

Srovnání fixní kombinace bimatoprostu 0,03% a timololu 0,5% s jinými kombinacemi antiglaukomatik v léčbě glaukomu

Skorkovská K.

Klinika nemocí očních a optometrie LF MU Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno,
přednosta doc. MUDr. Svatopluk Synek, CSc.

Předneseno na XV. Výročním sjezdu České oftalmologické společnosti v Brně, 21. – 23. 6. 2007.

SOUHRN

Cíl: srovnat účinek fixní kombinace bimatoprostu 0,03% a timololu 0,5% (BTFK) a jiných antiglaukomatik (bimatoprostu, fixní kombinace latanoprostu 0,005% a timololu 0,5%, oddělené kombinace travoprostu 0,004% a timololu 0,5%) na snížení nitroočního tlaku (NT) u pacientů s glaukomem

Pacienti a metodika: 53 pacientů s glaukomem bylo rozděleno do 3 skupin podle výchozí medikace. Po dobu 3 měsíců byla aplikována BTFK. V intervalu 1 týden, 1, 2 a 3 měsíců byla provedena denní křivka NT a monitorovány nežádoucí účinky léčby BTFK. **Výsledky:** Ve skupině s původní léčbou bimatoprostem došlo k poklesu NT v průměru o $4,4 \pm 2,28$ mm Hg ($p < 0,01$), ve skupině s výchozí léčbou fixní kombinací latanoprostu a timololu činil pokles NT $2,3 \pm 1,5$ mm Hg ($p < 0,01$). Po změně léčby z oddělené aplikace travoprostu a timololu na BTFK se NT snížil o $2,2 \pm 1,75$ mm Hg ($p < 0,05$). Hyperémie spojivky se v našem souboru vyskytovala při původní antiglaukomové terapii u 33 % pacientů. S BTFK se hyperémie zlepšila u 69 % z nich, zhoršila se u 12,5 % a nezměnila u 19 % pacientů. Subjektivně hodnotili pacienti nový preparát jako lepší než původní v 37,5 %, stejný v 52 % a horší než původní v 10,5 %. Pro nedostatečnou kompenzaci NT při terapii BTFK nebo výrazné nežádoucí účinky nedokončilo studii 5 pacientů.

Závěr: Ve všech skupinách byl po aplikaci BTFK pokles NT statisticky významný a byl přítomen po celou dobu trvání studie. Aplikaci BTFK provázal v naší studii menší výskyt hyperémie spojivky než u samotného bimatoprostu či kombinace travoprostu a timololu.

Klíčová slova: bimatoprost, timolol, fixní kombinace, glaukom

SUMMARY

Comparison of Intraocular Pressure Lowering Efficacy of Bimatoprost / Timolol Fixed Combination and Other Glaucoma Medications in the Treatment of Glaucoma

Aim: To compare intraocular pressure (IOP) lowering efficacy of bimatoprost 0.03 % / timolol 0.5 % fixed combination (BTFK) and other combinations of glaucoma drugs (bimatoprost, latanoprost 0.005 % / timolol 0.5 % fixed combination, separate use of travoprost 0.004 % and timolol 0.5 %) in patients with glaucoma.

Patients and methods: Fifty-three patients with glaucoma were divided into 3 groups according to their original glaucoma therapy. BTFK was used by the patients for a period of 3 months. After 1 week, 1, 2 and 3 months, the diurnal IOP curves were performed. Side effects of the new treatment were recorded and compared to the original therapy.

Results: The mean diurnal IOP reduction in the group of patients switching from bimatoprost to BTFK reached 4.4 ± 2.28 mm Hg ($p < 0.01$). In the group of patients initially on latanoprost / timolol fixed combination, the IOP decreased with BTFK by 2.3 ± 1.5 mm Hg ($p < 0.01$). Changing therapy from travoprost / timolol separate combination to BTFK caused an IOP decrease by 2.3 ± 1.5 mm Hg on average ($p < 0.01$). Conjunctival hyperemia with initial therapy was experienced in 33 % of patients in our study group. With BTFK application, the hyperemia improved in 69 % of these patients, got worse in 12.5 % and remained unchanged in 19 % of the patients. Patients found the BTFK better than the original medication in 37.5 % of cases, the same in 52 % and worse in 10.5 %.

Conclusion: In all three groups of glaucoma patients there was a significant and prolonged decrease in IOP after treatment with BTFK. The use of BTFK was accompanied by smaller incidence of conjunctival hyperemia compared to isolated bimatoprost or travoprost / timolol combination.

Key words: bimatoprost, timolol, fixed combination, glaucoma

Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, No. 4, p. 144–148

ÚVOD

Ganfort® (Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) je fixní kombinací bimatoprostu 0,03% a timololu 0,5% (BTFK). Bimatoprost se svým chemickým složením řadí mezi prostamidy. Receptor bimatoprostu byl identifikován teprve nedávno [25]. Kromě svého receptoru se bimatoprost a jeho metabolity mohou navázat i na FP receptor prostaglandinů („prostaglandin-F-receptor“). Stejně jako prostaglandinové analogy podněcuje bimatoprost odtok komorové tekutiny z přední komory uveosklerální cestou. Práce z poslední doby poukazují však na to, že je bimatoprost schopen podporovat i konvenční odtokovou cestu, tedy přes trabekulární trámčinu [3, 8]. Vedlejší účinky a kontraindikace bimatoprostu jsou srovnatelné s ostatními látkami z této lékové skupiny.

Timolol ze skupiny betablokátorů je součástí všech stávajících fixních antiglaukomových preparátů. Jako všechny beta-blokátory snižuje produkci komorové tekutiny. Bývá lokálně velmi dobře snášen, má však řadu celkových nežádoucích účinků a kontraindikací, které je potřeba zohlednit i při ordinaci kombinovaného preparátu. Koncentrace konzervační látky benzalkoniumchloridu je v preparátu Ganfort® 0,005%.

Cílem naší práce bylo srovnat účinek BTFK a jiných anti-glaukomatik na snížení nitroočního tlaku (NT). Pro srovnání byla vybrána aplikace samotného bimatoprostu 0,03% (Lumigan®), fixní kombinace latanoprostu 0,005% a timololu 0,5% (Xalacom®) a oddělená aplikace travoprostu 0,004% (Travatan®) a timololu 0,5%.

METODIKA

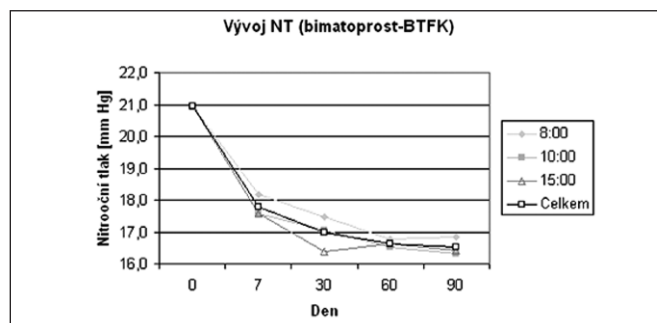
Strukturou se jednalo o multicentrickou, prospektivní studii. Kritéria pro zařazení pacientů do studovaného souboru byla následující: primární glaukom s otevřeným úhlem, pseudoexfoliativní glaukom nebo pigmentový glaukom, věk 40 až 70 let a negativní anamnéza chirurgické nebo laserové léčby glaukomu. Pacienti v době zařazení do studie byli léčeni buď samotným bimatoprostem 0,03%, fixní kombinací latanoprostu 0,005% a timololu 0,5%, nebo oddělenou kombinací travoprostu 0,004% a timololu 0,5%, kompenzace jejich NT však nebyla považována za dostačující a byli v rámci studie převedeni na BTFK, aplikovanou v dávce 1 kapka večer. Studie trvala 3 měsíce, pacienti byli kontrolováni svým ošetřujícím lékařem v intervalu jeden týden, jeden, dva a tři měsíce od zahájení studijní medikace. Při každé návštěvě byla provedena křivka NT, hodnoty byly zaznamenávány v 8 hod, 10 hod a 14 hod. NT byl měřen vždy aplanačně jedním lékařem. Při každé návštěvě byl monitorován i výskyt nežádoucích účinků nové léčby a provedeno jejich srovnání s původní terapií. Průběžně byla zjišťována také subjektivní spokojenost pacienta se studijní medikací. Do studie bylo náhodně zařazeno vždy jedno oko pacienta. Změny NT v průběhu studie byly statisticky vyhodnoceny pomocí neparametrického Wilcoxonova testu.

VÝSLEDKY

Studii dokončilo 48 pacientů s glaukodem (45 pacientů s primárním glaukodem s otevřeným úhlem, dva pacienti s pseudoexfoliativním a jeden pacient s pigmentovým glaukodem). Průměrný věk ve studovaném souboru činil 62,3 let (44–70 let). Pacienti byli rozděleni podle výchozí terapie do 3 skupin. Z důvodu nedostatečné kompenzace NT nebo výskytu

Tab. 1. Statistické vyhodnocení změn NT ve skupině 1. Tučně zvýrazněné hodnoty jsou významné na 1% hladině významnosti.

| Intervaly studie (dny) | p |
|------------------------|---------------|
| 0 – 7 | 0,0001 |
| 0 – 30 | 0,0001 |
| 0 – 60 | 0,0001 |
| 0 – 90 | 0,0001 |
| 7 – 30 | 0,0442 |
| 7 – 60 | 0,0106 |
| 7 – 90 | 0,0080 |
| 30 – 60 | 0,2659 |
| 30 – 90 | 0,0929 |
| 60 – 90 | 0,5761 |



Graf 1. Vývoj nitroočního tlaku ve skupině 1

výrazných nežádoucích účinků nedokončilo studii pět pacientů, kteří nejsou zahrnuti do konečného vyhodnocení.

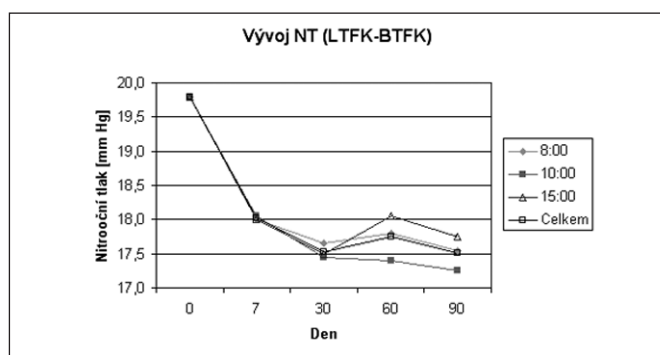
Skupinu 1 (n = 21) tvořili pacienti s původní terapií samotným bimatoprostem 0,03%, kteří byli v rámci studie převedeni na kombinovaný preparát BTFK. Průměrný pokles NT v této skupině činil 4,4 mm Hg ± 2,28 (graf 1) a byl ve srovnání s výchozí hodnotou NT statisticky významný ve všech bodech studie (7., 30., 60. i 90. den studie) (p < 0,01, tab. 1). Nejčastější vedlejší účinek prostaglandinů, tedy hyperémii spojivky, mělo v této skupině s původní terapií devět pacientů. K ústupu hyperémie spojivky došlo s BTFK u šesti z nich, u tří pacientů se úroveň hyperémie nezlepšila. V osmi případech hodnotili pacienti nový preparát jako lepší než původní a ve třinácti stejný jako původní. Žádný pacient ve skupině neohodnotil BTFK jako horší než výchozí lék.

Skupina 2 (n = 20) zahrnovala pacienty s původní terapií fixní kombinací latanoprostu 0,005% a timololu 0,5% (LTFK), kteří byli převedeni na BTFK. Průměrný pokles NT v této skupině byl 2,3 ± 1,5 mm Hg (graf 2). Změna NT proti výchozí hodnotě byla v této skupině opět statisticky významná v každém vyšetřovacím intervalu (p < 0,01, tab. 2). S původní terapií byla hyperémie spojivky přítomna v této skupině u tří pacientů, u dvou z nich se po zavedení BTFK zlepšila. Další dva pacienti zaznamenali s BTFK zhoršení hyperémie spojivky. Čtyři pacienti v této skupině hodnotili nový preparát jako lepší než původní, pět jako horší a jedenáct pacientů označilo nový lék jako stejný.

Skupina 3 (n = 7) sestávala z pacientů na původní terapii oddělenou kombinací travoprostu 0,004% a timololu 0,5% (TTK). Pacienti byli v rámci studie opět převedeni na BTFK. Průměrný pokles NT činil 2,2 mm Hg ± 1,75 (graf 3), byl opět statisticky významný, patrný ale až po týdnu zahájení aplikace studijní medikace, tedy 30., 60. a 90. den studie (p < 0,05, tab. 3). Hyperémie spojivky byla v tomto souboru zjištěna s výchozí léčbou u tří pacientů, u všech se po zahájení aplikace BTFK hyperémie zlepšila. Šest pacientů ohodnotilo nový lék jako lepší než původní, jeden jako stejný a žádný jako horší.

Tab. 2. Statistické vyhodnocení změn NT ve skupině 2. Tučně zvýrazněné hodnoty jsou významné na 1% hladině významnosti.

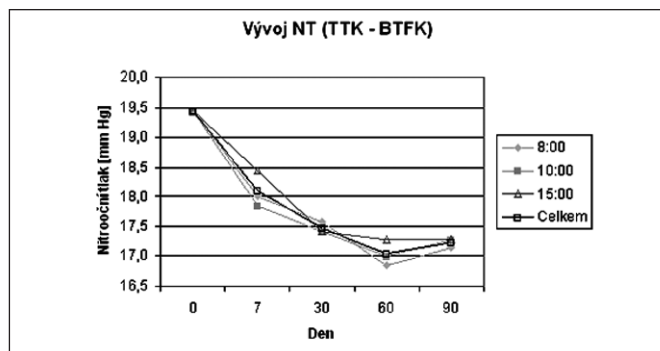
| Intervaly studie (dny) | p |
|------------------------|---------------|
| 0 – 7 | 0,0005 |
| 0 – 30 | 0,0001 |
| 0 – 60 | 0,0002 |
| 0 – 90 | 0,0002 |
| 7 – 30 | 0,0832 |
| 7 – 60 | 0,3380 |
| 7 – 90 | 0,0949 |
| 30 – 60 | 0,3636 |
| 30 – 90 | 0,7946 |
| 60 – 90 | 0,1169 |



Graf 2. Vývoj nitroočního tlaku ve skupině 2

Tab. 3. Statistické vyhodnocení změn NT ve skupině 3. Tučně zvýrazněné hodnoty jsou významné na 5% hladině významnosti.

| Intervaly studie (dny) | p |
|------------------------|---------------|
| 0 – 7 | 0,1056 |
| 0 – 30 | 0,0180 |
| 0 – 60 | 0,0180 |
| 0 – 90 | 0,0464 |
| 7 – 30 | 0,0277 |
| 7 – 60 | 0,0180 |
| 7 – 90 | 0,0796 |
| 30 – 60 | 0,1056 |
| 30 – 90 | 0,4185 |
| 60 – 90 | 0,1380 |



Graf 3. Vývoj nitroočního tlaku ve skupině 3

Z nežádoucích účinků provázala BTFK zejména hyperémie spojivky, pálení, řezání očí, zarudnutí a otoky víček, pocit splepených víček nebo suchých očí, růst řas, světloplachost a rozmazané vidění po nakapání. Hyperémii spojivky mělo v našem souboru s původním antiglaukomovým lékem celkem 33%. S BTFK se hyperémie zlepšila u 69 % z nich, zhoršila u 12,5 % a nezměnila u 19 %. Subjektivně ohodnotili pacienti nový preparát jako lepší než původní v 37,5 %, stejný v 52 % a horší než původní v 10,5 %.

DISKUSE

Řada studií na téma oční hypertenze [13] nebo glaukomu s otevřeným úhlem [1, 10] prokázala význam snížení NT pro zpomalení vzniku nebo progresu glaukomových změn ovlivňujících zrakové funkce. V posledním desetiletí se lokálně aplikované prostaglandinové F2-alfa analogy (latanoprost, travoprost a unoproston) (PGF2Š) a prostamidy (bimatoprost) staly široce používanými preparáty v léčbě glaukomu a oční hypertenze. Velmi efektivně snižují NT, nemají prakticky žádné kontraindikace a lokální nežádoucí účinky jsou spíše kosmetického rázu. Latanoprost, bimatoprost a travoprost jsou stejně nebo více účinné při snižování NT než dřívější tradiční lék první volby timolol 0,5% [5, 11]. Směrnice Evropské glaukomové společnosti řadí prostaglandinové analogy mezi léky první volby u glaukomu s otevřeným úhlem [9].

Pokud antiglaukomová medikace v jedné denní dávce nestačí dostatečně snížit NT, jsou přidány ke stávající medikaci další hypotenzní látky. Fixní kombinace antiglaukomatik, které se staly trendem poslední doby, tak výrazně zlepšují compliance a kvalitu života pacientů [9]. Ve všech případech doposud dostupných kombinací se dané antiglaukomatikum spojuje s timololem.

Hypotenzní účinek prostaglandinů spočívá v několikanásobném navýšení odtoku komorové tekutiny uveosklerální cestou, tedy z přední komory přes extracelulární prostory v ciliárním svalu a poté skrz skléru. Lokální aplikace PGF2Š a jejich analogů působí rozšíření prostor mezi svazky ciliárního svalu a remodelaci extracelulární matrix [24]. Prostaglandinový receptor s největší afinitou k PGF2Š je FP receptor. Byl prokázán v řadě očních tkání, včetně duhovky, ciliárního svalu a skléry [20].

Bimatoprost (Lumigan™, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) je řazen mezi prostamidy – amidy mastných kyselin, farmakologicky samostatné skupiny lišící se od prostaglandinů a jejich analogů. Prostamidy jsou přirozeně se vyskytující substance, nacházejí se i v tkáních lidského těla. Jediná doposud známá cesta syntézy vychází z anandamidu (arachidonoyl ethanolamidu) za katalýzy cyklooxygenázou 2 (COX-2). Role prostamidů v lidském těle zatím není zcela jasná, víme však již, že snižují NT, enzym COX-2 podílející se na biosyntéze prostamidů se nachází v lidském oku a u pacientů s primárním glaukomem otevřeného úhlu byly zjištěny mutace COX-2 [18].

Latanoprost je proléčivo hydrolyzované na farmakologicky aktivní volnou kyselinu, která selektivně aktivuje FP receptor a snižuje tak NT [23]. Bimatoprost konverzí k aktivnímu metabolitu nevyžaduje, působí přes svůj vlastní receptor, který byl identifikován teprve nedávno [25]. Kromě toho je ale hydrolyzován na volnou kyselinu (17-phenyl-18,19,20-trinor PGF2Š), která je agonistou FP receptoru prostaglandinů, takže bimatoprost působí pokles NT přes dva receptory [6].

Bimatoprost velmi efektivně snižuje NT a působí dlouhodobě. Klinické studie prokázaly dobrou 24hodinovou kontrolu NT po jediné dávce bimatoprostu 0,03% [2]. Studie na primátech s přímým měřením uveosklerálního odtoku pomocí perfuzního modelu předního segmentu se značeným fluoresceinem ukázaly, že bimatoprost stejně jako PGF2Š podněcuje

uveosklerální odtok, a to až o 50 % [4]. Na rozdíl od jiných prostaglandinových analogů je však bimatoprost pravděpodobně schopen podporovat i konvenční, na výši NT závislou odtokovou cestu přes trabekulární trámčinu [3, 8]. Pro své duální působení je bimatoprost označován za účinnější preparát než ostatní prostaglandinové analogy.

Preparát Ganfort® je fixní kombinací bimatoprostu 0,03% a timololu 0,5%. Aplikuje se pouze jednou denně. V naší studii jsme srovnávali efekt BTFK, LTFK, TTK a bimatoprostu na pokles NT u pacientů s definovaným typem glaukomu. Ve všech skupinách byl po aplikaci BTFK ve srovnání s výchozí medikací pokles NT statisticky významný a byl přítomen po celou dobu trvání studie. Největší pokles NT nastal dle předpokladů po změně terapie z bimatoprostu na BTFK. Úroveň redukce NT po změně kombinace prostaglandinů a timololu (LTFK, TTL) na BTFK se shoduje s některými dalšími studiemi, které potvrdily silnější účinek bimatoprostu na NT ve srovnání s jinými prostaglandinovými analogy.

Konstas a kol. [14] ve své práci srovnávali účinek bimatoprostu a latanoprostu na snížení NT u 129 pacientů s pseudoexfoliativním glaukomem. Jednalo se o zkříženou studii s úvodní čtyřtýdenní „wash-out“ fází a následnou tříměsíční aplikací bimatoprostu nebo latanoprostu. Oba preparáty dosáhly po 3 měsících významného snížení NT ($p < 0,0001$), ve srovnání s latanoprostem byl však NT u pacientů s bimatoprostem ve všech bodech křivky NT významně nižší ($p < 0,01$). Pacienti s bimatoprostem častěji dosáhli cílového NT ($p < 0,01$) a bylo mezi nimi méně osob, které na antiglaukomovou léčbu vůbec nereagovaly ($p < 0,05$). Bimatoprost provázely častější nežádoucí účinky ($p < 0,01$).

Cantor a kol. [7] srovnával efekt bimatoprostu a travoprostu na hodnotu NT u 157 pacientů s primárním glaukomem otevřeného úhlu. Po úvodní „wash-out“ fázi následovala šestměsíční aplikace bimatoprostu nebo travoprostu. Obě látky významně snížily NT ($p < 0,001$), v ranních hodinách byl však bimatoprost účinnější než travoprost ($p < 0,05$). Nejčastějším vedlejším účinkem byla hyperémie spojivky, její výskyt nebyl mezi oběma soubory významně rozdílný.

Noecker a kol. [19] srovnávali účinnost latanoprostu a bimatoprostu u 269 pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí. Průměrný pokles NT byl významně vyšší ve skupině léčené bimatoprostem. Procento pacientů, které dosáhlo $\geq 20\%$ poklesu NT, bylo ve skupině léčené bimatoprostem významně vyšší než ve skupině s latanoprostem. Hyperémie spojivky ($p < 0,01$) a růst řas ($p = 0,064$) se vyskytly častěji při léčbě bimatoprostem.

Jiné studie naproti tomu hodnotí vliv bimatoprostu, latanoprostu a travoprostu na NT jako srovnatelný. Například Parrish a kol. [21] ve své práci srovnávali efekt a bezpečnost latanoprostu, bimatoprostu a travoprostu po dobu 12 týdnů u 410 pacientů s glaukomem otevřeného úhlu a oční hypertenzí. Statisticky významný rozdíl v účinnosti jednotlivých prostaglandinů nebyl zjištěn. U pacientů léčených latanoprostem se méně často vyskytovaly nežádoucí účinky na oku ($p < 0,001$).

Různé výsledky srovnání jednotlivých prostaglandinů jsou pravděpodobně podmíněny rozdílnou strukturou studií, způsobem vyhodnocení změn NT a složením studovaných souborů. U bimatoprostu by však větší účinek mohl být vysvětlen jeho duálním působením na odtok komorové tekutiny.

Studie zabývající se fixní kombinací bimatoprostu a timololu byly zatím publikovány pouze dvě. Hommer a kol. [12] ve studii u 445 pacientů s glaukomem otevřeného úhlu zjistil, že hypotenzní účinek fixní kombinace bimatoprostu a timololu aplikované 1x denně byl srovnatelný s oddělenou aplikací obou látek. Důležité pro klinickou praxi bylo také zjištění, že terapii BTFK provázely významně nižší výskyt hyperémie spojivky ve srovnání s aplikací samotného bimatoprostu nebo oddělené kombinace obou látek ($p = 0,014$).

Martinez a kol. [17] ve své práci srovnával účinnost a bezpečnost BTFK a LTFK u 36 pacientů s glaukomem otevřeného

úhlu a nedostatečnou kompenzací NT při monoterapii příslušným prostaglandinem. Ve srovnání s LTFK zajistila BTFK významně větší průměrný pokles NT ($2,1 \pm 0,6$ mm Hg a $2,8 \pm 0,9$ mm Hg v tomto pořadí, $p = 0,0214$), při srovnání průměrného denního tlaku byl však pokles ve skupině s BTFK větší ($p = 0,0049$ a $p < 0,0001$). Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu hyperémie spojivky. I v naší studii jsme zjistili větší efekt na pokles NT u BTFK než u LTFK.

Kromě účinků na pokles NT se v kombinovaném preparátu sdružují i nežádoucí účinky obou látek. Zatímco u betablokátorů jsou důležité zejména jejich systémové nežádoucí účinky, nejsou tyto u prostaglandinů prakticky známy, což snižuje množství kontraindikací. U prostaglandinů dominují lokální vedlejší účinky, nejčastěji se vyskytuje konjunktivální hyperémie, zvýšená pigmentace duhovky a růst řas, vzácněji periokulární pigmentace, poškození hematookulární bariéry a cystoidní makulární edém. Většina projevů prostaglandinů na oku má však spíše kosmetický charakter a četné klinické studie poukazují na to, že přerušení léčby prostaglandinovými analogy pro jejich vedlejší účinky je v klinické praxi spíše výjimkou.

Ve většině publikací provází nežádoucí účinky bimatoprost častěji než jiné prostaglandiny. V naší studii byl detailně srovnán výskyt hyperémie spojivek u BTFK a původní medikace. U většiny pacientů v naší práci, kteří měli s původní medikací hyperémii spojivek, se tato po aplikaci BTFK zlepšila, zejména pak u pacientů ve skupině 1 (s původní terapií bimatoprost) a 3 (s původní terapií TTK). Zdá se tedy, že BTFK provází hyperémii spojivky v menší míře než tomu bylo u monoterapie bimatoprostem a naše výsledky se shodují s prací Hommera a kol. [12].

Subjektivně hodnotili pacienti BTFK většinou jako lepší nebo stejnou ve srovnání s původním lékem, pozitivní hodnocení pak vycházelo opět zejména ze skupin 1 (bimatoprost) a 3 (TTK). Mezi LTFK a BTFK neshledávali pacienti většinou velký rozdíl.

Nedostatkem naší studie je absence „wash-out“ fáze na začátku studie. Je způsobena zejména nevolí pacientů zcela přerušit antiglaukomovou léčbu. V klinických studiích je „wash-out“ fáze důležitá pro stanovení výchozích hodnot NT v neléčeném stavu. O délce „wash-out“ fáze různých očních hypotenzních látek je bohužel známo jen málo. „Wash-out“ fáze prostaglandinů je obecně delší než u ostatních antiglaukomatik. Ve studii Stewarta a kol. byla průměrná nejdelší „wash-out“ fáze $3,3 \pm 3$ týdny u brimonidinu a $4,4 \pm 3,2$ týdny u latanoprostu. Průměrná nejkratší „wash-out“ fáze byla u brimonidinu $2,5 \pm 1,8$ týdnů a u latanoprostu $3,1 \pm 3,2$ týdnů. Ze studie tedy vyplývá také velká interindividuální variabilita „wash-out“ fáze [22]. Ve většině studií s prostaglandinovými analogy u glaukomu trvá „wash-out“ fáze 4 týdny. I kdybychom tedy vynechali z našeho hodnocení první 4 týdny studie, je významný pokles NT po aplikaci BTFK patrný i po 8 a 12 týdnech studie a není tedy dán aditivním účinkem různých antiglaukomatik.

ZÁVĚR

V naší studii byl zjištěn významný pokles NT po aplikaci BTFK u pacientů s glaukomem. Změna terapie z bimatoprostu na jeho fixní kombinaci zajistila pokles NT až o $4,4 \pm 2,28$ mm Hg. Výskyt hyperémie spojivky u nové fixní kombinace BTFK byl menší než u aplikace samotného bimatoprostu nebo TTK. Z důvodu nedostatečné kompenzace nebo výskytu výrazných nežádoucích účinků nedokončilo studii 5 pacientů.

Poděkování

Autorka by ráda poděkovala za spolupráci všem lékařům, kteří pomáhali při získávání dat pro tuto studii.

LITERATURA

1. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*, 130, 2000: 429-440
2. **Brandt, J.D., VanDenburgh, A.M., Chen, A. et al.:** Comparison of once or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP. *Ophthalmology*, 108, 2001: 1023-1032
3. **Brubaker, R.F.:** Mechanism of action of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol*, 45, 2001: S347-351
4. **Brubaker, R.F., Schoeff, E.O., Nau, C.B. et al.:** Effects of bimatoprost, a new ocular hypotensive agent, on aqueous humor dynamics. *Am J Ophthalmol*, 131, 2001: 19-24
5. **Camras C.B.:** mziill for the United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six month, masked, multicenter trial in the United States. *Ophthalmology*, 103, 1996: 138-147
6. **Camras, C.B., Toris, C.B., Sjoquist, B. et al.:** Detection of free acid of bimatoprost in aqueous humor samples from human eyes treated with bimatoprost before cataract surgery. *Ophthalmology*, 111, 2004: 2193-2198
7. **Cantor, L.B., Hoop, J., Morgan, L. et al.:** Intraocular pressure lowering efficacy of bimatoprost 0,03% and travoprost 0,004% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*, 90, 2006: 1370-1373
8. **Christiansen, G.A., Nau, C.B., Mc Laren, J.W. et al.:** Mechanism of ocular hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Ophthalmology*, 111, 2004: 1658-1662
9. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for glaucoma. 2nd edition. Savona, Italy: DOGMA, Srl, 2003
10. **Heijl, A., Leske, M.C., Bengtsson B. et al.:** Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, 120, 2002: 1268-1279
11. **Higginbotham, E.J., Schuman, J.S., Goldberg, I. et al.:** Bimatoprost Study Groups 1 and 2. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*, 120, 2002: 1286-1293
12. **Hommer, A.** Ganfort Investigators group I. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*, 17, 2007: 53-62
13. **Kass, M.A., Heuer, D.K., Higginbotham, E.J. et al.:** The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open/angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 120, 2002: 701-713
14. **Konstas, A.G., Hollo, G., Irkec, M. et al.:** Diurnal IOP control with bimatoprost vs latanoprost in exfoliative glaucoma: a crossover observer-masked three center study. *Br J Ophthalmol*, 91, 2007: 757-760
15. **Kulkarni P.S.:** The role of endogenous eicosanoids in rabbit intraocular inflammation. *J Ocular Pharmacol*, 7, 1991:227-241
16. **Maihöfner, C., Schloetzer-Schrehardt, U., Gühring, H. et al.:** Expressions of cyclooxygenase 2 in normal and glaucomatous eyes (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40, 1999: S827
17. **Martinez, A., Sanchez, M.:** A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost / timolol fixed combination versus latanoprost / timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*, 23, 2007: 1025-1032
18. **Michels-Rautenstrauss, K., Mardin, C.Y., Schweitzer, D. et al.:** GL-CIA-locus: mutation screening in MYOC/TIGR and COX-2 of German POAG patients (abstract). *Proc Am Soc Human Genetics*, 65, 2000: 2731
19. **Noecker, R.S., Dirks, M.S., Choplin, N.T. et al.:** Bimatoprost / Latanoprost study group. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure - lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 135, 2003: 55-63
20. **Ocklind, A., Lake, S., Wentzel, P. et al.:** Localization of the prostaglandin F2 alpha receptor messenger RNA and protein in the cynomolgus monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37, 1996: 716-726
21. **Parrish, R.K., Palmberg, P., Sheu, W.P. for the XLT Study Group.** A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol*, 135, 2003: 688-703
22. **Stewart, W.C., Holmes, K.T., Johnson, M.A.:** Washout periods for brimonidine 0.2% and latanoprost 0,005%. *Am J Ophthalmol*, 131, 2001: 798-799
23. **Stjernschutz, J.W.** From PGF 2@ – isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of Xalatan: the Procter Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42, 2001: 1134-1145
24. **Weinreb, R.N., Toris, C.B., Gabelt, A.T. et al.:** Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol*, 47 (Suppl. 1), 2002: S53-S64
25. **Woodward, D.F., Krauss, A.H., Wang, J.W. et al.:** Identification of an antagonist that selectively blocks the activity of prostamides (prostaglandin-ethanolamides) in the feline iris. *Br J Pharmacol*, 150, 2007: 342-352

*MUDr. Karolína Skorkovská, Ph.D.
Klinika nemocí očních a optometrie LF MU
Fakultní nemocnice u sv. Anny
Pekařská 53
656 91 Brno*