

Nežádoucí účinky antiglaukomatik na oko

Petr Výborný

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice –
Vojenské fakultní nemocnice Praha

Nežádoucí účinky lokální antiglaukomové léčby mohou být příčinou špatné spolupráce pacienta v léčebném režimu. To může být důvodem progresu choroby. Pro lepší orientaci lékárníka a praktického lékaře v této oblasti jsou aktuální data z této oblasti sumarizována. Vybrané zvláště významné vztahy a klinické nálezy jsou komentovány.

Klíčová slova: glaukom, medikamentózní léčba, lokální nežádoucí účinky.

Ocular side effects of antiglaucoma drugs

Subjective symptoms of local side effects of antiglaucomatics may decrease the patients compliance. For better orientation in this issue, the actual data and important clinical findings in this field have been summarized and discussed.

Key words: glaucoma, medical therapy, ocular side effects.

Konzervativní léčba glaukomu je v současné době stále základním terapeutickým postupem v boji s touto chorobou. Nejčastější formou je aplikace účinné látky ve formě očních kapek. Je však třeba mít na paměti, že ovlivnění tvorby a odtoku nitrooční tekutiny s cílem následného snížení nitroočního tlaku na bezpečnou hranici, kdy nevzniká nebo nepokračuje poškození zrakových funkcí, není to jediné, co mohou nitrooční kapky způsobit. Nejenom sama účinná látka, ale také další složky jako konzervační činidla, stabilizátory a další komponenty obsažené v kapce aplikované do spojivkového vaku oka, mohou mít nežádoucí účinky lokální, ale i celkové. V některých případech dokonce tyto nežádoucí účinky mohou být i příčinou nemožnosti pokračování v konzervativní léčbě. Jedním z hlavních limitujících faktorů v medikamentózní léčbě glaukomu bývají subjektivní nepříjemné pocity pacienta v souvislosti s léčbou až takového rozsahu, že mohou být i příčinou non-compliance s následným zhoršením zrakových funkcí. Dobrou spolupráci pacienta v léčebném režimu lze dosáhnout například správnou edukací aplikace, motivací, optimalizací časového schématu léčby, zlepšením dostupnosti odborné péče a konzultací,

dobrým vztahem lékaře a nemocného, zvláště stanovením terapie s ohledem na kvalitu pacientova života. Indikace takové léčby, kterou bude pacient dobře tolerovat, je samozřejmým předpokladem úspěchu. Léčba očními kapkami bez konzervačních činidel je významným přínosem v tomto úsilí. Kvůli krátkodobému kontaktu s povrchem oka, který tvoří silnou ochrannou bariéru, jsou lokálně podávané přípravky koncentrované a rychle prostupují nasolakrimálním kanálkem do nosu, kde jsou absorbovány vysoce prokrvenou mukózou do systémové cirkulace. Pro snížení systémové absorpce a prodloužení kontaktu účinné látky s povrchem oka se doporučuje stlačit nasolakrimální kanálek prstem. Nežádoucí systémové účinky mohou být závažné a často donutí pacienta navštívit praktického lékaře dříve než očního specialistu. Pokud se na tuto problematiku nepomýšlí, může se stát, že zhoršení celkového klinického stavu může být řešeno namísto konzultace s oftalmologem zintenzivněním celkové terapie. V některých případech po vysazení antiglaukomové léčby může dojít ke zlepšení celkového zdravotního stavu. Proto je nutné, aby praktický lékař i lékárník byli s těmito možnými souvislostmi obeznámeni.

Nežádoucí lokální účinky antiglaukomatik na oko i celkové na organismus jsou sledovány již řadu let s dobrým literárním zpracováním (1, 2). Zaměříme se tedy spíše na některé vztahy a souvislosti, trendy, doporučení, komentáře nad stavem dostupných materiálů, na nově objevená pozorování v klinické praxi a úlohu konzervačních činidel.

K nejvýznamnějším nežádoucím celkovým účinkům antiglaukomatik patří ovlivnění kardiopulmonálního systému a gastrointestinálního traktu. Z konkrétních klinických poznatků je třeba uvést, že pacienti kromě potíží s dýcháním a srdečními obtížemi si stěžují poměrně často na obtěžující dysgeuzii. Významné jsou také sexuální potíže, o nichž však většina pacientů nepříliš ráda hovoří a uvádí je spíše až na konkrétní dotaz lékaře.

Jako základní a také oficiální zdroj informací pro pacienta i lékaře v léčkové oblasti slouží příbalové informace o léku (SPC – Summary of Product Characteristic). Materiály lze komfortně vyhledat i stáhnout na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz) v sekci Databáze léků. Pro lepší a rychlejší orientaci praktického lékaře přikládáme ve stručné formě a heslovitě přehled nežádoucích lokálních účinků základních

antiglaukomatik uvedených v těchto materiálech. Je třeba konstatovat, že aktuální forma zpracování materiálů o léku ve snaze o maximální a kompletní informaci je zřejmě poznamenána snahou participujících institucí a výrobců minimalizovat dopady případných soudních sporů. Texty bývají pro minimální velikost písma nutnou k uvedení všech dle autorů nezbytných údajů jen těžko čitelné a obsahují řadu pro pacienta zcela zbytečných nebo nesrozumitelných údajů. Ve snaze, aby nic nechybělo, se pak objevují například taková konstatování, kdy u brinzolamidu v tabulkovém přehledu nežádoucích účinků se v sekci Poruchy oka objevuje „zvýšení poměru pohárku/terče zrakového nervu“. Tato morfologická změna je projevem progresu glaukomu, možná i nedostatečnou léčbou, nikoliv však jejím nežádoucím účinkem. Také zde široce užívaný spíše technický termín „poruchy oka“ příliš neladí uchu patofyziologa. Využití konzultace odborníků z klinické praxe ke spolupráci při revizi textů by zvláště v zájmu našich pacientů bylo jistě dobrým řešením.

Po dlouhodobé aplikaci antiglaukomových očních kapek byly pozorovány známky subklinického zánětu – nestabilita slzného filmu, ztráta pohárkových buněk, skvamózní metaplasie spojivky a apoptóza, porušení bariér v epitelu rohovky i poškození hlubších očních struktur.

Denní dávka benzalkonium chloridu (BAC) je jedním z faktorů, které mohou hrát důležitou roli ve snášenlivosti dlouhodobé léčby glaukomu. Údaje nejsou běžně dostupné. Koncentrace BAC v 1 ml přípravku uváděná v materiálech o léku totiž sama o sobě nevypovídá dostatečně o množství BAC, které si glaukomatik skutečně aplikuje do spojivkového vaku v denním terapeutickém režimu. Pacient si totiž nekape 1 ml, ale kapku, a její objem je u jednotlivých přípravků odlišný, stejně jako frekvence aplikace. Denní dávka BAC se tak podle způsobu terapie pohybuje v jednotlivých případech mezi 0–10 µl (3, 4). Je třeba si uvědomit, že ani volba očních kapek bez konzervačních činidel nemusí v každém případě zbavit pacienta subjektivních potíží v souvislosti s lokální intolerancí léčby, a to kvůli obsahu jiných komponent nezbytných k udržení stability roztoku.

Významným lokálním nežádoucím účinkem může být vznik iridocyklitidy po brimonidinu. Podráždění předního segmentu oka může vzniknout až po různě dlouhé době léčby. Stav bývá mylně diagnostikován jako konjunktivitida a nasazena léčba lokálními antibiotiky, která je

samozřejmě bez efektu. Následně bývají indikovány kortikosteroidy lokálně, které vedou pouze k mírnému ústupu potíží. Řešením je vysazení přípravku, po němž nastává zklidnění nálezu do několika dnů.

Po léčbě prostaglandiny se často objevují kosmetické změny okolí oka – prodloužení, zmnoužení a změna postavení řas. Informace o těchto změnách je vítána některými ženami, které se však neléčí pro glaukom a přicházejí s nápadem využít tento nežádoucí účinek pro zamýšlené vylepšení svého vzhledu. Stanovisko lékař-glaukomatologa v této věci je jasně odmítavé. Ženám, přicházejícím si pro předpis přípravku z těchto důvodů je doporučována návštěva kosmetických salónů. Změna barvy kůže okolí oka po léčbě prostaglandiny se objevuje relativně často, a pokud je oboustranně symetrická, bývá většinou časem akceptována. V současné klinické praxi nabývá na významu lokální nežádoucí účinek, periorbitopatie spojená s léčbou prostaglandiny (PAP, prostaglandin-associated periorbitopathy). Je charakterizována fenoménem, který je v SPC popisován jako „vzhled vpadlého oka“, „oko vypadá zapadle“, „prohloubený záhyb očního víčka“ a „změny okolí oka a změny víčka včetně prohloubení záhybu očního víčka“. Klinicky popisujeme čtyři znaky: prohloubení sulku horního víčka, pokles horního víčka, oploštění v oblasti dolního víčka a objevení se sklery v dolní oblasti. Přesná podstata vzniku PAP jako nežádoucího účinku očních kapek obsahujících analogy prostaglandinu F2alfa nebyla dosud zcela komplexně vyřešena. Mechanismus snížení nitroočního tlaku těmito přípravky spočívá ve zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální (nekonvenční) cestou, redukcí kolagenu typu I, III, IV v hladké svalovině ciliárního svalu a přilehlé sklery. Kolageny tvoří extracelulární matrix vyplňující prostory mezi svazky vláken tohoto svalu. Degenerace těchto vláken způsobená redukcí kolagenů je hypotetická příčina mechanismu vzniku poklesu horního víčka a zvýraznění sklery v dolní oblasti. Nověji přistupuje hypotéza, že analogy prostaglandinů stimulací FP receptorů inhibují adipogenezi, a tím způsobují involuční dermatochalázu, atrofii orbitálního tuku, mírný enoftalmus, prohloubení sulku horního víčka a oploštění oblasti dolního víčka.

V současné době generik je paleta k výběru očních kapek, které budou pacientovi nejlépe vyhovovat, velmi široká. Je třeba mít stále na

paměti, že i když generika obsahují stejnou účinnou látku, je generická záměna legislativně při výdeji léku sice možná, avšak vzhledem k povolené toleranci rozdílu v koncentraci účinné látky a zvláště k lišícímu se obsahu přidaných látek se může stát, že změnou způsobíme nežádoucí účinky nebo horší kompenzaci glaukomu.

Přehled antiglaukomatik a jejich lokální nežádoucí účinky

Miotika – pilokarpin, pilokarpin/timolol

Miotika jsou stále základem konzervativní léčby u skupiny glaukomů s anatomicky velmi úzkým a uzavřeným úhlem přední komory oka. V současné době je vzhledem k obchodní politice farmaceutických firem k dispozici pouze k preskripci ve formě magistraliter. V případech, kdy není tato forma k dispozici, jsme nuceni volit přípravek originální, který je ovšem distribuován jako fixní kombinace s timololem. Takto ovšem pro pacienta přistupují případné nežádoucí účinky betablokátorů. Myopizace nastupuje po 1 kapce 2% pilokarpinu během 15 minut, s maximem 45–60 minut, přetrvává 1,5–2 hodiny. Zúžená zornice může být příčinou zúžení zorného pole. Při kortikálních zákalch oční čočky v periférii může být kombinace se zúžením zorničky vnímána některými pacienty i pozitivně – vzniká stenopeický efekt. Spasmus akomodace zvláště při častější frekvenci aplikace může být nepopulární, zvláště u mladších jedinců. Po několikátý denní léčbě může být pocítováno mírné subjektivní zlepšení.

Latanoprost

Může způsobit pozvolnou změnu barvy oka – zvýšení množství hnědého pigmentu v duhovce. U duhovek se smíšenou barvou (tj. modrohnědou, šedohnědou, zelenohnědou nebo žlutohnědou), lze spíše zaznamenat tuto změnu, než u duhovky jednobarevné (modré, šedé, zelené nebo hnědé). Ke změně barvy oka může docházet po dobu několika let, obvykle ji lze zaznamenat po 8 měsících léčby. Tato změna může být trvalá a může být výraznější při léčbě pouze jednoho oka. Změna barvy oka nezpůsobuje žádné další komplikace. Dalšími komplikacemi jsou zčervenání a podráždění oka (pocit bodání, svědění nebo pálení oka, pocit písku nebo jiného cizího tělesa v oku), pozvolná změna řas a chloupků na očních víčkách léčeného oka –

ztmavnutí řas, zvětšení jejich počtu, jejich zesílení a prodloužení, podráždění nebo narušení povrchu oka, blefaritida, bolest oka, fotofobie, konjunktivitida, otok očního víčka, suché oči, rozmazané vidění, zánět duhovky, makulární edém, nepravidelný růst řas nebo růst řas v další řadě, cysta na duhovce, vzhled vpadlého oka.

Travoprost

Nežádoucími účinky jsou poruchy zorného pole, hyperemie, hyperpigmentace duhovky, bolest oka, oční dyskomfort, suché oko, podráždění oka, eroze rohovky, uveitida, iritida, zánět přední komory, keratitida, keratitis punctata, fotofobie, výtok z oka, blefaritida, erytém očního víčka, periorbitální edém, svědění očního víčka, snížení zrakové ostrosti, rozmazané vidění, zvýšené slzení, konjunktivitida, ektropium, katarakta, tvorba krust na okraji víčka, nárůst očních řas, iridocyklitida, herpes simplex oka, fotopsie, ekzém očních víček, edém spojivky, vnímání aureol okolo světél, spojivkové folikuly, hypestézie oka, trichiáza, meibomitida, mydriáza, astenopie, hyperpigmentace očních řas, zhrounutí očních řas, makulární edém, prohloubený záhyb očního víčka, hyperpigmentace kůže periokulárně.

Bimatoprost

Nejčastějším nežádoucím účinkem je hyperemie spojivek, většinou mírná a nezážlivá povaha. Dále je to tečkovitá keratitida, podráždění očí, svědění očí, nadměrný růst řas, bolest oka, erytém očních víček, svědění očních víček, astenopie, rozmazané vidění, poruchy spojivky, spojivkový edém, hyperpigmentace duhovky, madaróza, otok očních víček. Pigmentace víček, makulární edém, změny okolí očí a změny víčka včetně prohloubení záhybu očního víčka, syndrom suchého oka, pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení a svědění očí, eroze rohovky, pálení očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, fotofobie, zhoršení zraku, rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém.

Tafluprost

Svědění oka, podráždění v oku, bolest oka, zarudnutí oka, změny v délce, tloušťce a počtu očních řas, suché oko, pocit cizího tělesa v oku, změna barvy očních řas, zarudnutí očních víček, malé bodové zánětlivé plochy na povrchu očí, citlivost na světlo,

slzení očí, rozmazané vidění, snížení schopnosti oka vidět detaily, změna barvy duhovky, změny barvy kůže kolem očí, oteká oční víčka, unavené oči, zánět očních víček, známky zánětu uvnitř oka, nepříjemný pocit v oku, pigmentace a folikuly na povrchových membránách oka, alergický zánět, abnormální pocit v oku, neobvyklý růst chlupů na očních víčkách, zánět duhovky/uvey, cystoidní makulární edém, oči vypadají zapadle.

Brinzolamid

Ovlivnění hydratace rohovky, přechodně rozmazané vidění po nakapání, podráždění oka, bolest oka, pocit cizího tělesa v oku, oční hyperemie, eroze rohovky, keratitida, keratitis punctata, keratopatie, depozita v oku, skvrny na rohovce, defekt epitelu rohovky, onemocnění rohovkového epitelu, blefaritida, svědění oka, konjunktivitida, otok oka, meibomitida, oslnění, fotofobie, suché oči, alergická konjunktivitida, pterygium, pigmentace skléry, astenopie, oční dyskomfort, abnormální pocit v oku, keratoconjunctivitis sicca, subkonjunktivální cysta, hyperemie spojivky, svědění očních víček, výtok z oka, tvorba krust na okrajích víček, nadměrné slzení, edém rohovky, diplopie, snížení zrakové ostrosti, fotopsie, hypestézie oka, periorbitální edém, madaróza, erytém očního víčka.

Dorzolamid/timolol

Pálení a bodání v očích, poruchy chuti, zarudnutí oka a jeho okolí, slzení nebo svědění oka, eroze rohovky, otok nebo podráždění oka a jeho okolí, pocit cizího tělesa v oku, snížení citlivosti rohovky, bolest oka, suché oči, rozmazané vidění, zánět duhovky, poruchy vidění včetně refrakčních změn, v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby, pokles víček, dvojité vidění, šupinatění víček, otok rohovky s projevy poruch vidění.

Brimonidin

Podráždění očí, zarudnutí očí, pálení, bodání, pocit něčeho v oku, svědění, rozmazané vidění, alergické reakce očí, zánět a otok očního víčka, otok spojivek, zalepené oči, bolestivost očí a slzení, přecitlivělost na světlo, eroze na povrchu oka a tvorba skvrn, pocit suchého oka, zblednutí spojivek, abnormální vidění, zánět spojivek. Zánět duhovky, zúžení zornic. Svědění očních víček, iridocyklitida.

Brimonidin/timolol

Zčervenání nebo pálení oka, bodání nebo bolest oka, alergická reakce v oku nebo na kůži

okolo oka, otok, zčervenání nebo zánět víčka, podráždění nebo pocit cizího tělesa v oku, svědění očí a očních víček, uzlíky nebo bílé tečky na spojivce, poruchy zraku, slzení, pocit suchého oka, potíže s nejasným viděním, otok nebo zánět spojivky, pocit unavených očí, citlivost na světlo, bolest očního víčka, sklivcové vločky, rozmazané vidění.

Brinzolamid/brimonidin

Keratitis punctata, rozmazané vidění, bolest oka, podráždění oka, keratitida, suché oko, svědění oka, pocit cizího tělesa, hyperemie spojivek, eroze rohovky, fotofobie, zvýšená tvorba slz, hyperemie skléry, erytém očního víčka, krusty na okraji víčka, keratopatie, defekt epitelu rohovky, zvýšení nitroočního tlaku, skvrny na rohovce, otok rohovky, snížení citlivosti rohovky, konjunktivitida, meibomitida, diplopie, glare efekt, fotopsie, snížená zraková ostrost, zhoršené vidění, pterygium, oční dyskomfort, keratoconjunctivitis sicca, hypestézie oka, sklerální pigmentace, subkonjunktivální cysta, porucha vidění, madaróza, onemocnění očních víček, otok očních víček, ptóza.

Brinzolamid/timolol

Oční alergie, keratitida, bolest oka, oční dyskomfort, rozmazané vidění, abnormální vidění, oční hyperemie, zblednutí spojivek, eroze rohovky, edém rohovky, blefaritida, rohovková depozita, fotofobie, fotopsie, edém očního víčka, edém spojivky, suché oko, sekrece z oka, snížená zraková ostrost, zvýšené slzení, pterygium, erytém očního víčka, meibomitida, diplopie, hypestézie oka, sklerální pigmentace, subkonjunktivální cysta, abnormální pocit v oku, astenopie, uveitida, mióza, poruchy vidění.

Betaxolol

Nepohodlí v oku, zastřené vidění, zvýšené slzení, neobvyklý pocit v očích, zánět spojivky, zánět očního víčka, svědění oka, zarudnutí nebo otok oka, bolest oka, suché oko, tvorba krust na okrajích víček, otok očního víčka, výtok z oka, zhoršené nebo porušené vidění, citlivost na světlo, unavené oči, podráždění oka, neobvyklé záškuby oka, katarakta, zarudnutí očního víčka, pálení, bodání, svědění, slzení, zánět očního víčka, zánět rohovky, snížená citlivost rohovky, suché oči, eroze rohovky, pokles očního víčka, dvojité vidění.

LITERATURA

1. Lázníčka L. Nežádoucí účinky léků na oko a jeho funkce. *Prakt Lékař* 2014, 10(5): 177–179.
2. Kuchynka P, et al. Oční lékařství. Praha: Grada Publishing 2007: 768 s.
3. Výborný P, Sičáková S. Denní dávka benzalkonium chloridu – významné kritérium v léčbě glaukomu. *Čes Slov Oftal* 2011, 67(2): 63–66.
4. Výborný P, Sejčková L. Antiglaukomatika – obsah konzervačních činidel a spolupráce pacienta v léčebném režimu. *Čes Slov Oftal* 2006, 62(5): 270–274.
5. Nakakura S, Yamamoto, M, Terao E, et al. Prostaglandin-associated periorbitopathy in latanoprost users. *Clin Ophthalmol* 2015, 9: 51–56.