o pozdně se manifestující glaukom s vrozeným základem, jindy zde nalezneme změny svědčící pro glaukom sekundární. Pokud se jedná o glaukom primární, je zde patrná hluboká a široká, často asymetrická exkavace papily a NT zde bývá výrazně vyšší a kolísavý.
- Normotenzní glaukom rovněž patří do skupiny POAG. Vyznačuje se statisticky normálními hodnotami NT a fokální exkavací s častou hemoragií na okraji terče, vypovídající o vaskulárních změnách. Typické jsou i glaukomové změny zorného pole, mnohdy s paracentrálními výpadky.

V neposlední řadě je v souvislosti s POAG třeba zmínit se alespoň stručně o pojmu oční hypertenze. Jedná se o stav, kdy při opakovaně naměřeném vyšším nitroočním tlaku nejsou patrné žádné změny ani na papile zrakového nervu ani v oblasti zorného pole. Z populačních studií je patrné, že tento stav je častější než samotný glaukom. Při posuzování je samozřejmě nutné brát v úvahu i další rizikové faktory, jako rodinnou anamnézu, asymetrii apod. Pokud diagnostikujeme oční hypertenzi a NT není vyšší než 30 mm Hg, terapie se nezahajuje. Nicméně je známo, že cca v 1% za rok se tento stav může vyvinout v glaukom a z tohoto důvodu je třeba takovéto pacienty na toto riziko důrazně upozornit a vývoj jejich stavu pečlivě sledovat.

## 4 FARMAKOTERAPIE POAG

### 4.1 Oční farmakoterapie

Prvním krokem při vědeckých pokusech o hledání nového léku je pátrání po látce (molekule) se specifickým, jasně definovaným farmakologickým účinkem. Pokud jsou tyto pokusy úspěšné a zmíněná substance je nalezena, nemusí být ještě automaticky dobrým lékem. Látka, která by potenciálně mohla být použita jako lék, musí být účinná nejen *in vitro*, ale také v lidském těle, *in vivo*. Kromě toho by měl být požadovaný účinek mnohem silnější než jakékoli případné vedlejší účinky a rovněž by daná látka samozřejmě neměla být v koncentracích nutných k léčebnému účinku toxická.

Mezi další kritéria pro danou látku patří její snadná aplikace a v závislosti na indikaci buď krátkodobý nebo dlouhodobý účinek. Uvážíme-li všechny tyto požadavky, pak není divu, že farmaceutický průmysl potřebuje poměrně dlouhou dobu k tomu, aby z velkého výběru potenciálních léčiv, který má k dispozici, uvedl na trh jediný lék.

Vždy, když je lék předepisován, je velmi důležité, aby se bezpečně dostal do místa potíží, aniž by nadměrně zatěžoval zbytek organismu. Celý tento proces farmakokinetiky začíná přenosem farmakologicky aktivní látky do těla a její distribucí v organismu a končí vylučováním této substance z organismu ven. V závislosti na svém chemickém profilu mají různé látky rozdílnou afinitu k jednotlivým částem těla. Tento mechanismus může být pro organismus na jednu stranu velmi prospěšný, avšak na straně druhé může také bránit účinné medikamentózní léčbě.

Pokud jde o oftalmologii - podává-li se lék ve formě *tablety*, dostane se krví do oka jen velmi malá část, jen cca 1%. Ve vodě rozpustné hydrofilní látky, obsažené v této formě léků, totiž jen velmi obtížně pronikají k sítnici nebo zrakovému nervu; snadno se dostanou pouze k choroidee a například čočka je úplně mimo dosah většiny takovýchto léků.

Další možností je aplikace léku *injekcí* buďto pod spojivku nebo do tukové tkáně obklopující bulbus. Tento způsob aplikace je však pro pacienta velmi nepříjemný a bolestivý a navíc naprosto není vhodný pro dlouhodobou terapii.

Nejúčinnějším a pro pacienta nejpohodlnějším způsobem terapie v oftalmologii, POAG nevyjímaje, je aplikace léku ve formě *očních kapek*. Ty se do oka dostávají

především přes rohovku, jejíž vrstvy jsou střídavě hydrofilní a hydrofobní. Z toho vyplývá, že pokud má být látka schopna proniknout těmito jednotlivými vrstvami, musí být rozpustná jak ve vodě, tak i v tucích, tj. být zároveň hydrofilní i hydrofobní.

Mnoho léků, které účinně snižují NT, tyto požadavky zcela nesplňuje. Dokonce i z těch „nejdokonalejších“ kapek oko vstřebá pouze 1 – 5%. Většina nevstřeba látky odtéká slzným kanálkem do nosu a do hltanu, odkud se dostává do žaludku. Menší část pronikne do spojivkových cév a odtud se přímo vlévá do krevního oběhu. Nejčastějším cílem těchto léků uvnitř oka jsou tkáně předního segmentu – přední oční komora, duhovka a corpus ciliare. Uplatnit léčebný vliv na struktury zadního segmentu oka je poměrně obtížné.

Lék, který je k dispozici ve formě kapek, musí nejen dobře pronikat do oka, ale musí splňovat také některé další požadavky. Například by neměl při aplikaci pálit a štípat; některé látky nelze použít, protože jsou k dispozici pouze v příliš kyselých nebo příliš zásaditých roztocích. Dalším požadavkem je bezbarvosť roztoku, neboť barvy by ovlivňovaly vidění a rovněž je nepřijatelná vysoká viskozita kvůli případnému slepení víček.

Všechny typy očních kapek mohou působit nežádoucí vedlejší reakce nebo alergii a v takovém případě je třeba léčbu přerušit nebo vyzkoušet jiný preparát, který bude pacient lépe snášet. Menší potíže, jako mírné a dočasné pálení v očích, jsou neškodné a většinou v krátké době zmizí. Jelikož se značná část léku dostává do krve, platí zde stejné kontraindikace jako u systémové léčby stejnou látkou. Kvůli možným systémovým vedlejším účinkům při užívání očních kapek je proto nezbytně nutné, aby byl pacientův ošetřující lékař s předepsanou oční léčbou seznámen – v závislosti na látce může totiž docházet ke specifickým kontraindikacím nebo interakcím léků. Předepíše-li oční lékař více léků, neměly by tyto být aplikovány zároveň, ale alespoň s několikaminutovým intervalem. Minimalizuje se tím riziko vyplavení prvního léku druhým.

Naučit se správně aplikovat oční kapky je snadné a ve většině případů to pacient zvládne sám. Optimální je aplikace kapky na odkrytou spojivku na vnitřní straně dolního víčka; většina léků při léčbě POAG se aplikuje jednou až dvakrát denně.

Oční léky jsou speciálně upravené tak, aby vytvářely stabilní roztok bez tvorby sedimentu, aby se aktivní léková molekula nerozpadala ( např. vystavením světlu ) a aby látka neobsahovala žádné mikroorganismy ( bakterie apod. ). K výrobě farmak dochází sice ve sterilním prostředí, jakmile je však lahvička jednou otevřena, bakterie do ní mohou snadno proniknout. Z toho důvodu jsou do očních kapek přidávány konzervační látky, které zabraňují růstu mikroorganismů a zajišťují tak bezpečné užívání kapek. Protože se však nikdy nepodaří zabránit tomuto růstu absolutně, platí pravidlo, že by kapky neměly být používány déle než měsíc po prvním otevření lahvičky.



Obr.9: Aplikace očních kapek

Kromě očních kapek jsou na trhu také *gely*, které po aplikaci do oka zkapalní a účinkují úplně stejně jako kapky. Použití gelu může být za jistých okolností pohodlnější a rovněž jeho účinek může být dlouhodobější.

Pokud jde o *masti*, jejich aplikace by teoreticky měla být ideálním řešením pro lokální léčbu – s mastí se pacientovi lépe manipuluje, lék se udrží déle na povrchu oka a může tedy účinkovat delší dobu. Značnou nevýhodou v tomto případě však zůstává snížení zrakové ostrosti v důsledku vytvoření mastného filmu a také slepení víček a řas. Z těchto důvodů se mast většinou užívá jen před spaním nebo u pacientů, kteří mají oko kryté obvazem. Při léčbě glaukomu hrají masti jen vedlejší roli a zcela jednoznačně při této diagnóze vítězí aplikace léku ve formě očních kapek.

## **4.2 Konzervativní léčba POAG**

Cílem všech typů terapie glaukomu je dosažení tzv. *cílového tlaku*, tj. takových hodnot, při kterých proces poškození zrakových funkcí již nebude pokračovat. Je pravděpodobné, že při původních hodnotách kolem 40 mm Hg bude stačit snížení na 25 mm Hg, kdežto tam, kde již při hodnotách kolem 22 mm Hg pokračují glaukomové změny papily a zorného pole, bude snížení na tzv. hraniční hodnotu 21 mm Hg zcela nedostatečné a bude zde nutné dosáhnout hodnot kolem dolní hranice normálu. Jak již bylo uvedeno, cílový tlak se udává jako snížení o 30% od původního, ale závisí též na mnoha dalších faktorech.

Jak již bylo výše zmíněno, POAG je nejobtížnějším typem glaukomu pro stanovení diagnózy. Tento typ glaukomu představuje 2/3 z celkového výskytu glaukomů a čím dříve je diagnostikován a čím menší funkční změny jsou přítomny, tím větší je pravděpodobnost kompenzace NT monoterapií.

V léčbě glaukomu sledujeme tři cíle:

1. Zabránit progresi poškození zrakových funkcí
2. Snížit NT na hodnotu cílového tlaku
3. Minimalizovat vedlejší účinky a komplikace léčby

Současná definice POAG konstatuje, že se jedná o chronickou progresivní neuropatii zrakového nervu, při které je poškození zrakových funkcí způsobeno mimo jiné i vysokým NT. V podkapitole 2.8 bylo již uvedeno, že v léčbě glaukomu jsou vhodné přípravky, které účinně snižují NT a současně zlepšují pulzní a retinální průtok krve a mají neuroprotektivní charakter. Ideální by měl být přípravek, který je pro nemocného bezpečný, má minimální vedlejší účinky, snižuje NT na hodnoty pro oko dostatečně bezpečné, zlepšuje průtok krve terčem zrakového nervu i hemodynamické parametry a zabraňuje glutamát-indukovanému poškození buněk – apoptóze.

Stručný historický přehled vývoje konzervativní léčby glaukomu:

1876 – cholinergika ( pilokarpin )

1950 – neselektivní adrenergní agonisté ( sympatomimetika )

1976 -  $\beta$ -blokátory

1994 – prostaglandíny

1995 – lokální inhibitory karboanhydrázy ( ICA )



1996 – selektivní  $\alpha$ -adrenergní agonisté ( brimonidin )

1997 – neuroprotektiva

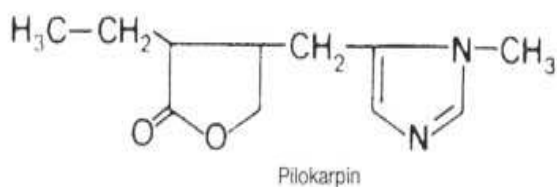
- hypotenzní lipidy
- blokátory kalciových kanálů
- inhibitory endotelinu

#### 4.2.1 Miotika ( parasymptomimetika )

V roce 1876 se začal jako lék první volby používat *pilocarpin*. Miotika (tab. 4.1) se svými nežádoucími účinky ( mióza, ciliární spasmus, kataraktogenní působení atd. – tab. 4.2 ) jsou pro léčbu POAG využívána stále méně, avšak zůstávají dosud lékem první volby u glaukomu s uzavřeným úhlem – uvolňují totiž kořen duhovky spolu se značným roztahováním trabekulárních otvorů v trámčině komorového úhlu. Tento účinek je důsledkem kontrakce longitudinálních vláken m. ciliaris a konečným efektem je zvýšení odtoku komorové tekutiny a tím snížení NT.

**Tab. 4.1 Přehled miotik ( parasymptomimetik )**

<i>Pilocarpin</i>	<i>Karbachol</i>
Collyrium pilocarpini chlorati 1%, 2%, 3% gtt oph (magistraliter příprava ) Pilocarpin Ankerpharm 2% gtt oph (Ankerpharm ) gtt ole oph Pilogel HS gel oph ( Alcon ) Pilotonina 2% gtt oph ( Farmila Farmaceuti)	Isopto – Carbachol 1,5%, 3% gtt oph ( Alcon – Couvreur ) Jesteryl Viskos 1% gtt oph ( Ankerpharm )



**Obr.10:** Chemická struktura pilokarpinu

**Tab. 4.2 Přehled nežádoucích účinků miotik**

<i>lokální</i>	
<i>subjektivní</i>	<i>objektivní</i>
ciliární spazmus <ul style="list-style-type: none"> <li>• pocit periorbitální bolesti</li> <li>• bolest hlavy</li> <li>• škrubání v oku</li> </ul> akomodativní obtíže zhoršení vizu <ul style="list-style-type: none"> <li>• mlhavé vidění</li> <li>• zhoršení vidění za šera slzení, občasné pálení</li> </ul>	mióza myopizace hyperemie spojivek kataraktogenní působení pigmentové cysty při zornicovém okraji zadní synechie ( možnost vzniku odchlípení sítnice ) pupilární blok ( paradoxní reakce )
<i>celkové</i>	
bronchospazmus, edém plic, zvýšené slinění, pocení, bolest hlavy, diarea ( úzkostné stavy, apnoické stavy )	

#### 4.2.2 Neselektivní sympatomimetika

V roce 1950 se v léčbě glaukomu objevují sympatomimetika ( tab. 4.3 ) – dosud používané adrenalinové preparáty mají u některých typů glaukomu své místo jako lék další volby. Jejich účinek na  $\alpha$ -receptory vede k vazokonstrikci s následným snížením tvorby nitrooční tekutiny, účinek na  $\beta$ -receptory vede k vazodilataci s následným zlepšením odtoku nitrooční tekutiny. Užívají se epinefrin (adrenalin) a dipivefrin ( dipivaloylester epinefrinu ), který se teprve v oku mění na epinefrin – adrenalin. Dipivefrin lépe proniká do oka, lze proto použít nižší koncentrace a snížit tak výskyt nežádoucích účinků ( tab. 4.4 ).

**Tab. 4.3 Přehled neselektivních sympatomimetik**

<i>Epinefrin ( adrenalin )</i>	<i>Dipivefrin</i>
Collyrium adrenalini hydrigentartarici 1% gtt oph (magistraliter příprava ) Glaucon 2% gtt oph ( Alcon )	D-Epiphrin 0,1% gtt oph ( Allergan ) Oftanex 0,1% gtt oph ( Santen ) Oftanex 0,1% 1 mg / 1 ml SDU gtt oph ( Santen )

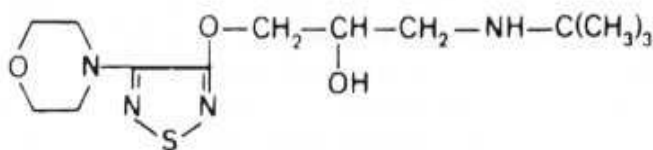
**Tab. 4.4 Nežádoucí účinky sympatomimetik**

Lokální	Celkové
hyperemie slzení podráždění kumulace adrenochromu ve spojivce CME ( cystoidní makulární edém )	arytmie palpitace zvýšení TK bolesti hlavy změny na EKG

### 4.2.3 Beta - blokátory

Rok 1976 znamenal v glaukomatologii ohromný přínos zavedením  $\beta$ -blokátorů (tab. 4.5) do lokální léčby. Již několik desítek let jsou  $\beta$ -blokátory všude ve světě lékem první volby u glaukomu s otevřeným komorovým úhlem – snižují NT při místním podání až o 30% tím, že omezují produkci nitrooční tekutiny. Tento účinek je z největší části způsoben poklesem prokrvení corpus ciliare.

*Neselektivní  $\beta$ -blokátory* mají vazokonstrikční charakter, snižují perfúzi terčem zrakového nervu snížením srdeční frekvence a kontraktility. Udává se, že *selektivní  $\beta$ -blokátory* ( Betaxolol ) mají určité vazodilatační vlastnosti zlepšující perfúzi terčem zrakového nervu a zároveň snižující NT. Zrychlují též krevní průtok sítnicí a tím zvyšují ochranu zorného pole a mají rovněž určitou schopnost blokovat kalciové kanály, snižují však srdeční frekvenci a kontraktilitu, i když v menší míře.



Timolol

**Obr.11:** Chemická struktura timololu

Selektivní  $\beta_1$ -blokátor – Betaxolol-Betoptic – má 70krát vyšší selektivitu vůči  $\beta_1$ -receptorům v porovnání s  $\beta_2$ -receptory. Z toho vyplývá, že u astmatiků bude lékem druhé volby. Mají ovšem o něco menší účinnost na snížení NT než neselektivní  $\beta$ -blokátory. Přehled nežádoucích účinků  $\beta$ -blokátorů je popsán v tabulce 4.6.

**Neselektivní  $\beta$ -adrenergní antagonisté:**

- Timolol maleate ( Timoptol, Arutimol )
- Levobunolol ( Vistagan )
- Carteolol ( Ocupress, Arteoptic . s vnitřní sympatomimetickou aktivitou – ISA )
- Metipranol

**Kardioselektivní  $\beta$ -adrenergní antagonisté:**

- $\beta_1$ -blokátor – Betaxolol-Betoptic

**Tab. 4.5 Přehled  $\beta$ -blokátorů**

<i>Neselektivní</i>	<i>Kardioselektivní</i>
<p><i>timolol</i></p> <p>APO-Timop 0,25%, 0,5% gtt oph (Apotex)            Arutimol 0,25%, 0,5% gtt oph (Arutimol)            Ocupres-E gtt oph ( Cadila )            Oftan Timolol gtt oph ( Leiras )            Oftenyin 0,5% gtt oph ( Polfa )            Timohexal 0,1%, 0,25%, 0,5% gtt oph (Hexal)            Timolol – POS 0,25%, 0,5% gtt oph (Ursapharm)            Timoptic-XE 0,25%, 0,5% gtt oph ( MSD )            Timoptol 0,25%, 0,5% gtt oph (MSD, léčiva)</p>	<p><i>betaxolol</i></p> <p>Betoptic 0,5% gtt oph ( Alcon-Couvreur )            Betoptic S 0,25% sus oph ( Alcon )</p>
<p><i>levonbunolol</i></p> <p>Vistagan 0,25%, 0,5% gtt oph            Carteolol ( ISA )            Ocupress gtt oph ( Cadila )            Arteoptic 1%, 2% gtt oph ( Ciba Vision )</p>	
<p><i>Metipranol</i></p> <p>Trimepranol 0,5%, 1% gtt oph ( Spofa )</p>	

**Tab. 4.6 Nežádoucí účinky  $\beta$ -blokátorů**

<i>Lokální</i>	<i>Celkové</i>
hyperemie spojivek keratitis punctata pocit suchého oka alergická blefarokonjunktivitida	bradykardie bronchospasmus arytmie hypotenze respirační poruchy únava deprese hypoglykémie svalová slabost, impotence

Neselektivní  $\beta$ -blokátoři mají vazokonstrikční účinek na krevní průtok v terči zrakového nervu!

#### 4.2.4 Inhibitory karboanhydrázy

Inhibitory karboanhydrázy ( ICA ) snižují množství hydrogenuhličitanu v nitrooční tekutině a tím vedou ke snížení její tvorby a následně pak i NT. Pro systémové podání ( tab. 4.7 ) jsou určeny acetazolamid ( většinou perorálně, výjimečně nitrožilně ); podobný ale dlouhodobější účinek má diclofenamid.

V roce 1995 se objevuje v léčbě glaukomu první lokální inhibitor karboanhydrázy – *dorzolamid*, který je velmi uspokojivým doplňkovým léčivem k terapii  $\beta$ -blokátoři s absencí nežádoucích projevů ve srovnání s perorálně podávanými ICA. Dorzolamid se v monoterapii aplikuje třikrát denně – svým účinkem na snížení NT se vyrovná betaxololu a je méně účinný než timolol. Pokud se jedná o aditivní terapii, aplikuje se dvakrát denně.

Systémově podávané ICA se používají ke krátkodobé terapii POAG, je-li lokální terapie neúčinná, dále k přípravě před operačním zákrokem nebo u glaukomového záchvatu.

Lokálně podávané ICA se používají k terapii všech druhů glaukomu s otevřeným úhlem a lze je podávat dlouhodobě vzhledem k omezení nežádoucích účinků ( tab. 4.8 ). U glaukomového záchvatu však účinné nejsou.

**Tab. 4.7 Přehled inhibitorů karboanhydrázy pro systémové a lokální podání**

<i>acetazolamid</i> Diamox 500 mg inj sic ( Lederle ) Diamox 250 mg tbl ( Lederle ) Diluran 250 mg tbl ( Léčiva )	<i>dorzolamid</i> Trusopt 2% gtt oph ( MSD )
<i>diclofenamid</i> Oratrol 50 mg tbl ( Alcon – Couvreur ) pro lokální podání	<i>brinzolamid</i> Azopt ( Alcon )

**Tab. 4.8 Nežádoucí účinky lokálních ICA**

<i>lokální</i>	<i>celkové</i>
keratitis punctata ( 15% ) alergické reakce ( 10% ) pálení bodání ( 14% )	hořká chuť v ústech svědění kůže bolesti hlavy anorexie pocit únavy

#### 4.2.5 Kombinované přípravky

Cosopt = 0,5% timolol + dorzolamid

Timpilo = 0,5% timolol + pilokarpin

Fotil = 0,5% timolol + pilokarpin

**Tab. 4.9 Přehled kombinovaných přípravků**

<i>timolol + pilokarpin</i> Timpilo 2%, 4% gtt oph ( MSD ) Fotil gtt oph ( Santen ) Fotil SDU gtt oph ( Santen ) Fotil forte gtt oph ( Santen ) Fotil forte SDU gtt oph ( Santen )	<i>timolol + dorzolamid</i> Cosopt gtt oph ( Merck Sharp Dohme )
	<i>pilokarpin + fenylefrin</i> Glauko Biciron gtt oph ( S + K Pharma )

#### 4.2.6 Analoga prostaglandinů

Poměrně novým přístupem k léčbě glaukomu jsou analoga prostaglandinů. V současnosti jsou pro léčbu glaukomových onemocnění k dispozici encosanoidové a docosanoidové deriváty *latanoprost* a *izopropylunoproston* – analoga prostaglandinu F<sub>2α</sub>, selektivní agonisté FP receptorů. Aplikují se formou prolečiva a jejich primárním mechanismem účinku je zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální cestou. Děje se tak na jiném místě než v oblasti trámčiny komorového úhlu, která bývá místem blokády odtoku nitrooční tekutiny u glaukomu a drenážní kapacita tohoto typu transportu nitrooční tekutiny je vysoká. Za předpokladu, že tekutiny může volně vstupovat do supraciliárního-suprachoroidálního prostoru, lze očekávat, že právě léčiva zvyšující odtok nitrooční tekutiny touto cestou budou mít výrazný vliv na snížení NT.

**Tab. 4.10 Přehled analogů prostaglandinů**

<i>latanoprost</i> Xalatan 0,005% gtt oph ( Pharmacia + Upjohn )	<i>izopropylunoproston</i> Rescula 0,12% gtt oph ( Ciba Vision )
--	--

Mezi nežádoucí účinky těchto preparátů patří možná zvýšená pigmentace duhovky, protože prostaglandiny mají schopnost stimulovat tvorbu melaninu v melanocytech; dále se může vyskytnout větší růst řas, ojediněle cystoidní makulární edém ( většinou po komplikovaných operacích katarakty ) a někdy lehké podráždění duhovky.

K výhodám tohoto typu léků patří v případě *latanoprostu* aplikace pouze 1x denně, nepřítomnost celkových nežádoucích účinků a výrazný pokles NT. *Latanoprost* aplikovaný 1x denně 1 kapka ( 0,005% ) na noc snižuje NT srovnatelně s 2x denně aplikovaným *timololem* ( 0,5% ). *Izopropylunoproston* se aplikuje 2x denně 1 kapka ( 0,005% ).

#### 4.2.7 Selektivní sympatomimetika ( selektivní adrenergní agonisté )

Do této skupiny patří  $\alpha_2$ -sympatomimetika *klonidin*, *aproklonidin* a *brimonidin* s dlouhou dobou účinku. Ve světě je dnes velmi oblíbený vysoce selektivní  $\alpha_2$ -agonista *Alfagan-Bromonidin* s neuroprotektivním účinkem. Při intravitreální aplikaci inhibuje ischemii vedoucí k apoptóze gangliových buněk sítnice, chrání především vnitřní vrstvy sítnice a rovněž sítnici jako celek proti světelnému poškození.

Výhody Brimonidinu:

- snižuje NT omezením produkce nitrooční tekutiny (  $\beta$ -blokátory )
- zlepšuje uveosklerální a trabekulární odtok ( prostaglandiny )
- eliminuje nevýhody předchozích  $\alpha_2$ -agonistů ( klonidin, aproklonidin )
- má neuroprotektivní charakter
- nemá žádný efekt na krevní tlak, srdeční akci a respirační funkce

#### 4.2.8 Další možnosti a budoucnost farmakoterapie POAG

Blokátory kalciových kanálů ( Verapamil, Nifedipin ) podávané celkově mohou zabránit vazospazmům v terči zrakového nervu a jeho okolí, ale současně snižují krevní tlak a tím i perfúzní tlak. Je proto třeba zvážit potenciální výhody a nevýhody, což platí např. u možného účinku inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu. Příznivé ovlivnění perfúze a neuroprotektivní působení lze pozorovat i u řady dalších alternativních léčiv – vitamin E, magnezium, extrakt z listu *Ginkgo biloba*.

Mezi další bedlivě sledované možnosti patří např. nové typy prostaglandinů s lipidovými vlastnostmi, neuroprotektiva, antagonisté NMDA ( N-metyl D-askorbát ):

- Memantin
- Eliprodil
- Riluzol
- L-deprenyl

Dalšími možnostmi jsou endogenní neutropin, selektivní centrální vazodilatátor (Brovincamine fumarate), antioxidantia – „zametači“ volných radikálů a kanabinoidy.

Glaukomová léčba obvykle začíná jako monoterapie – tj. podává se jedna jediná látka. V případě, že léčba jedním preparátem není účinná, zkouší se kombinace dvou nebo tří látek různých tříd. Některé tyto kombinace se ukázaly tak účinné, že je farmaceutické firmy začaly vyrábět v ucelené formě ( např. kombinace timololu a dorzolamidu ).

**Tab. 4.11 Nové algoritmy v konzervativní léčbě glaukomu**

<i>standardní postup</i>	<i>nový postup</i>
$\beta$ -blokátory miotika D-Epifrin ( Dipivefrin ) systémově aplikované ICA	$\beta$ -blokátory Xalatan, Rescula Brimonidine Trusopt – lokální ICA



## 5 VÝZKUM

Dosavadní kapitoly teoretické části této diplomové práce se snažily poskytnout pokud možno přesný a detailní rozbor problematiky glaukomového onemocnění, a to jak v rovině obecné, tak i konkrétní – zaměřené přímo na POAG. Následující kapitoly, náležející již k praktické části této diplomové práce, budou věnovány výzkumu, vztahujícímu se přímo k farmakologické léčbě POAG.

### ***5.1 Metodika a materiál***

Data pro výzkum byla sbírána na pracovišti glaukomové poradny Kliniky nemocí očních a optometrie ve FN U Svaté Anny v Brně. U náhodně vybraného souboru **100 pacientů s diagnózou H401 ( POAG )** byly z jejich karet zjišťovány, sledovány a následně porovnávány tyto údaje:

- pohlaví
- věk
- typ farmakoterapie - jaký lék na svůj POAG užívají + dávkování
- případná další chirurgická nebo laserová terapie POAG
- jiné důležité informace – další oční či systémová onemocnění apod.

### ***5.2 Hypotéza***

Tak jak to u výzkumů bývá zvykem, je i tomto případě užitečné a nutné stanovit si určitou hypotézu, tedy předpokládaný a očekávaný výsledek výzkumu. Lze podle mého názoru celkem s jistotou předpokládat, že věk pacientů evidovaných a léčených v glaukomové poradně bude z velké části převyšovat 50 let.

Pokud jde o léky, jak již bylo výše zmíněno, první volbou jsou téměř vždy  $\beta$ -blokátory. Hypotéza tedy zní, že tento typ léků bude převažovat. Tam, kde není regulace NT monoterapií dostačující, je třeba lék první volby kombinovat s jiným typem farmaka. V jaké míře se tak děje, které kombinace jsou nejčastější a jak často je třeba přikročit k dalším alternativám léčby POAG – i o tom se pokusí tento výzkum informovat.

### 5.3 Přehled užívaných farmak

- **MIOTIKA**

Název	Účinná látka
Isopto Karbachol	karbachol
Pilocarpin	pilocarpin
Pilopos	pilokarpin

- **β-BLOKÁTORY**

Název	Účinná látka
Arteoptic	karteolol
Arutimol	timolol
Betoptic	betaxolol
Betoptic S	betaxolol
Oftan Timolol	timolol
Timolol	timolol
Timo-Comod	timolol
Timohexal	timolol
Timoptol	timolol

- **INHIBITORY KARBOANHYDRÁZY (ICA)**

Název	Účinná látka
Azopt	brinzolamid
Trusopt	dorzolamid

- **ANALOGA PROSTAGLANDINŮ**

Název	Účinná látka
Travatan	travoprost
Xalatan	latanoprost

- **SELEKTIVNÍ SYMPATOMIMETIKA**

Název	Účinná látka
Alphagan	brimonidin

- **KOMBINOVANÉ PŘÍPRAVKY**

Název	Účinná látka	Kombinace
Cosopt	timolol + dorzolamid	$\beta$ -blokátor + ICA
Xalacom	timolol + latanoprost	$\beta$ -blokátor + prostaglandin

- **DALŠÍ POUŽITÁ FARMAKA**

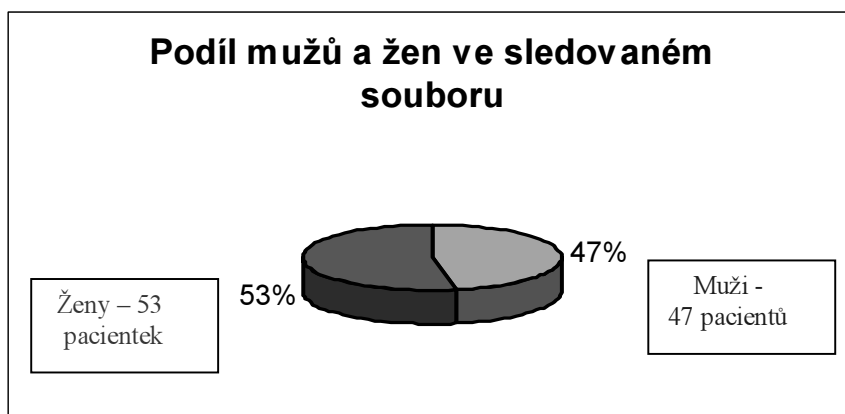
Název	Účinek
Arufil	zvlhčující – „umělé slzy“
Lacrisyn	zvlhčující – „umělé slzy“
Uniclofen	protizánětlivý

## 5.4 Výsledky výzkumu

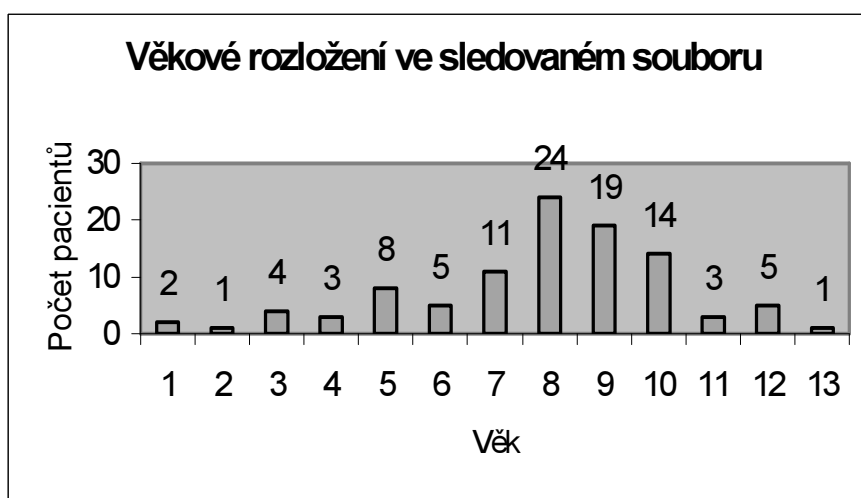
Následující podkapitola zahrnuje výsledky výše představeného výzkumu. Postupně se bude zabývat různými srovnáními – od podílu mužů a žen a věkového rozložení, přes zastoupení monoterapie a kombinované terapie ve sledovaném souboru pacientů s POAG a podílem různých typů farmak. V neposlední řadě se také zaměří na nutnost kombinace farmakologické léčby s terapií laserovou či chirurgickou.

### 1. CELÝ SLEDOVANÝ SOUBOR

Z celkového počtu 100 pokusných osob byl podíl zastoupení mužů a žen následující:



Věkové rozložení v celém sledovaném souboru:



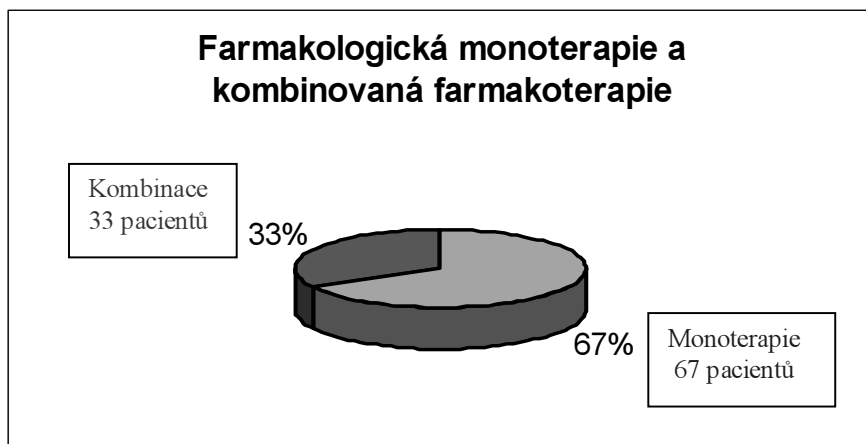
#### Věkové

#### rozložení:

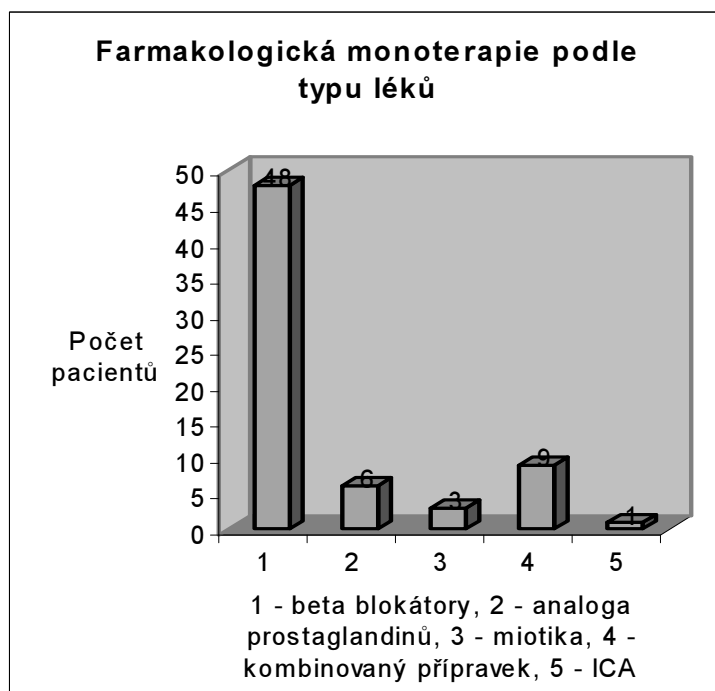
- 1: 35 – 40 let
- 2: 41 – 45 let
- 3: 46 – 50 let
- 4: 51 – 55 let
- 5: 56 – 60 let
- 6: 61 – 65 let
- 7: 66 – 70 let
- 8: 71 – 75 let
- 9: 76 – 80 let
- 10: 81 – 85 let
- 11: 86 – 90 let
- 12: 91 – 95 let
- 13: 96 a více

Z výše uvedeného grafu vyplývá, že nejčastější věkový interval v celém sledovaném souboru je 71 – 75 let.

Podíl farmakologické monoterapie a kombinované farmakoterapie v celém sledovaném souboru:

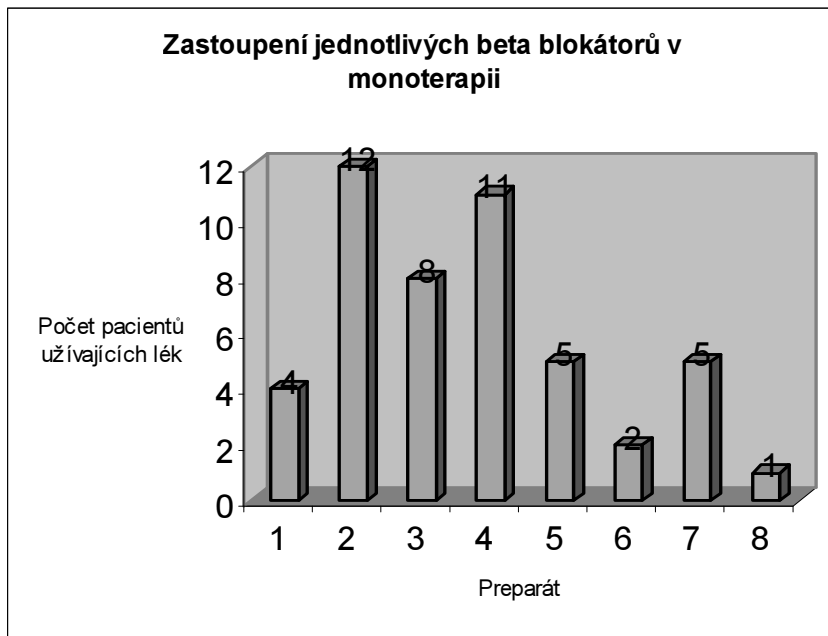


Rozdělení farmakologické monoterapie podle typu léků:



Jak vyplývá z tohoto grafu, nejčastěji užívaným typem farmak byly léky, jež jsou u POAG lékem první volby -  $\beta$ -blokátory. Následovaly kombinované přípravky, dále analoga prostaglandinů, miotika a nejmenší podíl zaujímali inhibitory karboanhydrázy (ICA).

Podíl jednotlivých léků -  $\beta$ -blokátorů na monoterapii:



**Názvy léků:**

**1:** Arteoptic

**2:** Arutimol

**3:** Betoptic

**4:** Betoptic S

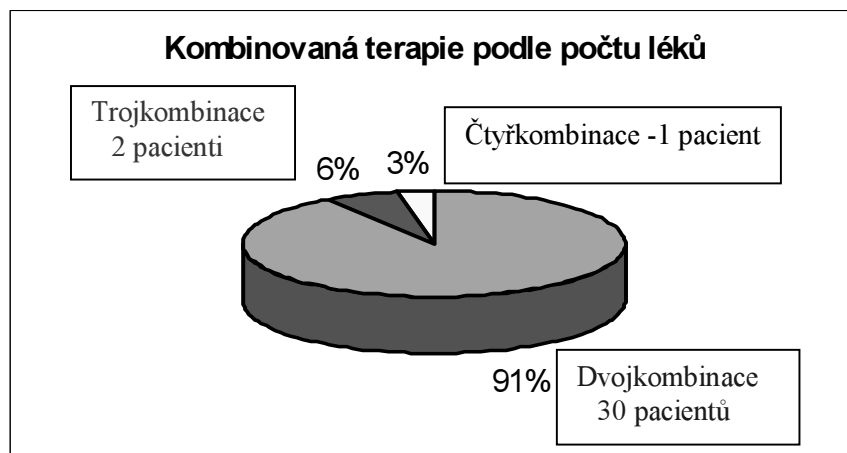
**5:** Timolol

**6:** Timo-Comod

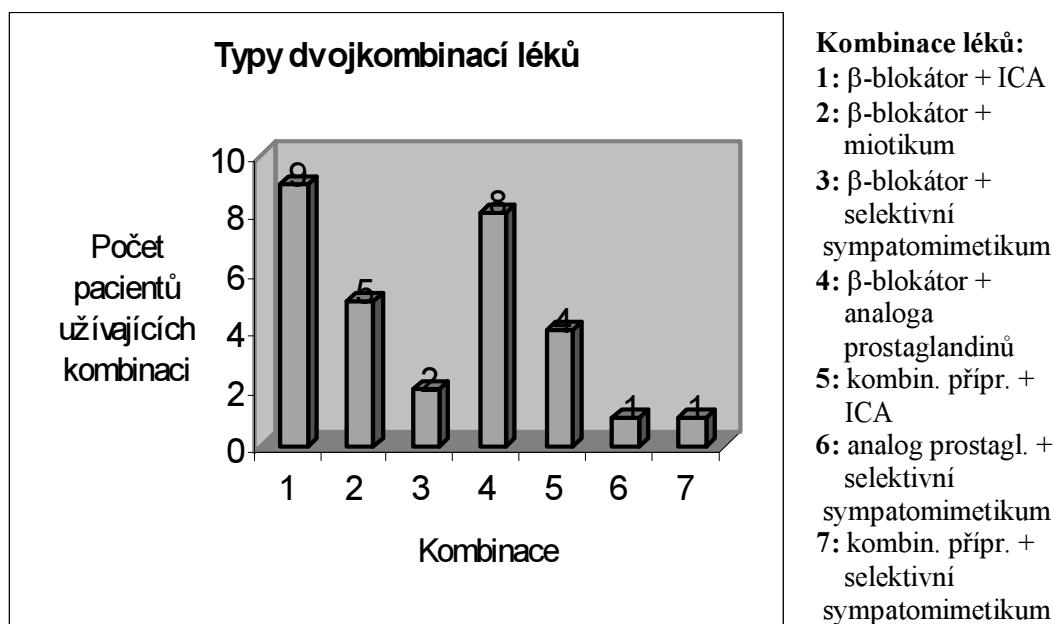
**7:** Timohexal

**8:** Timoptol

Rozdělení kombinované farmakoterapie podle počtu preparátů:



Zastoupení jednotlivých kombinací léků v dvojkombinované farmakoterapii:



Pokud se jedná o výše zmíněnou trojkombinaci, v celém souboru se vyskytovaly 2 a to tyto:

$\beta$ -blokátor + analoga prostaglandinů + selektivní sympatomimetikum

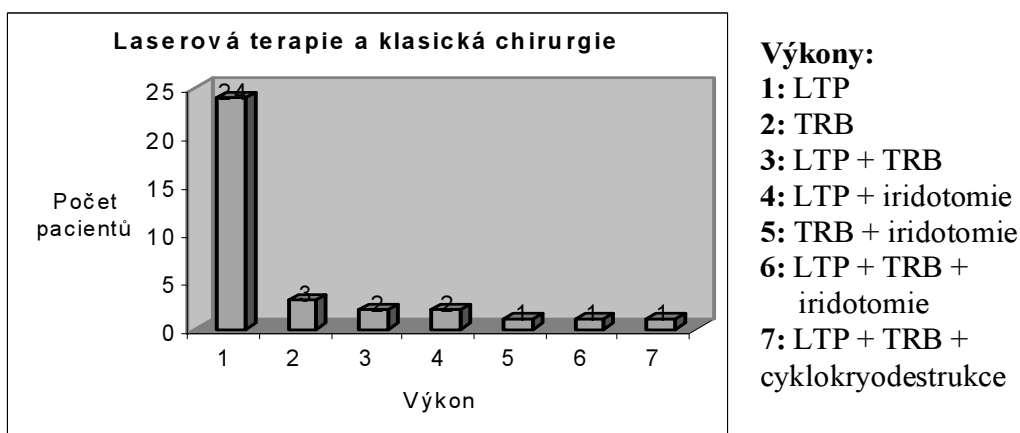
$\beta$ -blokátor + analoga prostaglandinů + ICA

Čtyřkombinace se v celém souboru vyskytovala jediná, v podstatě se však jednalo o dvě dvojkombinace - pacient užíval do každého oka jinou kombinaci léků:

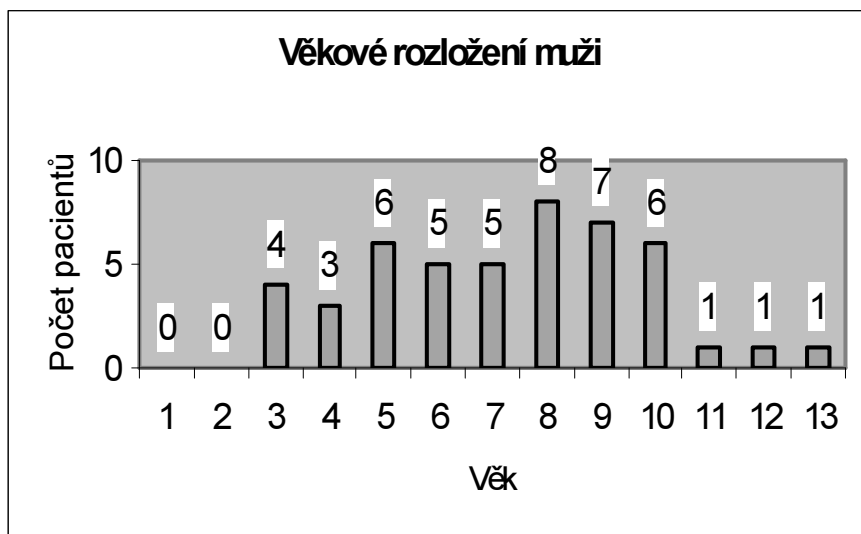
OD:  $\beta$ -blokátor + analoga prostaglandinů

OS: kombinovaný přípravek + ICA

Zastoupení laserové nebo klasické chirurgické terapie POAG:



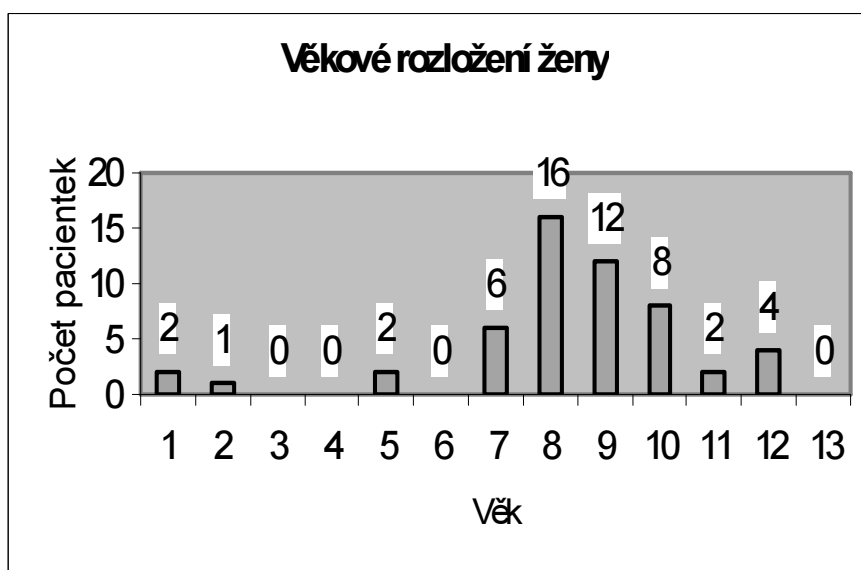
## 2. SROVNÁNÍ MUŽI A ŽENY



### Věkové

### rozložení:

- 1: 35 – 40 let
- 2: 41 – 45 let
- 3: 46 – 50 let
- 4: 51 – 55 let
- 5: 56 – 60 let
- 6: 61 – 65 let
- 7: 66 – 70 let
- 8: 71 – 75 let
- 9: 76 – 80 let
- 10: 81 – 85 let
- 11: 86 – 90 let
- 12: 91 – 95 let
- 13: 96 a více



### Věkové

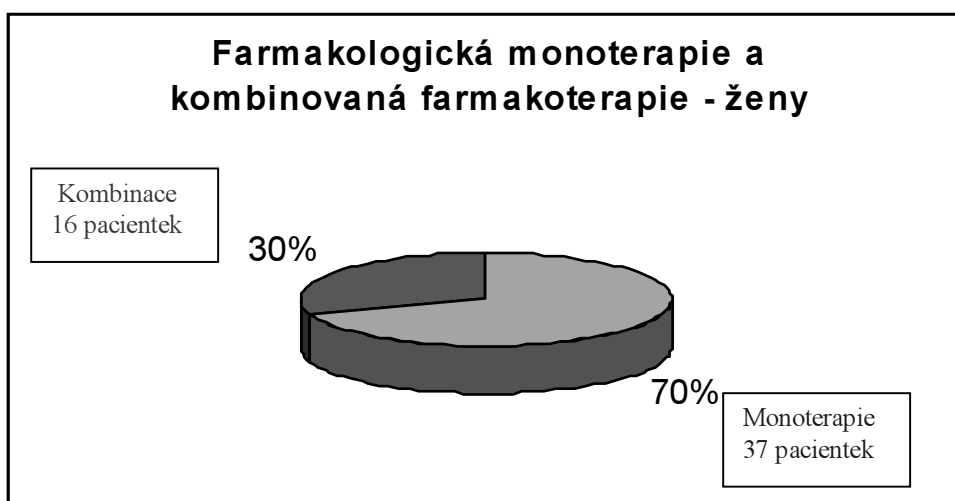
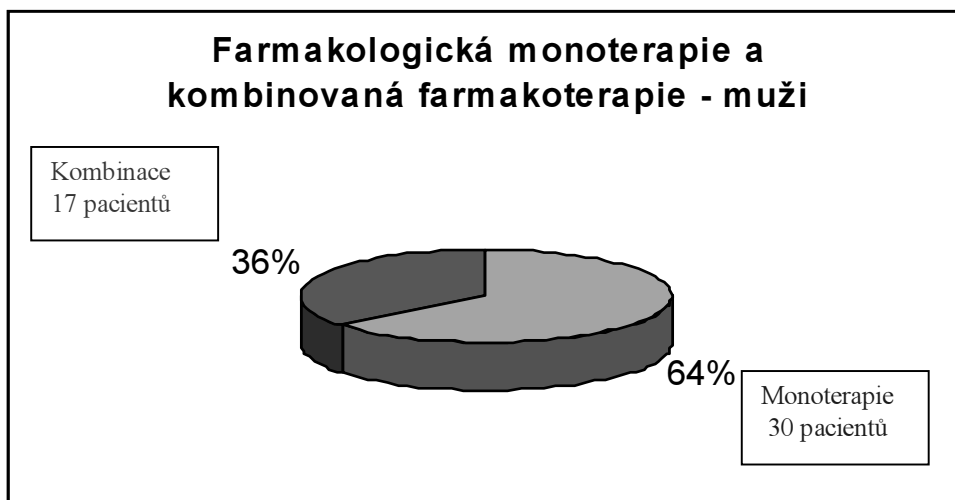
### rozložení:

- 1: 35 – 40 let
- 2: 41 – 45 let
- 3: 46 – 50 let
- 4: 51 – 55 let
- 5: 56 – 60 let
- 6: 61 – 65 let
- 7: 66 – 70 let
- 8: 71 – 75 let
- 9: 76 – 80 let
- 10: 81 – 85 let
- 11: 86 – 90 let
- 12: 91 – 95 let
- 13: 96 a více

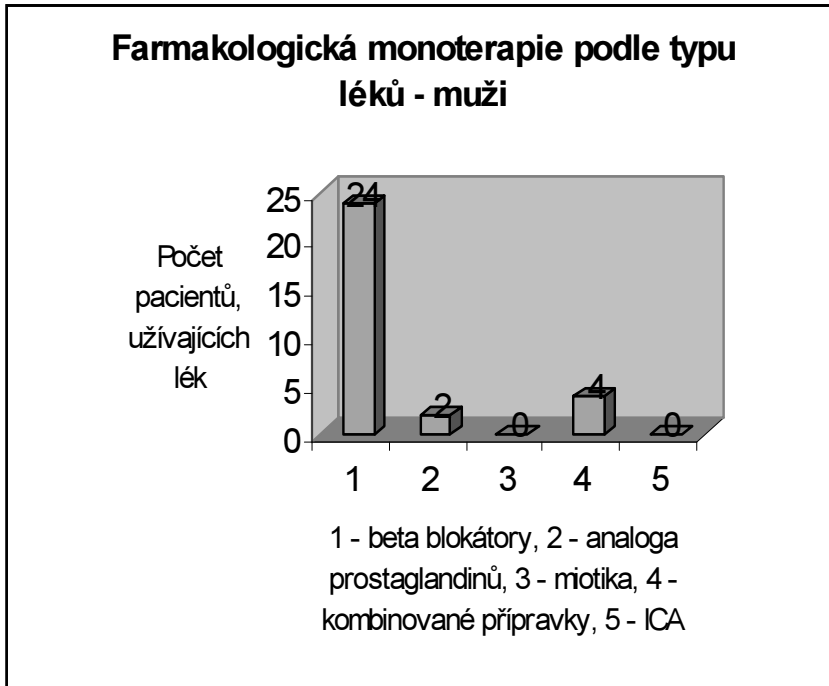
Jak vyplývá z grafů, nejčastějším věkovým intervalem u mužů i u žen byl interval 71 – 75 let; u mužů však jsou věkové intervaly rozloženy rovnoměrněji než u žen.



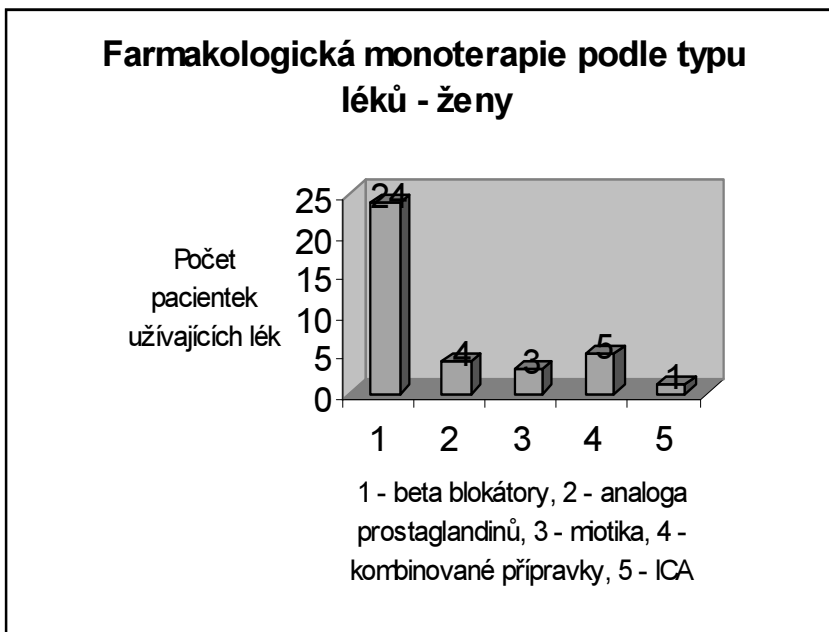
Podíl farmakologické monoterapie a kombinované farmakoterapie byl u mužů a žen následující:



Rozdělení farmakologické monoterapie u mužů a u žen podle typu léků:

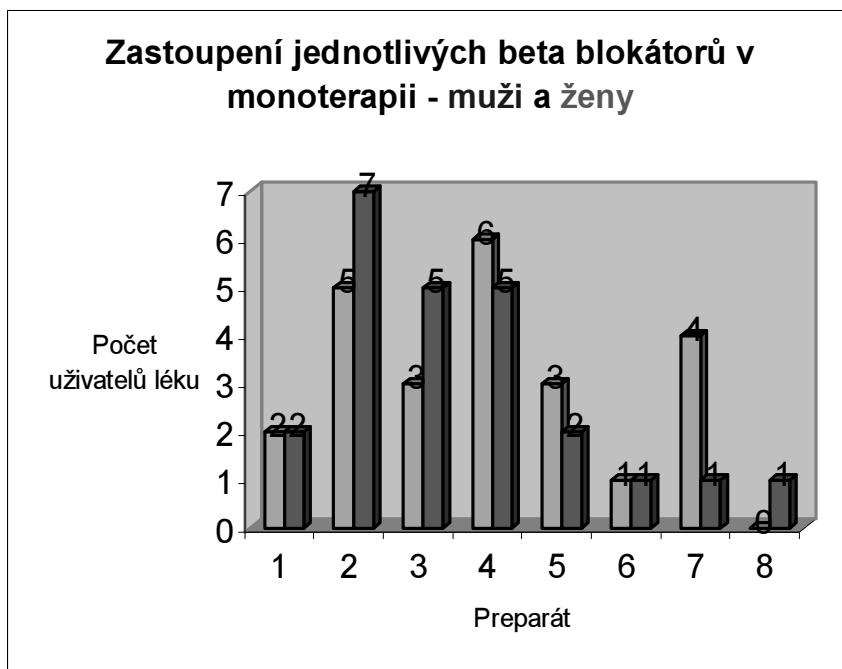


Jak je z tohoto grafu zřejmé, u mužů zde byly nejčastějším užívaným typem farmaka preparáty, jež jsou u POAG lékem první volby -  $\beta$ -blokátory. Dále následovaly kombinované přípravky a analoga prostaglandinů. Naopak miotika a ICA nebyly jako monoterapie muži užívány vůbec.



Jak je z tohoto grafu zřejmé, i u žen byly nejčastějším užívaným typem farmaka léky první volby -  $\beta$ -blokátory. Dále následovaly kombinované léky, analoga prostaglandinů, miotika a nakonec ICA. Oproti mužům zde byly zastoupeny všechny kategorie léků.

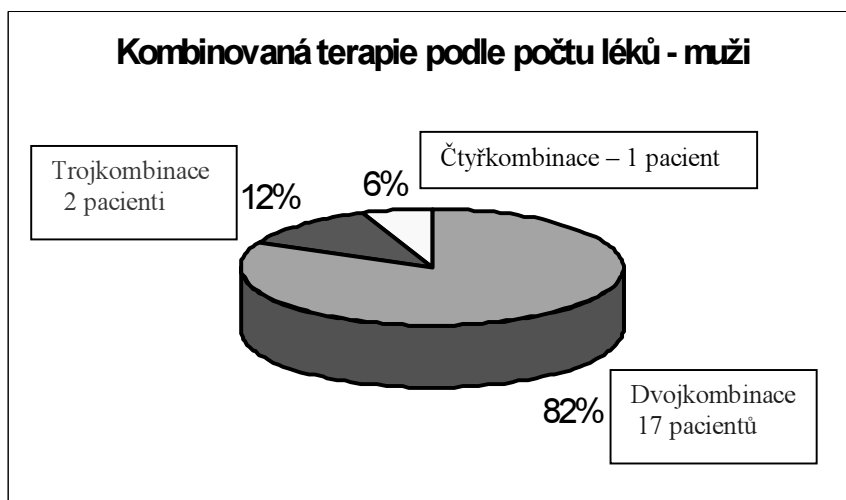
Podíl jednotlivých  $\beta$ -blokátorů na monoterapii u mužů a u žen:



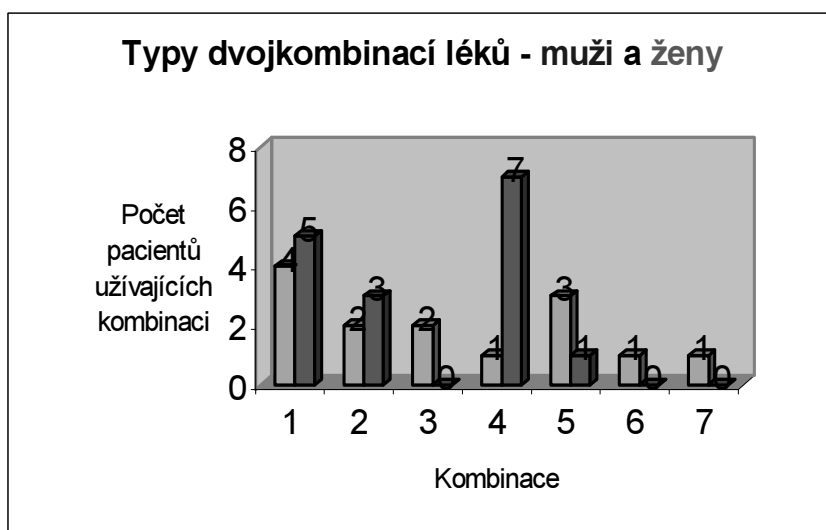
**Názvy léků:**

- 1:** Arteoptic
- 2:** Arutimol
- 3:** Betoptic
- 4:** Betoptic S
- 5:** Timolol
- 6:** Timo-Comod
- 7:** Timohexal
- 8:** Timoptol

Rozdělení kombinované farmakoterapie podle počtu preparátů u mužů ( ženy užívaly všechny pouze kombinaci dvou léků ):



Zastoupení jednotlivých kombinací léků v dvojkombinované farmakoterapii:

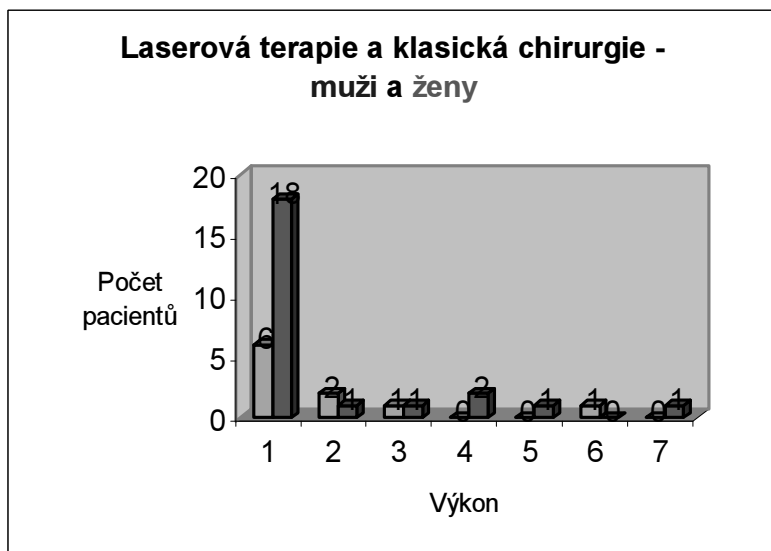


**Kombinace léků:**

- 1:  $\beta$ -blokátor + ICA
- 2:  $\beta$ -blokátor + miotikum
- 3:  $\beta$ -blokátor + selektivní sympatomimetikum
- 4:  $\beta$ -blokátor + analoga prostaglandinů
- 5: kombin. přípr. + ICA
- 6: analog prostagl. + selektivní sympatomimetikum
- 7: kombin. přípr. + selektivní sympatomimetikum

O trojkombinaci i čtyřkombinaci farmakoterapie, kterou užívali v tomto souboru pouze muži, byla již řeč v části věnované celému sledovanému souboru.

Zastoupení laserové nebo klasické chirurgické terapie POAG u mužů a žen:



**Výkony:**

- 1: LTP
- 2: TRB
- 3: LTP + TRB
- 4: LTP + iridotomie
- 5: TRB + iridotomie
- 6: LTP + TRB + iridotomie
- 7: LTP + TRB + cyklokryodestrukce

## 6 DISKUSE

Glaukomovým onemocněním trpí, jak již bylo uvedeno, přibližně 2% populace. Farmakologická léčba primárního glaukomu s otevřeným úhlem ( POAG ) je léčbou zahajovací – nejprve je vždy snaha o snížení NT prostřednictvím monoterapie. Lékem první volby jsou v tomto případě vždy  $\beta$ -blokátory.

U některých pacientů ovšem monoterapie nesníží NT na takovou hodnotu, při níž by nedocházelo k progresi změn na očním pozadí. Potom je nutno přistoupit k medikaci kombinované – přidat k  $\beta$ -blokátoru další preparát jiného typu. Pokud ani tato terapie nezabrání odumírání nervových vláken, zřídka se aplikuje kombinace tří preparátů ( to ostatně dokládá i výše popsáný výzkum – trojkombinaci užívali z celého souboru pouze 2 pacienti ). Dalším řešením je pak zákrok laserový nebo chirurgický.

Jestliže se oftalmolog rozhodne, že k monoterapii (  $\beta$ -blokátoru ) předepíše další antiglaukomový preparát, je nutné zvážit především následující faktory:

- nežádoucí účinky
- četnost aplikace
- kontraindikace léčby

Nežádoucí účinky jednotlivých farmak byly podrobně zmíněny v podkapitole 4.2 Konzervativní léčba POAG. O dalších dvou faktorech, především o četnosti aplikace, vypovídá více výzkum, který je součástí této diplomové práce. Poměrně jednoznačně z něj vyplývá, že vůbec nejčastějším lékem, kteří pacienti s diagnózou H401 při monoterapii užívají, jsou  $\beta$ -blokátory. Nejfrekventovanějším lékem z této skupiny byl v celém sledovaném souboru preparát Arutimol; stejný přípravek byl vedoucím preparátem i u ženské části souboru. U mužů byl nejčastěji předepisovaný a užívaný Betoptic S. *Četnost aplikace* je v případě těchto léků 2x denně a *kontraindikací* zde jsou mimo jiné snížená frekvence srdeční činnosti a poruchy převodního systému srdečního.

Pokud jde o analoga prostaglandinů, nejčastěji užívaným preparátem dle průzkumu byl Xalatan. Mezi *nežádoucí účinky* patří změny barvy, délky, síly a množství řas, dále svědění a pocit suchého oka. Aplikace se provádí 1x denně, zpravidla večer a kontraindikací je mimo jiné alergie na prostaglandiny a těhotenství.

Miotika byla jako monoterapie užívána pouze třemi pacientkami; častější bylo jejich využití v kombinaci s jiným preparátem. Aplikace se provádí 2x – 4x denně a kontraindikací jsou zde různé záněty oka, potíže s gastrointestinálním traktem ( žaludeční vředy ) a astma.

Z kombinovaných přípravků se v souboru nejhojněji vyskytoval Xalacom. K nežádoucím účinkům je v tomto případě třeba uvést, že pokud má duhovka léčeného oka smíšenou barvu, může po určité době dojít k pozvolné změně barvy oka. Zřídka také mohou tmavnout řasy a kůže očních víček. Aplikace se provádí 1x denně a kontraindikacemi jsou např. astma, srdeční onemocnění, alergie a v neposlední řadě také těhotenství a kojení.

Pokud jde o inhibitory karboanhydrázy, jako monoterapii je z celého souboru užívala pouze jediná pacientka, častěji se využívaly v kombinaci. Aplikují se 2x denně a mezi kontraindikace patří mimo jiné potíže s ledvinami, těhotenství a kojení.

Co se týče laserového či chirurgického řešení POAG, výzkum celkem jednoznačně potvrdil vedoucí pozici LTP – laserové trabekuloplastiky a zajímavým zjištěním byla rovněž skutečnost, že laserové a chirurgické výkony byly u žen vykonávány téměř 2,5x častěji než u mužů ( 24 výkonů u žen : 10 výkonů u mužů ).

Na začátku výzkumu stanovená pracovní hypotéza týkající se věku pacientů (převážně věk nad 50 let) se tedy potvrdila, stejně jako ta o nejčastěji užívaných lécích -  $\beta$ -blokátorech. K tomu lze dodat, že nepochybně důležitým faktorem, který hraje ve farmakoterapii glaukomu jistě významnou roli, je cena předepsaného preparátu. I z tohoto hlediska jsou  $\beta$ -blokátory poněkud ve výhodě, protože je téměř celé hraří zdravotní pojišťovna a doplatek na ně je jen minimální. Tato cenová dostupnost v kombinaci se zvykem starších pacientů poměrně objasňuje, proč je tento typ léků u POAG nejfrekventovanější i přes současnou existenci vcelku širokého spektra dalších preparátů.

## 7 ZÁVĚR

Význam správné funkce zraku v současné době neustále roste – bouřlivý rozvoj vědecko-technického pokroku neustále vytváří pro člověka nejen nové podmínky, ale současně soustavně zvyšuje nároky na zrak a jeho kvalitu. Přesné a pohodlné vidění je jednak předpokladem k dosažení pracovních úspěchů, ale stejně tak významně ovlivňuje kvalitu života mimopracovního.

Cílem této diplomové práce bylo podat ucelený pohled na glaukomové onemocnění obecně a na POAG a jeho farmakoterapii zvláště. Lze konstatovat, že principem medikamentózní léčby POAG je dosažení žádoucího účinku pomocí preparátu ( nebo kombinace preparátů ) podávaného v nejnižší možné koncentraci co možná nejméně často. Léčbu je nutné plánovat tak, aby vyhovovala dennímu režimu pacienta, jehož je třeba informovat a poučit o mechanismu, důvodech a cílech léčby – jedině potom lze od nemocného očekávat spolupráci, která je u POAG základem úspěšné terapie.

Jak bylo již řečeno, při glaukomu dochází k postupnému zániku nervových vláken, což může vést až k úplnému oslepnutí a bylo již rovněž zmíněno, že glaukomové poškození je druhou nejčastější příčinou slepoty. Je proto nutné neustále vyhledávat a využívat způsoby terapie, které pacientům pomáhají, přičemž farmakoterapie je z nich nejstarší, nejprověřenější a je vždy krokem první volby.

Bezpochyby i v případě tohoto onemocnění platí zásada důležitosti prevence – aktivního vyhledávání glaukomového poškození a včasné nasazení vhodné léčby. Jedině pak je možné tomuto onemocnění efektivně čelit a zajistit pacientům odpovídající kvalitu života.

## 8 LITERATURA

### *Publikace*

1. FLAMMER, J. Glaukom. Praha: Triton, 2003. 417 s. ISBN 80-7254-351-2
2. KOLÍN, J. a kolektiv. Oftalmologie praktického lékaře. Praha: Karolinum, 1994. 280 s. ISBN 80-7066-861-X
3. KRAUS, H., KAREL, I., RŮŽIČKOVÁ, E. Oční zákaly. Praha: Grada Publishing, 2001. 149 s. ISBN 80-7169-967-5
4. RŮŽIČKOVÁ, E. Glaukom – minimum pro praxi. Praha: Triton, 2000. 111 s. ISBN 80-7254-120-X

### *Internetové zdroje*

5. BRYCHTOVÁ, J. Terapie glaukomu a její nové trendy. Finclub, 2000. č. 3, <http://www.finclub.cz/web/index.php?src=ref&id=201>
6. <http://www.anamneza.cz/moduly/leky.php3>
7. <http://www.hrt2.cz>
8. <http://www.kubena.cz/glaukom/dad.htm>
9. <http://www.kubena.cz/prednasky/prednasky.htm>
10. [http://www.kubena.cz/verejnost/zeleny\\_zakal/zeleny\\_zakal.htm](http://www.kubena.cz/verejnost/zeleny_zakal/zeleny_zakal.htm)
11. <http://www.lekarna.cz/shop.php>
12. <http://www.mediclub.cz/club/mp>
13. <http://www.pacienti.zelenyzakal.cz>