

Pětiletá retrospektivní studie léčby glaukomu latanoprostem

Závorková M., Sušický P.

Oční oddělení Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem,
přednosta MUDr. Ivana Liehneová

Souhrn

Cíl: Autoři hodnotili své pětileté zkušenosti s léčbou glaukomu 0,005% latanoprostem (Xalatan®). Sledovali účinnost latanoprostu na snížení nitroočního tlaku (NOT) a jeho schopnost dlouhodobě cílový NOT udržet.

Soubor a metoda: Soubor tvořilo 118 pacientů (231 očí), kteří jsou léčeni pro glaukom latanoprostem. Doba sledování byla minimálně 3 roky. Nemocní byli kontrolováni po 3 měsících a do studie zařazeny výsledky NOT vždy po roce.

Výsledky: NOT před nasazením latanoprostu byl $23,4 \pm 5,3$ mmHg. NOT po 1 roce užívání latanoprostu byl $17,6 \pm 3,2$ mmHg, po 2 letech $17,7 \pm 3,9$ mmHg, po 3 letech $17,1 \pm 3,1$ mmHg, po 4 letech $17,1 \pm 3,2$ mmHg, po 5 letech $17,6 \pm 3,8$ mmHg. Průměrný NOT při léčbě latanoprostem byl $17,4 \pm 3,4$ mmHg, průměrné snížení NOT po nasazení latanoprostu bylo o 6,0 mmHg. Snížení NOT o 30 % oproti hodnotě při zjištění glaukomu bylo dosaženo po 3 letech u 82 % (189 ze 231) očí, po 5 letech u 83 % (54 ze 65) očí.

Závěr: Naše pětileté zkušenosti potvrdily, že latanoprost je lék, který výrazně snižuje a dlouhodobě stabilizuje NOT. Jako velkou výhodu hodnotíme jednoduchou aplikaci latanoprostu a dobrou compliance.

Klíčová slova: latanoprost, nitrooční tlak, uveosklerální odtok, glaukom

Summary

FiveYears Retrospective Study of Latanoprost Glaucoma Treatment

Aim: The authors evaluated their five years experience with 0.005% latanoprost (Xalatan®) glaucoma treatment. They monitored the latanoprost efficiency to lower the intraocular pressure (IOP) and its capability to maintain the target IOP in the long term. **Patients and method:** The group consisted of 118 patients (231 eyes) who are treated for glaucoma with latanoprost. The follow up period was at least 3 years. The patients were checked each three months and the results of the IOP measurement for the study purpose were included once a year. **Results:** The IOP before the latanoprost treatment was 23.4 ± 5.3 mm Hg. The IOP after 1-year latanoprost treatment was 17.6 ± 3.2 mm Hg, after 2 years 17.7 ± 3.9 mm Hg, after 3 years 17.1 ± 3.1 mm Hg, after 4 years 17.1 ± 3.2 mm Hg, and after 5 years 17.6 ± 3.8 mm Hg. The average IOP during the latanoprost treatment was 17.4 ± 3.4 mm Hg, the average lowering of the IOP after the start of the latanoprost treatment was by 6.0 mm Hg. The IOP lowering by 30 % against the IOP value at the time of glaucoma diagnose was reached after 3 years in 82 % (189 out of 231) eyes, after 5 years in 83 % (54 out of 65) eyes.

Conclusion: Our five years experience confirmed, that latanoprost is a drug significantly lowering and in the long term maintaining the IOP level. As a great advantage, we appreciate the simple application and good compliance.

Key words: latanoprost, intraocular pressure, uveo-scleral outflow, glaucoma

Čes. a slov. Oftal., 63, 2007, No. 4, p. 292-298

ÚVOD

Latanoprost je F2alfa analog prostaglandinu, účinný pro snížení NOT u glaukomu a nitrooční hypertenze [2, 5]. V současnosti je latanoprost Evropskou glaukomovou společností (EGS) zařazen mezi léky první volby při léčbě glaukomu. Ve srovnání s lokálními betablokátory dosahuje vyšší účinnosti a nemá kardiopulmonální vedlejší účinky [4, 7].

Morfologické studie dokazují, že vlivem věku a glaukomu dochází k akumulaci extracelulárního materiálu v musculus ciliaris a trabekulární trámčíně. Dále dochází k úbytku buněk trabekulární trámčiny a k jejich transformaci na myoepitelie. Vlivem redukce množství kyseliny hyaluronové a naopak zvýšení fibronektinu a trombospondinu se omezuje rozpad materiálu extracelulární matrix a dochází k jeho nadměrné akumulaci v musculus ciliaris a trabekulární trámčíně. Tímto procesem se snižuje trabekulární a uveosklerální odtok, což vede ke zvýšení NOT [3].

Latanoprost se rychle hydrolyzuje v rohovce na účinnou látku. Maximální koncentrace účinné látky je v nitrooční tekutině přední komory oka za 1–2 hodiny po aplikaci kapky do spojivkového vaku [8].

Mechanismus účinku latanoprostu je založen na aktivaci FP receptoru. Latanoprost indukuje koordinovanou alteraci transkripce genů matrix metalloproteináz (MMP) ve sklěře [10, 12]. Zvýšení sekrece a aktivace MMP v extracelulární matrix musculus ciliaris a sklěře snižuje obsah extracelulární matrix a tím působí na následné zvýšení uveosklerálního odtoku [6, 11]. Schopnost uveosklerálního odtoku je závislá na relaxaci musculus ciliaris, podobně tak je na relaxaci musculus ciliaris závislý i účinek latanoprostu [12].

SOUBOR A METODA

Do souboru byli zařazeni pacienti, léčení pro glaukom, kteří jsou léčeni latanoprostem minimálně 3 roky a užívají ho dosud. Studie je retrospektivní.

Před nasazením latanoprostu měli pacienti monoterapii glaukomu (betablokátory, alfa2 agonisty, inhibitory karboanhydrázy) nebo kombinovanou terapii (betablokátory, alfa2 agonisty, inhibitory karboanhydrázy, parasymptomimetika). V prvních 2 týdnech po nasazení latanoprostu byla podávána kombinovaná terapie latanoprost + betablokátor nebo alfa agonista nebo inhibitor karboanhydrázy. Následně pacienti byli pacienti léčení jen latanoprostem. U části pacientů byl pro nedosažení cílového NOT přidán do terapie další preparát (betablokátor, alfa2 ago-

nista nebo inhibitor karboanhydrázy). Pokud i potom nebyla kompenzace NOT dostatečná, byla provedena změna druhého preparátu, eventuálně přidán třetí preparát. Preferovány byli kombinované preparáty. Pokud došlo k progresi změn zorného pole a terče zrakového nervu, byla pacientům doporučena antiglaukomatózní operace.

U všech pacientů byl vyšetřen přední segment oka na šterbinové lampě, disk zrakového nervu oftalmoskopicky, dále byla provedena gonioskopie a vyšetření zorného pole. Po nasazení latanoprostu byl kontrolován NOT za měsíc, po 2 měsících a dále v 3měsíčních intervalech. Do výsledků studie byl uveden NOT před nasazením latanoprostu a dále vždy po roce. Zorné pole bylo vyšetřováno každých 6 měsíců, ve studii byl popsán perimetr před nasazením latanoprostu a na konci sledování.

Tab. 1. Typy glaukomu v souboru

| Glaukom (N=118) | Počet (%) |
|-----------------------------|-----------|
| Chronický s otevřeným úhlem | 89 (75%) |
| Normotenzní | 5 (4%) |
| S úzkým otevřeným úhlem | 13 (11%) |
| Sekundární | 7 (6%) |
| Pseudoexfoliativní | 2 (2%) |
| Pigmentový | 1 (1%) |
| Juvenilní | 1 (1%) |

5 (4 %) s normotenzním, 7 (6 %) s úzkým otevřeným úhlem, 13 (11%) se sekundárním, 2 (2%) s pseudoexfoliativním, 1 (1 %) s pigmentovým, 1 (1 %) s juvenilním glaukomem (tab. 1).

Před nasazením latanoprostu byla provedena u 48 očí antiglaukomatózní operace. Nejčastějším výkonem byla trabekulektomie u 28 očí, dále lasertrabekuloplastika u 17 očí a laserová bazální iridotomie u 3 očí.

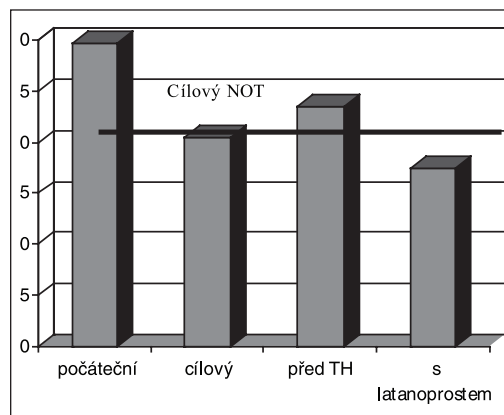
V souboru byly hodnoceny záznamy 231 očí 118 pacientů, z nichž bylo 35 mužů a 83 žen. Průměrný věk pacientů byl $63,5 \pm 14,4$ roku. Nejmladšímu pacientovi bylo 17, nejstaršímu 99 let. Trvání glaukomu bylo průměrně $7,1 \pm 3,9$ roku, minimálně 3 roky, nejdéle 28 let. Doba sledování byla od 36 do 70 měsíců, průměrně $51,6 \pm 8,7$ měsíce. Do souboru bylo zařazeno 89 (75 %) pacientů s chronickým glaukomem s otevřeným úhlem,

VÝSLEDKY

Průměrný počáteční NOT při zjištění glaukomu byl $29,6 \pm 6,1$ mmHg (rozmezí 20 mmHg až 55 mmHg). Hodnota cílového NOT byla stanovena

Tab. 2. Průměrné hodnoty NOT

| Průměrný NOT (N=231) | mmHg |
|----------------------|----------------|
| počáteční | $29,6 \pm 6,1$ |
| cílový | $20,5 \pm 4,1$ |
| před latanoprostem | $23,4 \pm 5,3$ |
| s latanoprostem | $17,4 \pm 3,4$ |



Graf 1. Průměrné hodnoty NOT

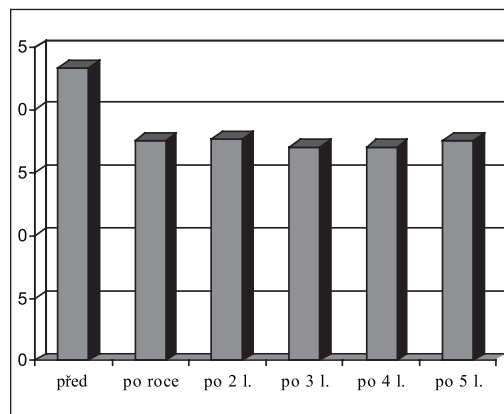
podle doporučení EGS, tzn. snížením o 30% počátečního NOT. Průměrný cílový NOT byl v souboru $20,5 \pm 4,1$ mmHg. (tab. 2 a graf 1).

NOT před nasazením latanoprostu byl $23,4 \pm 5,3$ mmHg (max. 60, min. 7 mmHg). NOT po 1 roce užívání latanoprostu byl $17,6 \pm 3,2$ mmHg (max. 37, min. 7 mmHg, N = 231 očí). Po 2 letech $17,7 \pm 3,9$ mmHg (max. 53, min. 8 mmHg, N = 231 očí), po 3 letech $17,1 \pm 3,1$ mmHg (max. 27, min. 6 mmHg, N = 231 očí), po 4 letech $17,1 \pm 3,2$ mmHg (max. 27, min. 9 mmHg, N = 157 očí), po 5 letech $17,6 \pm 3,8$ mmHg (max. 27, min. 11 mmHg, N = 65 očí). (tab. 3 a graf 2). Průměrný NOT při léčbě latanoprostem byl $17,4 \pm 3,4$ mmHg, průměrné snížení NOT po nasazení latanoprostu bylo o 6,0 mmHg (tab. 2 a graf 1).

Snížení NOT o 30 % oproti hodnotě při zjištění glaukomu bylo dosaženo po roce užívání latanoprostu u 81 % očí (188 ze 231), po 2 letech u 80 % očí (184 ze 231), po 3 letech u 82 % očí (189 ze 231), po 4 letech 86 % očí (137 ze 159) a po 5 letech u 83 % očí (54 ze 65).

Rozložení NOT v souboru před nasazením latanoprostu bylo následující: 27 (12 %) očí mělo NOT do 18 mmHg, 57 (25 %) očí mělo NOT nad 18 do 21 mmHg, 77 (33 %) očí NOT nad 21 do 24 mmHg, 48 (21 %) očí NOT nad 24 mmHg do 30 mmHg, 22 (9 %) očí mělo NOT nad 30 mmHg. S latanoprostem mělo 157 (68%) očí NOT pod 18 mmHg, 60 (26%) NOT nad 18 do 21 mmHg, 11 (5 %) NOT nad 21 do 24 mmHg, 3 (1 %) očí mělo NOT nad 24 do 30 mmHg, žádné oko nemělo NOT nad 30 mmHg (tab. 4 a graf 3).

Na počátku sledování mělo 114 (49 %) očí zorné pole beze změn, počá-



Graf 2. Průběh NOT

Tab. 3. Průběh NOT

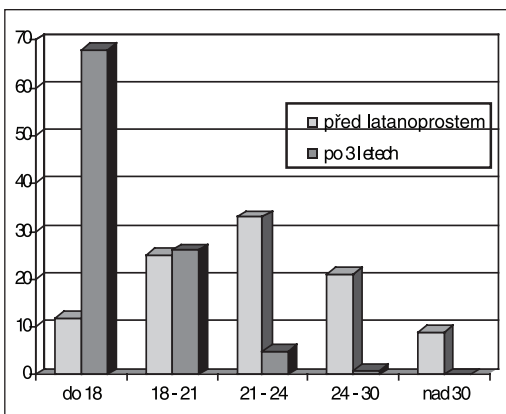
| Průměrný NOT | mmHg |
|----------------------------|------------|
| před latanoprostem (N=231) | 23,4 ± 5,3 |
| po 1 roce (N=231) | 17,6 ± 3,2 |
| po 2 letech (N=231) | 17,7 ± 3,9 |
| po 3 letech (N=231) | 17,1 ± 3,1 |
| po 4 letech (N=157) | 17,1 ± 3,2 |
| po 5 letech (N=65) | 17,6 ± 3,8 |

Tab. 4. Rozložení NOT v souboru NOT

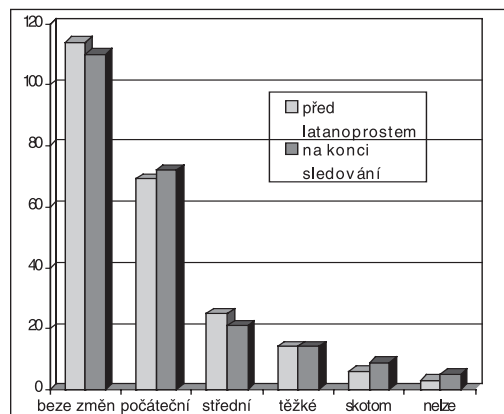
| (N=231) | před latanoprostem počet (%) | s latanoprostem počet (%) |
|------------|------------------------------|---------------------------|
| do 18 mmHg | 27 (12%) | 157 (68%) |
| 18-21mmHg | 57 (25%) | 60 (26%) |
| 21-24mmHg | 77 (33%) | 11 (5%) |
| 24-30 mmHg | 48 (21%) | 3 (1%) |
| nad 30mmHg | 22 (9%) | - |

Tab. 5. Perimetr na počátku a na konci studie

| Perimetr (N=231) | před latanoprostem počet (%) | s latanoprostem počet (%) |
|------------------|------------------------------|---------------------------|
| beze změn | 114 (49%) | 110 (48%) |
| počáteční změny | 69 (30%) | 72 (31%) |
| střední změny | 25 (11%) | 21 (9%) |
| těžké změny | 14 (6%) | 14 (6%) |
| totální skotom | 6 (3%) | 9 (4%) |
| nelze hodnotit | 3 (1%) | 5 (2%) |



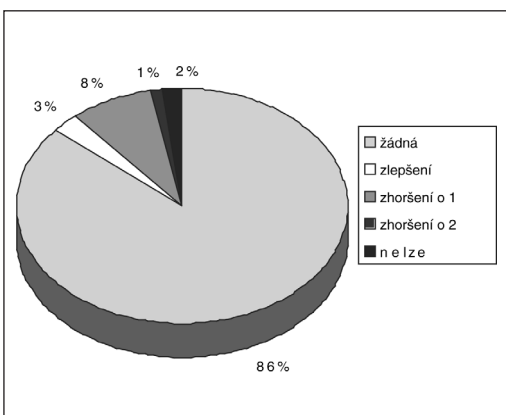
Graf 3. Rozložení NOT v souboru



Graf 4. Perimetr na počátku a na konci studie

Tab. 6. Změna perimetru

| Změna perimetru (N=231) | počet (%) |
|-------------------------|-----------|
| žádná | 198 (86%) |
| zlepšení | 8 (3%) |
| zhoršení o 1 stupeň | 18 (8%) |
| zhoršení o 2 stupně | 2 (1%) |
| nelze hodnotit | 5 (2%) |



Graf 5. Změna perimetru v souboru

den preparát, 37 pacientů (32 %) dva preparáty, 8 pacientů (7 %) tři preparáty a 4 pacienti (3 %) čtyři preparáty. Na konci sledování užívají 94 pacienti (82 %) latanoprost v monoterapii, 15 pacientů (13 %) užívá dva preparáty a 6 pacientů (5 %) tři preparáty (tab. 7 a graf 6).

teční změny mělo 69 (30 %) očí, střední změny – Björumův skotom – mělo 25 (11 %) očí, těžké změny 14 (6%) očí a 6 (3 %) očí mělo totální skotom. U dvou pacientů (3 očí, 1 %) nebylo možno perimetr pro vysoký věk hodnotit. Na konci studie mělo zorné pole beze změn 110 (48 %) očí, počáteční změny 72 (31 %) očí, střední změny 21 (9%) očí, těžké změny 14 (6 %) očí a totální skotom 9 (4 %) očí. Pro vysoký věk a nespůlpráci pacienta nebylo možno hodnotit 5 (2 %) očí (tab. 5 a graf 4).

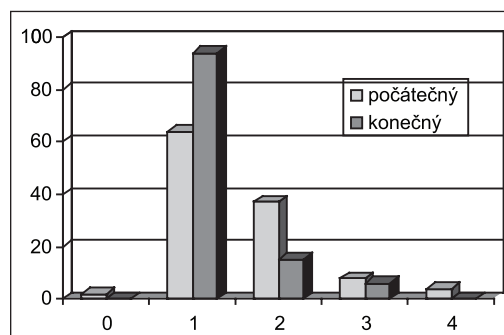
Během sledování bylo zorné pole stabilní u 199 (86 %) očí, u 18 (8 %) došlo ke zhoršení o 1 stupeň, u 2 (1 %) očí zhoršení o 2 stupně a u 8 (3 %) očí ke zlepšení perimetru o 1 stupeň. U 5 (2 %) očí 2 pacientů nelze zorné pole pro špatnou spolupráci hodnotit (tab. 6 a graf 5).

Po započetí léčby latanoprostem bylo provedeno v souboru celkem 11 antiglaukomových operací: trabekulektomie (8), lasetrabekuloplastika (2), bazální laserová iridotomie (1). U 17 očí byla provedena operace katarakty s implantací nitrooční čočky.

Před započítáním léčby latanoprostem 2 pacienti (2 %) neužívali žádný preparát, 64 pacientů (56 %) užívali je-

Tab. 7. Počet užívaných preparátů

| Počet antiglaukomatik (N=118) | počáteční | konečný |
|-------------------------------|-----------|----------|
| Žádný preparát | 2 (2%) | 0 |
| 1 preparát | 64 (56%) | 94 (82%) |
| 2 preparáty | 37 (32%) | 15 (13%) |
| 3 preparáty | 8 (7%) | 6 (5%) |
| 4 preparáty | 4 (3%) | 0 |

**Graf 6.** Počet užívaných preparátů

DISKUSE

Zvýšený NOT je podle dostupných poznatků o glaukomu jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů glaukomu. V naší práci se zabýváme právě jen tímto rizikovým faktorem, lze jej relativně přesně měřit a dokumentovat.

V našem souboru došlo po nasazení latanoprostu ke snížení NOT a jeho stabilizaci v průběhu 5 let. Po 5 letech dosaženo cílového tlaku u 83 % pacientů ze souboru. Jedná se o přísně matematické závěry. Mezi oči s nedosaženým cílovým NOT byly zařazeny i oči, u kterých byl NOT např. jen o 1 mmHg vyšší než vypočítaná hodnota cílového NOT při jedné kontrole za rok.

V literatuře jsme našli jedinou pětiletou studii účinků latanoprostu očních klinik univerzit v Londýně a Uppsale [1]. Počáteční NOT před nasazením latanoprostu v této studii byl $23,8 \pm 4,4$ mmHg (N = 380 pacientů), průměrný NOT s latanoprostem byl $17,8 \pm 3,8$ mmHg. Průměrné snížení NOT bylo o 6 mmHg. NOT po 1 měsíci léčby latanoprostem byl $17,2 \pm 3,7$ mmHg (N = 380 pacientů), hladina NOT se držela celých 60 měsíců. NOT po 3 letech byl $17,5 \pm 3,7$ mmHg (N = 380 pacientů), 5 letech byl $17,8 \pm 3,8$ mmHg (N = 343 pacientů). V našem souboru byl výchozí NOT $23,4 \pm 5,3$ (N = 231 očí), po 3 letech $17,1 \pm 3,1$ mmHg (N = 231 očí), po 5 letech $17,6 \pm 3,7$ mmHg (N = 65 očí). Průměrné snížení NOT s latanoprostem v našem souboru bylo také o 6 mmHg. Výsledky jsou srovnatelné i přes menší soubor v naší práci.

Mezi výsledky měření očí po nasazení latanoprostu v našem souboru jsou hodnoty až 27 mmHg. Tyto relativně vysoké maximální hodnoty NOT při léčbě jsou dány výběrem pacientů do souboru. Po příchodu latanoprostu na trh byl používán především pro oči s těžko korigovatelným glaukomem, mnohdy po několika operacích. NOT 27 mmHg je potom dobrým výsledkem léčby na slepém oku, které díky intenzivní léčbě nebolí.

Pro nedostatečnou kompenzaci NOT, zhoršení nálezu na terči zrakového nervu nebo zhoršení zorného pole byla pouze u 11 očí (4,5 %) ze souboru provedena po nasazení latanoprostu antiglaukomatózní operace. V literatuře se uvádí snížení indikací k antiglaukomatózním operacím po příchodu analogů prostaglandinů na trh [9]. U 15 pacientů (13 %) ze souboru bylo nutné přidat v léčbě druhý preparát a 6 pacientů (5 %) je léčeno kombinací 3 preparátů. Tyto výsledky jsou dány širokým spektrem pacientů zařazeným do naší práce a již zmíněným výběrem těžko korigovatelných glaukomů zvláště na začátku používání latanoprostu v léčbě. Část pacientů odmítá antiglaukomovou operaci, raději užívá více preparátů denně.

Celkem u 9 % očí došlo během sledování ke zhoršení zorného pole. U 3 % očí došlo ke zlepšení perimetru. Jedná se o pacienty vyšetřované na začátku léčby glaukomu, u kterých měla na výsledky vyšetření nejspíše vliv křivka učení práce s perimetrem.

Dobrá stabilizace NOT v souboru po celou dobu sledování je dána nejen účinností latanoprostu, ale i dobrou spoluprací pacientů. Jednoduché užívání jedné kapky jedenkrát denně snižuje pravděpodobnost, že pacient zapomene lék užívat. To má prokazatelně pozitivní efekt na kompenzaci glaukomu.

ZÁVĚR

Naše pětileté zkušenosti potvrdily, že latanoprost je lék, který výrazně snižuje a dlouhodobě stabilizuje NOT. Pouze u 11 (4,5 %) pacientů ze souboru bylo nutno po nasazení latanoprostu doplnit léčbu operačním nebo laserovým výkonem. Celkem u 83% pacientů byl po 5 letech sledování dosažen cílový NT. Jako velkou výhodu hodnotíme jednoduchou aplikaci latanoprostu a dobrou compliance.

LITERATURA

1. **Alm A., Schoenfelder J., McDermott J.:** A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 122, 2004: 957–965.
2. **Diestelhorst M., Schaefer C. P., Beusterien K. M., et al.:** Persistency and clinical outcomes associated with latanoprost and beta-blocker monotherapy: Evidence from a European retrospective cohort study. *Europ. J. Ophthalmology*, 13, Suppl. 4, 2003: 21–29.
3. **Gabelt B. T., Kaufman P. L.:** Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.*, 24 (5), 2005: 612–637.
4. **Hedman K., Alm A., Gross R. L.:** Pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month studies comparing intraocular pressure-reducing effects of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma*, 12 (6), 2003: 463–465.
5. **Hedman K., Watson P. G., Alm A.:** The effect of latanoprost on intraocular pressure during 2 years of treatment. *Surv. Ophthalmol.*, 47 Suppl. 1, 2002: 65–76.
6. **Husain S., Jafri F., Crosson C. E.:** Acute effects of PGF α on MMP-2 secretion from human ciliary muscle cells: a PKC – and ERK- dependent process. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46 (5), 2005: 1706–1713.
7. **Perry C. M., McGavin J. K., Culy C. R.:** Latanoprost: an update of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 20 (8), 2003: 597–630.
8. **Sjoquist B., Stjernschantz J.:** Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv. Ophthalmol.*, 47 Suppl. 1, 2002: 6–12.
9. **Strutton D. R., Walt J. G.:** Trends in glaucoma surgery before and after the introduction of new topical glaucoma pharmacotherapies. *J. Glaucoma*, 13, 2004: 221–226.
10. **Weinreb R. N., Lindsey J. D.:** Metalloproteinase gene transcription in human ciliary muscle cells with latanoprost. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 43 (3), 2002: 716–722.
11. **Weinreb R. N., Toris C. B., Gabelt B. T. et al.:** Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv. Ophthalmol.*, 47 Suppl 1, 2002: 53–64.
12. **Weinreb R. N., Lindsey J. D., Marchenko G. et al.:** Prostaglandin FP agonist alter metalloproteinase gene expression in sclera. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 45(12), 2004: 4368–4377.
13. **Yoshitomi T., Yamaji K., Ishikawa H. et al.:** Effect of latanoprost, prostaglandin F(2)alpha and nipradilol on isolated bovine ciliary muscle. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 46 (4), 2002: 401–405.

MUDr. Martina Závorková
Oční oddělení
Nemocnice
401 13 Ústí nad Labem