

**Brynzolamid/tymolol (Azarga®)
w leczeniu jaskry otwartego kąta
przesączenia i nadciśnienia ocznego**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2012

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Alcon Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Alcon Polska Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-764 Warszawa
tel: +48 22 820 34 50

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cytowanie:

[REDACTED]
[REDACTED]



Spis treści

Spis treści.....	4
Skróty i akronimy	6
Słowa kluczowe	7
1 Cel analizy.....	8
2 Populacja.....	9
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	9
2.2 Klasyfikacja jaskry.....	9
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka.....	10
2.4 Epidemiologia	11
2.5 Historia naturalna i rokowanie	12
2.6 Objawy	14
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka	14
2.8 Leczenie.....	16
2.8.1 Leczenie nadciśnienia ocznego	18
2.9 Wytyczne dotyczące leczenia jaskry otwartego kąta przesączania i/lub nadciśnienia ocznego.....	19
2.9.1 Polskie wytyczne.....	19
2.9.2 Wytyczne NICE (2009 r.)	20
2.9.3 Wytyczne <i>European Glaucoma Society</i> (2009 r.).....	22
2.9.4 Wytyczne <i>American Optometric Association</i> (2011 r.).....	26
2.9.5 Wytyczne <i>American Academy of Ophthalmology</i> (2010 r.).....	26
2.9.6 Wytyczne <i>Canadian Ophthalmological Society</i> (2009 r.).....	27
2.9.7 Wytyczne <i>National Health and Medical Research Council</i> (2010 r.).....	28
2.9.8 Wytyczne <i>Japan Glaucoma Society</i> (2006 r.).....	29
2.9.9 Podsumowanie	30
2.10 Rekomendacje agencji HTA.....	31
3 Interwencja	38
3.1 Dane produktu.....	38
3.2 Mechanizm działania.....	38

3.3	Zarejestrowane wskazania	39
3.4	Dawkowanie i sposób podania.....	39
3.5	Przeciwwskazania	40
3.6	Przedawkowanie.....	40
3.7	Działania niepożądane.....	41
4	Komparatory	45
4.1	Dorzolamid/tymolol (Cosopt®)	46
4.1.1	Mechanizm działania.....	47
4.1.2	Zarejestrowane wskazania	48
4.1.3	Dawkowanie i sposób podania.....	48
4.1.4	Przeciwwskazania	48
4.1.5	Przedawkowanie.....	49
4.1.6	Działania niepożądane.....	49
4.2	Brynzolamid (Azopt®)	52
4.2.1	Mechanizm działania.....	53
4.2.2	Zarejestrowane wskazania	53
4.2.3	Dawkowanie i sposób podania.....	54
4.2.4	Przeciwwskazania	55
4.2.5	Przedawkowanie.....	55
4.2.6	Działania niepożądane.....	55
5	Efekty zdrowotne.....	59
6	Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej AOTM.....	60
7	Dotychczasowe finansowanie.....	61
8	Problem decyzyjny wg PICO.....	62
	Spis tabel.....	63
	Spis rysunków	64
	Piśmiennictwo	65

Skróty i akronimy

5-FU	5-fluorouracyl
ACG	jaskra zamkniętego kąta przesączania (ang. <i>angle-closure glaucoma</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BB	β -adrenolityki, β -blokery
CA II	anhydraza węglanowa II (ang. <i>carbonic anhydrase II</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CCT	centralna grubość rogówki (ang. <i>central corneal thickness</i>)
COAG	przewlekła jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>chronic open-angle glaucoma</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HRT	skaningowa tomografia laserowa (ang. <i>Heidelberg Retina Tomography</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>)
MMC	mitomycyna C
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NPG	jaskra normalnego ciśnienia (ang. <i>normal-pressure glaucoma</i>)
NTG	jaskra normalnego ciśnienia (ang. <i>normal-tension glaucoma</i>)
OAG	jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>open-angle glaucoma</i>)
OCT	koherentna tomografia optyczna (ang. <i>Optical Coherence Tomography</i>)
OHT	nadciśnienie oczne (ang. <i>ocular hypertension</i>)
PGA	analogi prostaglandyn
POAG	pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania (ang. <i>primary open-angle glaucoma</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Słowa kluczowe

bryzolanid/tymolol, jaskra, nadciśnienie oczne, analiza problemu decyzyjnego



1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu złożonego brynzolamid/tymolol (Azarga®, Alcon) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO* w odniesieniu do zastosowania preparatu złożonego brynzolamid/tymolol (Azarga®, Alcon) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z jaskrą otwartego kąta przesączania i/lub nadciśnieniem ocznym.

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Jaskra (ang. *glaucoma*) to schorzenia oczu, których istotą jest postępująca neuropatia wzrokowa o charakterystycznych zmianach w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i swoistych postępujących ubytkach pola widzenia, które w naturalnym rozwoju choroby prowadzą do nieodwracalnej ślepoty.^{2,3,4}

W przypadku **jaskry otwartego kąta przesączania** (ang. *open-angle glaucoma*, OAG) utrudnienie przepływu przez beleczkową strukturę kąta przesączania powoduje nierównowagę pomiędzy produkcją cieczy wodnistej, a jej odpływem i w konsekwencji wzrost ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej. Określenie „otwarty kąt” oznacza, że ciecz wodnista ma otwarty dostęp do szczytu kąta, w którym znajduje się beleczkowy „filtr”. Oczka tego filtru są jednak zwężone lub „zamulone”, co powoduje wzrost oporu odpływu. Stopień wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego zależy od stopnia utrudnienia przepływu i powoli narasta w czasie. Ciśnienie nie ulega więc gwałtownym zmianom, nie daje zatem dolegliwości bólowych. Pierwotna jaskra otwartego kąta (ang. *primary open-angle glaucoma*, POAG) rozwija się w obojgu oczach, choć najczęściej niesymetrycznie, tzn. proces chorobowy zajmuje najpierw jedno, potem drugie oko. W związku z tym uszkodzenie nerwu wzrokowego jest w oku pierwszym bardziej, a w drugim mniej zaawansowane.⁵

Nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*, OHT) to stan podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (>21 mmHg w jednym oku lub obydwu podczas przynajmniej dwóch pomiarów za pomocą tonometru[†]), bez objawów uszkodzenia nerwu wzrokowego (neuropatii jaskrowej).⁵ Zgodnie z *European Medicines Agency* (EMA) OHT charakteryzuje się IOP>21 mmHg i <30 mmHg bez leczenia, z normalnym polem widzenia, tarczą nerwu wzrokowego, warstwą włókien nerwowych siatkówki i bez dodatkowych czynników ryzyka.⁶ Nadciśnienie oczne nie jest uznawane za chorobę – jest jednym z czynników ryzyka jaskry.⁵

2.2 Klasyfikacja jaskry

Ze względu na przyczynę powstania wyróżnia się:

- jaskrę pierwotną (samoistną, często uwarunkowaną genetycznie);
- jaskrę wtórną (spowodowaną innym, powstałym pierwotnie stanem patologicznym oka);

[†] prawidłowe ciśnienie oczne mieści się w przedziale 10-21 mmHg (średnio 16 mmHg).

- wrodzoną (dziecięcą).⁴

Istnieją 2 podstawowe typy jaskry:

- jaskra otwartego kąta przesączania (ang. *open-angle glaucoma*, OAG) - ok. 75-80% przypadków,
 - w tym jaskra normalnego ciśnienia (ang. *normal-tension glaucoma*, NTG; ang. *normal-pressure glaucoma*, NPG) - ok. 30% przypadków POAG,
- jaskra zamkniętego kąta przesączania (ang. *angle-closure glaucoma*, ACG).⁴

Ze względu na stopień zaawansowania choroby wyróżnia się 3 postaci jaskry:

- łagodna;
- umiarkowana;
- ostra/ciężka.⁷

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Etiologia jaskry pierwotnej ciągle jeszcze jest niewyjaśniona, ale nie ulega wątpliwości, że ta postać jaskry ma charakter choroby neurodegeneracyjnej i dochodzi w niej do genetycznie zaprogramowanej śmierci (apoptozy) komórek zwojowych siatkówki.² Wiadomo, że z POAG związane są 3 geny - miocyлина (MYOC), optineryna (OPTN) i gen WDR 36, którego 3 mutacje występują w ok. 5% przypadków POAG. Indywidualny etiopatomechanizm neuropatii jaskrowej to złożony efekt mutacji genetycznej i czynników środowiskowych.³

Przewlekłe niedokrwienie jest obecnie uważane za jeden z głównych czynników jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego. Może on być wynikiem niedokrwienia naczyniopochodnego lub niedokrwienia powstałego wskutek wysokiego ciśnienia w oku. Wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe może także dodatkowo w sposób mechaniczny uszkodzić włókna nerwu wzrokowego. Proces uszkodzenia jaskrowego w nerwie wzrokowym niejednokrotnie postępuje nadal, mimo wyraźnego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego poprzez farmakoterapię czy zabieg chirurgiczny. Zjawisko to można wyjaśnić tym, że albo obniżenie ciśnienia nie jest wystarczające w stosunku do indywidualnej odporności nerwu wzrokowego, albo na tym, że powodem tego zjawiska jest wpływ środowiska neurotoksycznego, indukowanego rozpoczętą już wcześniej apoptozą komórki zwojowej (nagromadzenie toksycznych związków glutaminianu, utrata wolnych rodników tlenowych, utrata ochronnego działania czynników wzrostu itd.).²

Ogólne czynniki ryzyka:

- jaskra w najbliższej rodzinie (może istnieć dziedziczna podatność nerwu wzrokowego na tę chorobę; osoby, których krewni pierwszego stopnia chorowali na jaskrę, mają 10-krotnie wyższe ryzyko zachorowania);

- wiek >40 r.ż. – im bardziej zaawansowany wiek, tym więcej współistniejących czynników osłabiających nerw wzrokowy;
- rasa – najbardziej predysponowani do wystąpienia jaskry są Afroamerykanie, następnie Latynosi, przedstawiciele rasy kaukaskiej, Azjaci i Eskimosi.^{2,3,5,7,10}

Miejscowe czynniki ryzyka:

- podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- cienka rogówka;
- krótkowzroczność, szczególnie wysokiego stopnia, ponieważ istota tej choroby wiąże się z zanikiem tkanki nerwowej na dnie oka.^{2,3,5,7,10}

Naczyniowe czynniki ryzyka:

- choroba układu krążenia, m.in. nadciśnienie lub zbyt niskie ciśnienie tętnicze - ma wtedy miejsce osłabienie nerwu wzrokowego wskutek niedokrwienia;
- choroba uszkadzająca naczynia krwionośne, np. cukrzyca, która powoduje swoiste niedożywienie nerwu wzrokowego;
- anemia, stany powstrząsowe, pozawałowe, poudarowe;
- nieprawidłowa regulacja przepływu krwi, która już w młodym wieku bywa przyczyną występowania migreny, a także objawu zimnych dłoni lub zimnych stóp, a która może także powodować nawracające niedokrwienie nerwu wzrokowego;
- przewlekły stres.^{2,3,5,7,10}


Należy pamiętać, że do jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego i zmian w polu widzenia może dochodzić nawet przy ciśnieniu wewnątrzgałkowym, którego wartość przez całą dobę utrzymuje się w granicach normy (16-21 mmHg) - jaskra normalnego ciśnienia (NTG). Częściej dotyczy ona kobiet, osób z niskim ciśnieniem tętniczym, szczególnie przy spadkach ciśnienia tętniczego w nocy, osób z tendencją do stanów naczynioskurczowych (zimne ręce, zimne stopy).⁸

2.4 Epidemiologia

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) uznała jaskrę za chorobę społeczną. Na świecie cierpi na tę chorobę ok. 68 mln ludzi na świecie, a ok 7 mln jest niewidomych z jej powodu.¹⁰

Jaskra jest drugim na świecie, po zaćmie, schorzeniem oczu, które doprowadza do ograniczenia widzenia i ślepoty.^{2,3} Według WHO w 2002 r. żyło aż 161 mln ludzi źle widzących – z czego 37 mln to ludzie całkowicie niewidomi. W tej grupie z powodu jaskry 7 mln osób nieodwracalnie utraciło wzrok.²

Na jaskrę otwartego kąta przesączania choruje ok. 2% populacji. Ujawnia się zazwyczaj ok. 40. roku życia, ale jej częstość wzrasta skokowo w 6. dekadzie, aby przekroczyć liczbę 10% populacji u osób ponad 70–80-letnich.³



Zgodnie z szacunkami z 2006 roku, w 2010 r. na świecie żyło 60,5 mln chorych na jaskrę, natomiast w 2020 roku liczba ta wzrośnie do 79,6 mln chorych, z czego 74% będą stanowili chorzy z jaskrą otwartego kąta przesączenia. Kobiety będą stanowiły 55% chorych z AOG, 70% chorych z ACG i 59% chorych ze wszystkimi typami jaskry, odsetek Azjatów wśród wszystkich chorych na jaskrę wyniesie 47%, a wśród chorych na ACG - 87%. W 2010 roku ślepotą obuoczną wystąpiła u 4,5 mln chorych na AOG i 3,9 mln chorych na ACG i wzrośnie do odpowiednio 5,9 mln i 5,3 mln chorych w 2020 roku.⁹

W Stanach Zjednoczonych, skąd pochodzą najdokładniejsze dane epidemiologiczne, 80 tys. ludzi jest całkowicie ślepych z powodu jaskry, 250 tys. oślepiło na jedno oko, a ok. 1,2 mln ma ubytki w polu widzenia. W USA na jaskrę leczy się ok. 2% całego społeczeństwa, a 10% jest obserwowanych pod kątem tej choroby.¹⁰ W wytycznych z 2011 roku oszacowano, że 2,22 mln Amerykanów choruje na jaskrę otwartego kąta przesączenia, z czego co najmniej połowa jest niezdiagnozowana. Zgodnie z szacunkami OAG występuje 7 razy częściej niż ACG, a 70% wszystkich przypadków jaskry u dorosłych chorych stanowi POAG. Afroamerykanie stanowią 25% wszystkich chorych na OAG, Latynosi 4,74% (3,56% chorych z OHT), natomiast przedstawiciele rasy kaukaskiej 0,8-3% chorych, z czego 5,6% Afroamerykanów i 1,7% chorych rasy kaukaskiej jest powyżej 40 r.ż.⁷

W 1998 roku, gdy rozpoczynała się akcja Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Jaskry pod hasłem *Polsko nie ślepnij* i wchodził w życie program Ministerstwa Zdrowia, mający na celu usprawnienie wczesnej diagnostyki i zwiększenie wykrywalności jaskry w Polsce, z 700 tys. prawdopodobnie chorych na jaskrę Polaków tylko 64 tys. (0,16% całej populacji) było zarejestrowanych i znajdowało się pod specjalistyczną opieką. Posiadano więc wiadomości o zaledwie 9-10% chorych.¹⁰ Na dane te powołują się również autorzy rekomendacji AOTM z 2008 i 2009 r.^{11,12}

Z aktualnych szacunków epidemiologicznych Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Jaskry wynika, że w Polsce na jaskrę choruje ok. 800 tys. osób, z czego ok. 25% znajduje się pod opieką specjalistyczną. Wg Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2010 r. w Polsce na jaskrę chorowało ok. 500 tys. osób, z czego ok. 73 tys. na jaskrę otwartego kąta przesączenia. Wg szacunkowych danych Polskiego Związku Niewidomych, ok. 18-20% niewidomych w Polsce straciło wzrok z powodu jaskry. Jaskra pojawia się u ok. 2% ludzi po 30. r.ż.; wraz z wiekiem jej częstość wzrasta: wśród osób 60-70-letnich na jaskrę choruje 5-7%, wśród 80-latków nawet do 10%.⁴

2.5 Historia naturalna i rokowanie


Proces postępującej neuropatii jaskrowej rozpoczyna się od zahamowania prądu aksoplazmicznego w aksonach komórek zwojowych siatkówki, które w postaci pęczków włókien nerwowych zbiegają się na obrzeżu tarczy nerwu wzrokowego. Zaburzenie w przepływie aksoplazmy powodują 2 czynniki - bezpośredni nacisk mechaniczny

wywierany na włókna nerwowe przez wzmożone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz niedostatek energii w wyniku niedotlenienia. Hipoksja wywołana niedokrwieniem, wynikająca z warunków ogólnokrażeńiowych zmniejszających miejscowe ciśnienie perfuzji, jest dodatkowo pogłębiana przez wzrost oporu przepływu w arterioliach, zaopatrujących tarczę nerwu wzrokowego, które podlegają zewnętrznemu naciskowi ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zahamowanie przepływu aksoplazmy, niezbędnego dla metabolizmu komórek zwojowych, prowadzi do obumierania aksonów i samych komórek w procesie apoptozy. Pęczki włókien nerwowych siatkówki tworzą na obwodzie tarczy nerwu wzrokowego pierścień nerwowo-siatkówkowy, którego grubość zależy od liczby komórek zwojowych i ich aksonów. Proces jaskrowy, redukujący ich liczbę, powoduje postępujący zanik pierścienia nerwowo-siatkówkowego, z równoczesnym poszerzaniem i pogłębianiem się zagłębienia fizjologicznego tarczy, które przekształca się w patologiczne zagłębienie jaskrowe, w krańcowym stadium obejmujące całą powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego. Utrata kolejnych pęczków włókien nerwowych powoduje brak możliwości transmisji bodźców wzrokowych z odpowiadających im obszarów siatkówki. Wyraża się to powstawaniem ubytków w polu widzenia (tzw. "mroczek jaskrowy" widoczny jako czarna plama). Ich charakterystyczne dla jaskry, paracentralne położenie w promieniu 30° od centrum pola widzenia, a także łukowaty kształt poszerzający się w kwadrantach nosowych są zdeterminowane przebiegiem pęczków nerwowych na dnie oka oraz ich położeniem za tarczą nerwu wzrokowego.³

Zanim jednak wystąpi wyżej opisane bezwzględne przerwanie przekazu, trwa względne osłabianie się czułości siatkówki, tzn. bodziec świetlny w uszkodzonym obszarze dna oka musi być coraz silniejszy, aby mógł być zarejestrowany przez mózg, a zatem zobaczony. Dalszy rozwój choroby i stopniowe zwiększanie liczby uszkodzonych wiązek włókien nerwowych prowadzi do poszerzania się obszarów, z których obraz nie może być przekazywany do mózgu, a zatem poszerza się obszar ubytku pola widzenia. Ponieważ układ anatomiczny wiązek nerwowych na dnie oka i w nerwie wzrokowym jest stały, w przypadku ich jaskrowego zaniku, kształt oraz położenie ubytków pola widzenia są typowe. Typowy jest także wygląd i lokalizacja jaskrowych zmian tarczy nerwu wzrokowego, a także postęp tych zmian w ciągu trwania choroby. Najbardziej odporne na jaskrowe uszkodzenie są włókna nerwowe przewodzące widzenie z centrum dna oka. Dlatego nawet przy niemal całkowitym zniszczeniu nerwu chory może dość dobrze widzieć litery podczas badania ostrości wzroku u okulisty. W końcowej fazie choroby następuje całkowity jaskrowy zanik nerwu wzrokowego. Jest on jednoznaczny z całkowitą i nieodwracalną utratą wzroku.⁵

W 2004 r. Weinreb przedstawił koncepcję rozwoju neuropatii jaskrowej w formie III stadiów choroby:

- stadium I - obecnie jeszcze niewykrywalne dostępnymi metodami diagnostycznymi, następuje w nim początek apoptozy komórki zwojowej



siatkówki i początek zmian w warstwie włókien nerwowych – okres ten obejmuje 25% całego cyklu;

- stadium II – początkowo bezobjawowe, obejmuje aż 50% całego cyklu, pod koniec jego trwania można już stwierdzić zmiany grubości włókien nerwowych (badaniem GDX i HRT), czasami początkowe zmiany w polu widzenia – oceniane za pomocą perymetrii o zdwojonej częstotliwości (FDT). Zdiagnozowanie jaskry w tym stadium i jej leczenie może dawać gwarancję wstrzymania postępu choroby;
- stadium III – w tym okresie jaskrę rozpoznajemy najczęściej metodami rutynowymi. Stadium to stanowi 25% całego cyklu i kończy się ślepotą, często mimo intensywnego leczenia.²

Jaskra jest chorobą przewlekłą, postępującą i nieuleczalną. Po postawieniu przez lekarza rozpoznania chory wymaga leczenia przez całe życie - nieleczona nasila się, prowadząc do całkowitej ślepoty. Nie da się cofnąć zmian powstałych na skutek jaskry, można jedynie zahamować postęp choroby, aby zapobiec dalszym uszkodzeniom i utracie wzroku. Leczenie jaskry musi być prowadzone do końca życia, a im później rozpocznie się leczenie tym jest ono trudniejsze, bardziej kosztowne i daje gorsze efekty.⁵

2.6 Objawy

Jaskra najczęściej przebiega bezobjawowo. Powszechne przekonanie, że jaskra objawia się bólem oka, zaczerwienieniem oka czy bólem głowy nie zawsze jest prawdziwe. Również zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe nie występuje u wszystkich chorych (jaskra normalnego ciśnienia, NTG).⁵

Tylko w niektórych przypadkach bardzo wysokie ciśnienie wewnątrz gałki ocznej jest objawem dominującym. W tych przypadkach występują objawy: silny ból oka i głowy, zaczerwienienie gałki ocznej, złe widzenie. Te postaci jaskry, dają choremu szansę szybkiego rozpoznania choroby i skutecznego jej leczenia. Są one jednak znacznie rzadziej rozpoznawane ze niż jaskra "bezobjawowa". W Polsce występują one jedynie u około 5-ciu na 100-u chorych na jaskrę.⁵

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

We wczesnym rozpoznaniu jaskry istotnym problemem jest fakt, że u większości chorych (ok. 75%) początkowy przebieg schorzenia jest trudny do zauważenia: bezbolesny, nieuszkodzający ostrości widzenia. Ubytki w polu widzenia w jaskrze zaczynają się zawsze od obwodu, nie są więc dla chorego widoczne. Aby ubytki w polu widzenia się ujawniły, musi dojść do prawie 50% utraty komórek zwojowych w siatkówce.² Wyniki światowych badań epidemiologicznych wykazują, że co najmniej 50% chorych nie wie o podstępnie postępującej chorobie, a jej leczenie, które ma na celu

powstrzymanie pełnej utraty wzroku, jest tym mniej efektywne, im później choroba zostaje wykryta.³

Do niedawna jaskra była kojarzona przede wszystkim z wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (ang. *intraocular pressure*, IOP) powstającym wskutek zaburzenia krążenia cieczy wodnistej w oku. Obecnie stosuje się nowe kryteria rozpoznania jaskry, w których wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe traktuje się jako poważny czynnik ryzyka wystąpienia choroby, a nie wymienia się jako cechę patognomoniczną, ponieważ jaskra może rozwijać się także przy ciśnieniu wewnątrzgałkowym pozostającym w granicach statystycznej normy.³

Rozpoznanie jaskry opiera się na stwierdzeniu specyficznych dla tej choroby zmian w obrębie tarczy nerwu wzrokowego, z którymi kojarzą się typowe dla jaskry, postępujące ubytki w polu widzenia.³

Najważniejsze badania diagnostyczne w kierunku jaskry:

- badanie ostrości widzenia zarówno do dali jak i do bliży;
- badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (tonometria);
- badanie grubości rogówki (pachymetria);
- badanie pola widzenia (perymetria statyczna);
- badanie dna oka - kształtu i barwy tarczy nerwu wzrokowego (oftalmoskopia);
- badanie kąta przesączania (gonioskopia).¹³

Coraz szerzej dostępne są w Polsce precyzyjne metody obrazowania warstwy włókien nerwowych siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego, które z jednej strony służą do wyjściowej oceny stopnia zaawansowania jaskry, a z drugiej są niezbędne do kontroli skuteczności leczenia:

- laserowa polarymetria skaningowa (GDX VCC) - obrazuje zaniki w obrębie warstwy włókien nerwowych siatkówki, mierzy je i porównuje w kolejnych badaniach;
- skaningowa tomografia laserowa (HRT) - analizuje trójwymiarowo topografię głowy nerwu, którą obrazuje i ocenia wg skali kolorymetrycznej i ilościowej Moorfields, dokonując przy kolejnych kontrolach analizy porównawczej wszystkich tych parametrów;
- koherentna tomografia optyczna (OCT), która pozwala uzyskiwać obrazy przekrojowe głowy nerwu wzrokowego i siatkówki odpowiadające jej histologicznej strukturze warstwowej oraz wykonuje pomiary dokumentowane cyfrowo i kolorymetrycznie.³

Dysponując wynikiem jednej z tych zaawansowanych metod obrazowania oraz badaniem perymetrycznym, okulista ustala docelowy poziom ciśnienia wewnątrzgałkowego, który powinien zahamować postęp jaskry.³

2.8 Leczenie

Metody leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego opracowano głównie na podstawie wytycznych przedstawionych w rozdziale 2.9 oraz dostępnych publikacji.

Celem leczenia jaskry jest zahamowanie postępującego procesu neuropatii w takim stopniu, aby chory do końca życia zachował użyteczny dla niego poziom ostrości wzroku. Jedynym czynnikiem, na który w aktualnym stanie wiedzy można wpływać terapią, jest poziom ciśnienia wewnątrzgałkowego - przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić poziom ciśnienia docelowego (ang. *target pressure*), przy którym neuropatia nie będzie postępowała u danego chorego.³

Teoretycznie istnieją 3 równoległe strategie leczenia neuropatii jaskrowej:

- obniżenie i stabilizacja ciśnienia wewnątrzgałkowego,
- poprawa i stabilizacja przepływu ocznego,
- neuroprotekcja – ochrona komórek nerwowych siatkówki przed mechanizmami uszkodzającymi.^{2,4}

Efekt hipotonizujący oko można osiągnąć 3 metodami:

- leczenie farmakologiczne (zachowawcze):
 - krople do oczu,
 - środki moczopędne - zmniejszając ilość płynów w organizmie mogą obniżyć ilość wytwarzanej w trakcie choroby cieczy wodnistej;
- leczenie laserowe;
- leczenie chirurgiczne.^{2,3,5}

Obecnie w leczeniu jaskry dostępnych jest 5 grup leków różniących się od siebie mechanizmem działania:

- analogi prostaglandyn i prostamidy:
 - bimatoprost, latanoprost, tafluprost, trawoprost, unoproston;
- β -adrenolityki (β -blokery):
 - β_1 -selektywne: betaksolol;
 - nieselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną: karteolol, pindolol;
 - nieselektywne: befunolol, lewobunolol, metypranolol, **tymolol**;
- agoniści receptorów α -2-adrenergicznych (α -2-mimetyki):
 - selektywni: apraklonidyna, brymonidyna, klonidyna;
 - nieselektywni: epinefryna, dipiwefryna;
- inhibitory anhidrazy węglanowej:
 - miejscowe: **brynzolamid**, dorzolamid;
 - systemowe (doustne): acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid;
- parasympatykomimetyki (cholinolityki, antycholinergiki, miotyki):

- działające bezpośrednio: pilokarpina, aceklidyna, karbachol, acetylocholina;
- działające pośrednio: bromek demekarium, jodek ekotiopatu, fizostygmina;
- preparaty złożone: pilokarpina/fizostygmina, karbachol/pilokarpina/chlorowodorek prokainy.

Dodatkowo dostępne są:


- preparaty złożone:
 - bimatoprost/tymolol,
 - latanoprost/tymolol,
 - trawoprost/tymolol,
 - brymonidyna/tymolol,
 - brynzolamid/tymolol,
 - dorzolamid/tymolol,
 - pilokarpina/tymolol,
 - pilokarpina/metypranołol,
 - pilokarpina/karteolol;
- leki osmotyczne:
 - glicerol, mannitol.

Najczęściej wybieranym pierwszym lekiem są analogi prostaglandyn lub β -blokery. Preparaty złożone są zazwyczaj trzecim lub czwartym wyborem po nieskuteczności dwóch lub więcej monoterapii. Oprócz podawania preparatów złożonych, możliwe jest również skojarzone podawanie kilku leków z różnych grup, jednak wiąże się to z większą częstością aplikacji leków, co może być uciążliwe dla chorych, zwłaszcza starszych lub pracujących, o nieuregulowanym trybie życia.

W przypadku leczenia farmakologicznego niezwykle ważne jest ścisłe trzymanie się wytycznych stosowania leków oraz odpowiednia technika zakraplania do worka spojówkowego chorego oka. Nieprawidłowe stosowanie leków może prowadzić do dalszego wzrostu ciśnienia ocznego, które może skutkować uszkodzeniem nerwu optycznego oraz trwałego pogorszenia wzroku. Nieprawidłowe zakraplanie może być również przyczyną nasilenia bądź wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych.

Współcześnie, rozpoczynanie leczenia jaskry od farmakoterapii jest bardziej skutkiem nawyku niż racjonalnego wyboru. W przypadkach niezbyt zaawansowanej jaskry, szczególnie u osób zaangażowanych zawodowo, o nieuregulowanym trybie życia, duże szanse na zwolnienie chorego od dyscypliny podawania leku (leków) ma przeprowadzenie zabiegu laserowego. Dostępne są następujące techniki laseroterapii:

- trabekuloplastyka – udrożnienie kąta przesączania;
- irydoplastyka – poszerzenie kąta przesączania;
- irydotomia – wytworzenie w tęczówce dodatkowego otworka;

- 
-
- selektywna trabekuloplastyka laserowa (SLT) wykonywana laserem YAG;
 - cyklofotokoagulacja.

Zabieg chirurgiczny, czyli wykonanie niewielkiego nacięcia w celu utworzenia nowej drogi odprowadzania cieczy wodnistej, stosowany jest szczególnie wtedy, gdy konieczne jest natychmiastowe obniżenie IOP. Dostępne są następujące techniki przeprowadzania zabiegu chirurgicznego w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego:

- zabiegi penetrujące: trabekulektomia; irydektomia; trabekulopunktura;
- zabiegi niepenetrujące: głęboka sklerektomia; wiskokanalostomia; kanałoplastyka;
- operacje z zastosowaniem implantów;
- operacje z zastosowaniem implantów drenujących.
- fakotrabekulektomia (połączenie operacji zaćmy z operacją przeciwjaskrową).

W celu zapobieżenia powstawania blizn po zabiegu chirurgicznym stosuje się antymetabolity: mitomycynę C i 5-fluorouracyl.

Wybór odpowiedniej terapii, jak również leku w przypadku decyzji o leczeniu farmakologicznym jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby (stopnia uszkodzenia nerwu wzrokowego), szybkości postępu zmian jaskrowych, typu jaskry, współistnienia czynników ryzyka, występowania chorób współistniejących, uwarunkowań społecznych, psychologicznych, finansowych i innych. Ostateczną decyzję podejmuje lekarz po konsultacji z pacjentem. Wszystkie trzy opcje terapeutyczne (farmakoterapia, laseroterapia, zabieg chirurgiczny), jak również poszczególne grupy leków mogą być zastosowane w I linii leczenia oraz na każdym kolejnym etapie terapii (często zdarza się, że po zabiegu laserowym czy chirurgicznym konieczne jest stosowanie leków).

2.8.1 Leczenie nadciśnienia ocznego

Osoby z nadciśnieniem ocznym powinny być poddawane stałej, okresowej kontroli okulistycznej (raz na 0,5-1 rok). O częstotliwości kontroli decyduje lekarz na podstawie współistnienia lub braku innych chorób lub stanów sprzyjających jaskrze. Nadciśnienie oczne nie powinno być leczone "zapobiegawczo" jeśli nie ma innych objawów jaskry, ponieważ w części przypadków nadciśnienia ocznego jaskra nie rozwija się nigdy.⁵

Niektórzy okuliści leczą wszystkie przypadki ciśnienia ocznego powyżej 21 mmHg miejscowymi lekami. Inni decydują się na ich wprowadzenie dopiero, gdy istnieją dowody na uszkodzenie nerwu optycznego. Większość specjalistów prowadzi leczenie nadciśnienia, gdy wartości pomiarów są wyższe niż 28-30 mmHg. Wskazaniem do wdrożenia leczenia są takie objawy jak: ból oczu, zamglone widzenie, stopniowy wzrost ciśnienia ocznego oraz widzenie aureoli wokół przedmiotów.⁵

Według innych źródeł pacjentowi z nadciśnieniem ocznym podaje się leki, jeśli ciśnienie oczne wynosi co najmniej 28 mmHg. Po miesiącu ich stosowania przeprowadzana jest wizyta kontrolna by sprawdzić, czy lek działa i nie ma skutków ubocznych. Jeżeli specyfik jest skuteczny, kolejne wizyty u okulisty należy odbywać co 3-4 miesiące. Jeśli ciśnienie oczne ma wartość 26-27 mmHg, należy zbadać je 2-3 miesiące po pierwszej wizycie u specjalisty. Jeżeli podczas drugiej wizyty ciśnienie różni się o nie więcej niż 3 mmHg, kolejne badanie należy przeprowadzić po 3-4 miesiącach. W przypadku spadku ciśnienia, odległość między kolejnymi badaniami może się wydłużyć. Co najmniej raz w roku należy zbadać wzrok i ocenić nerw optyczny. Gdy ciśnienie oczne mieści się w przedziale 22-25 mmHg, należy zbadać je ponownie po 2-3 miesiącach. Jeśli podczas drugiej wizyty ciśnienie nie różni się o więcej niż 3 mmHg, kolejne badanie należy przeprowadzić po 6 miesiącach. Wówczas należy zbadać również wzrok oraz nerw optyczny. Badania należy wykonywać przynajmniej raz w roku.⁸

Nadciśnienie oczne może mieć poważne następstwa (zwłaszcza zachorowanie na jaskrę), dlatego tak ważne jest odpowiednio wczesne wykrycie i monitorowanie tej przypadłości. W leczeniu nadciśnienia ocznego stosuje się takie same schematy jak w przypadku jaskry, decyzja co do podjęcia i wyboru odpowiedniego leczenia należy do lekarza prowadzącego po konsultacji z pacjentem.^{5,8}

2.9 Wytyczne dotyczące leczenia jaskry otwartego kąta przesączania i/lub nadciśnienia ocznego

2.9.1 Polskie wytyczne

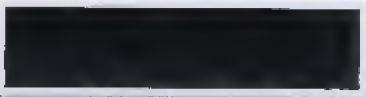
Nie zidentyfikowano polskich wytycznych dotyczących leczenia jaskry otwartego kąta przesączania i/lub nadciśnienia ocznego.

Na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) odnaleziono poradnik dla chorych z jaskrą wydany przez Sekcję Jaskry PTO.⁵

W stanowisku AOTM z 28 marca 2011 obecną standardową terapię leczenia jaskry w Polsce opracowano na podstawie publikacji prof. Krystyny Czechowicz-Janickiej, eksperta w dziedzinie leczenia jaskry, z 2005 roku.^{2,4}

Zgodnie z publikacją i AOTM, ze względu na nie do końca jasny patomechanizm neuropatii, leczenie jaskry wymaga indywidualnego postępowania terapeutycznego, opartego zawsze na ocenie czynników ryzyka oraz domniemanym patomechanizmie schorzenia. Teoretycznie istnieją 3 równoległe strategie leczenia neuropatii jaskrowej:

- obniżenie i stabilizacja ciśnienia wewnątrzgałkowego,
- poprawa i stabilizacja przepływu ocznego,
- neuroprotekcja – ochrona komórek nerwowych siatkówki przed mechanizmami uszkadzającymi.



W olbrzymiej większości przypadków leczenie jaskry polega na obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego – nawet gdy mamy do czynienia z jaskrą z niskim ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Do leczenia różnych postaci jaskry w ciągu ostatnich lat wprowadzono liczne nowe leki przeciwjaskrowe. Niektóre z tych leków ułatwiają odpływ cieczy wodnistej z oka poprzez kąć przesączenia, inne wpływają na odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, jeszcze inne na produkcję cieczy wodnistej. W użyciu pozostaje obecnie 5 grup leków przeciwjaskrowych:

- parasympatykomimetyki,
- beta-adrenolityki,
- inhibitory anhidrazy węglanowej,
- adrenomimetyki,
- analogi prostaglandyn.^{2,4}

Leki obniżające ciśnienie w oku należy dobierać indywidualnie, kierując się zasadą rozpoczynania leczenia od minimalnej dawki. W razie stwierdzenia postępu neuropatii należy skorygować leczenie, zmieniając rodzaj lub stężenie leku, a często i metody leczenia (decyzja o zabiegu chirurgicznym lub laserowym). Każda zmiana farmakoterapii powinna być oparta na analizie krzywej dobowej ciśnienia wewnątrzgałkowego. Wybór metody leczenia zależy przede wszystkim od typu jaskry (jaskra z zamykającym się kątem przesączenia lub jaskra z otwartym kątem), wieku pacjenta (jaskra dziecięca i młodzieńcza, którą najpierw operujemy, a dopiero potem leczymy farmakologicznie). U dorosłych tak długo, jak długo leki są dobrze tolerowane, można kontynuować leczenie farmakologiczne, zwłaszcza jeżeli dostatecznie obniża ono ciśnienie w oku, a uszkodzenie nerwu wzrokowego nie jest rozległe.²

Wszystkie odnalezione w literaturze aktualne metody leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego przedstawiono w rozdziale 2.8 – zdecydowana większość z nich dostępna jest w Polsce.

2.9.2 Wytyczne NICE (2009 r.)

Rozpoznanie, monitorowanie i leczenie jaskry otwartego kąta przesączenia oraz nadciśnienia ocznego było przedmiotem wytycznych *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2009 roku.¹⁴

Zalecane przez NICE schematy leczenia chorych z nadciśnieniem ocznym (ang. *ocular hypertension*, OHT) i podejrzeniem przewlekłej jaskry otwartego kąta przesączenia (ang. *chronic open-angle glaucoma*, COAG) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Leczenie chorych z OHT i podejrzeniem COAG wg NICE.¹⁴

CCT	>590 μm		555-590 μm		<555 μm		każdy
	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	
nieleczony IOP (mmHg)	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	>32
wiek (lata)**	każdy	każdy	każdy	do 60	do 65	do 80	każdy
leczenie	nie	nie	nie	BB*	PGA	PGA	PGA

CCT - centralna grubość rogówki (ang. *central corneal thickness*); BB - β-blokery; IOP - ciśnienie wewnątrzgałkowe; PGA - analogi prostaglandyn.

* w przypadku przeciwwskazań do BB należy zastosować PGA;

** leczenie nie powinno być rutynowo zalecane pacjentom powyżej progu wiekowego, chyba że spodziewane są wyraźne korzyści z leczenia w określonym czasie. W przypadku, gdy pacjent osiągnie próg wiekowy w trakcie leczenia i choroba nie postępuje, należy rozważyć możliwość zakończenia leczenia. Stosowanie progów wiekowych jest właściwe tylko wtedy, gdy widzenie jest normalne (OHT z lub bez podejrzenia COAG), a leczenie wyłącznie prewencyjne - zagrożenie utraty wzroku jest znikome. W przypadku postępującego COAG zalecane jest leczenie.

Leczenie chorych z przewlekłą jaskrą otwartego kąta przesączania (COAG):

- Analogi prostaglandyn zalecane są u chorych z nowo rozpoznany wczesnym lub umiarkowanym COAG oraz ryzykiem znacznej utraty wzroku.
- Zabieg chirurgiczny z jednoczesnym podawaniem preparatów antyproliferacyjnych (mitomycyna C [MMC] lub 5-fluorouracyl [5-FU]) zalecany jest u chorych z zaawansowanym COAG, u których występuje wysokie ryzyko utraty wzroku pomimo leczenia farmakologicznego.
- Osobom oczekującym na zabieg chirurgiczny zaleca się okresowe leczenie za pomocą analogów prostaglandyn.
- Chorym, u których dotychczasowe leczenie farmakologiczne nie powoduje obniżenia IOP zaleca się zmianę terapii na:
 - analogi prostaglandyn, β-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyki;
 - trabekuloplastykę laserową;
 - zabieg chirurgiczny z jednoczesnym podawaniem preparatów antyproliferacyjnych (MMC lub 5-FU).
- Po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii farmakologicznych zaleca się zastosowanie:
 - trabekuloplastyki laserowej;
 - zabiegu chirurgicznego z jednoczesnym podawaniem preparatów antyproliferacyjnych (MMC lub 5-FU).
- Chorym, którzy nie tolerują przepisanej leku zaleca się:
 - zmianę leku na inny (analogi prostaglandyn, β-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyki);



- w przypadku potwierdzonej alergii na środek konserwujący zastosowanie leku bez środka konserwującego;
- po niepowodzeniu dwóch terapii farmakologicznych zalecana jest trabekuloplastyka laserowa lub zabieg chirurgiczny z jednoczesnym podawaniem preparatów antyproliferacyjnych (MMC lub 5-FU).
- Chorym po zabiegu chirurgicznym, u których IOP nie uległo obniżeniu zaleca się:
 - leczenie farmakologiczne (analogi prostaglandyn, β -blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyki) – więcej niż jeden agent może być niezbędny do osiągnięcia docelowego IOP (**preparaty złożone**);
 - kolejny zabieg chirurgiczny;
 - trabekuloplastykę laserową lub leczenie laserowe cyklodiodą.
- Chorym niepreferującym lub niekwalifikującym się do zabiegu chirurgicznego zaleca się:
 - leczenie farmakologiczne (analogi prostaglandyn, β -blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyki) – więcej niż jeden agent może być niezbędny do osiągnięcia docelowego IOP (**preparaty złożone**);
 - trabekuloplastykę laserową lub leczenie laserowe cyklodiodą.¹⁴

2.9.3 Wytyczne *European Glaucoma Society* (2009 r.)

Najbardziej aktualne wytyczne *European Glaucoma Society* zostały wydane w 2009 roku (3 edycja).¹⁵

Autorzy wytycznych wskazują na możliwość zastosowania następujących terapii:

1. Terapia farmakologiczna:

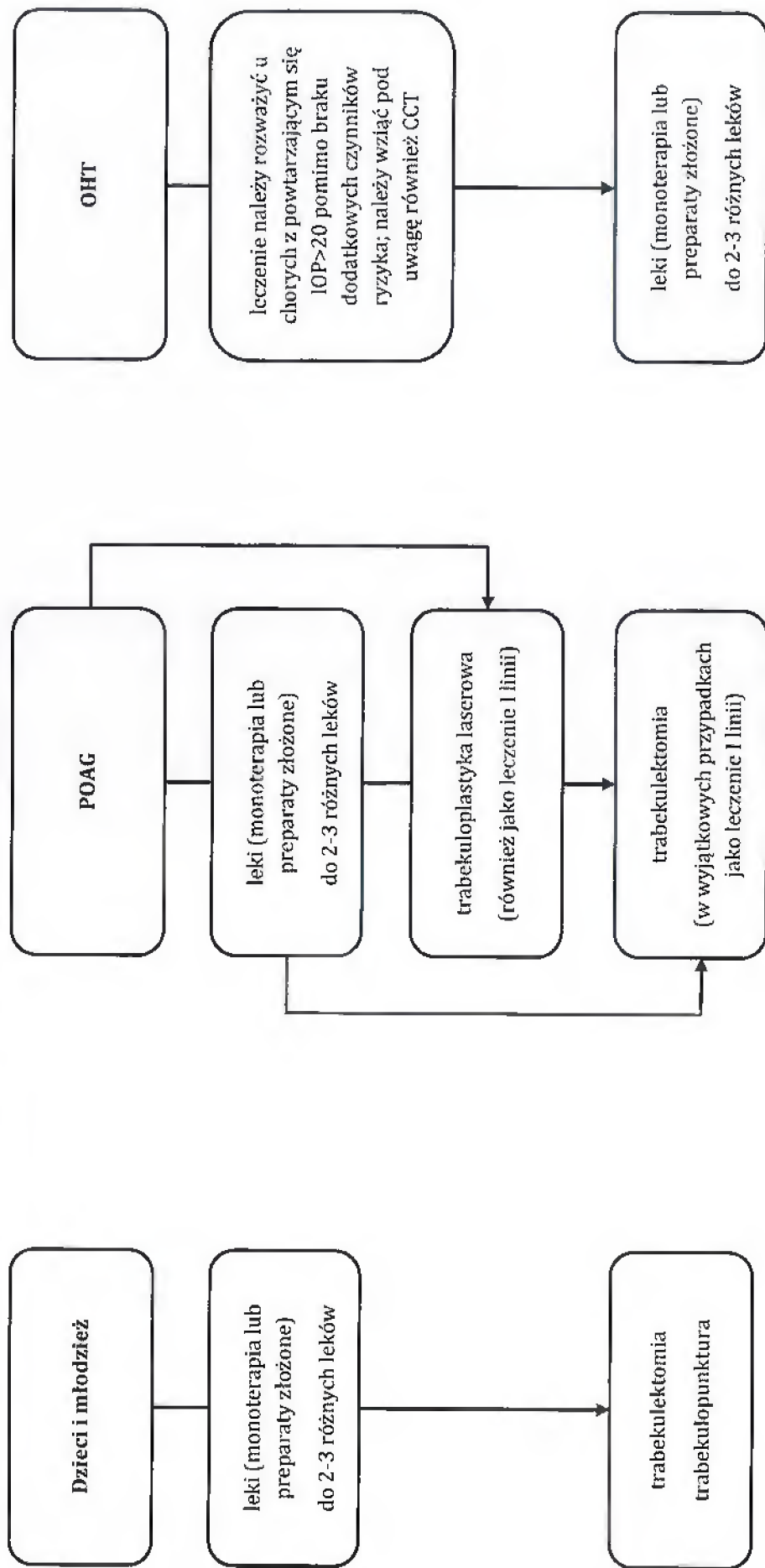
- analogi prostaglandyn i prostamidy:
 - bimatoprost, latanoprost, tafluprost, trawoprost, unoproston;
- agoniści receptorów α -2-adrenergicznych (α -2-mimetyki):
 - nieselektywni: dipiwefryna, epinefryna;
 - α ₂-selektywni: apraklonidyna, brymonidyna, klonidyna;
- β -blokery:
 - nieselektywne: befunolol, lewobunolol, metypranolol, tymolol;
 - nieselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną: karteolol, pindolol;
 - β ₁-selektywne: betaksolol
- inhibitory anhidrazy węglanowej:
 - systemowe, doustne: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid;
 - miejscowe: brynzolamid, dorzolamid;
- parasympatykomimetyki (cholinolityki, miotyki):
 - działające bezpośrednio: pilokarpina, aceklidyna, karbachol, acetylocholina;

- działające pośrednio: bromek demekarium, jodek ekotiopatu, fizostygmina;
- preparaty złożone: pilokarpina/fizostygmina, karbachol/pilokarpina/chlorowodorek prokainy.
- leki osmotyczne:
 - glicerol, mannitol;
- preparaty złożone:
 - bimatoprost/tymolol,
 - latanoprost/tymolol,
 - trawoprost/tymolol,
 - brymonidyna/tymolol,
 - dorzolamid/tymolol,
 - pilokarpina/tymolol,
 - pilokarpina/metypranolol,
 - pilokarpina/karteolol.
- 2. Laseroterapia:
 - irydotomia,
 - trabekuloplastyka,
 - irydoplastyka,
 - cyklofotokoagulacja;
- 3. Zabieg chirurgiczny:
 - penetracyjny: trabekulektomia, trabekulopunktura;
 - niepenetracyjny: głęboka sklerektomia, wiskokanalostomia;
 - zapobieganie bliznom (antymetabolity): mitomycyna C i 5-fluorouracyl.¹⁵

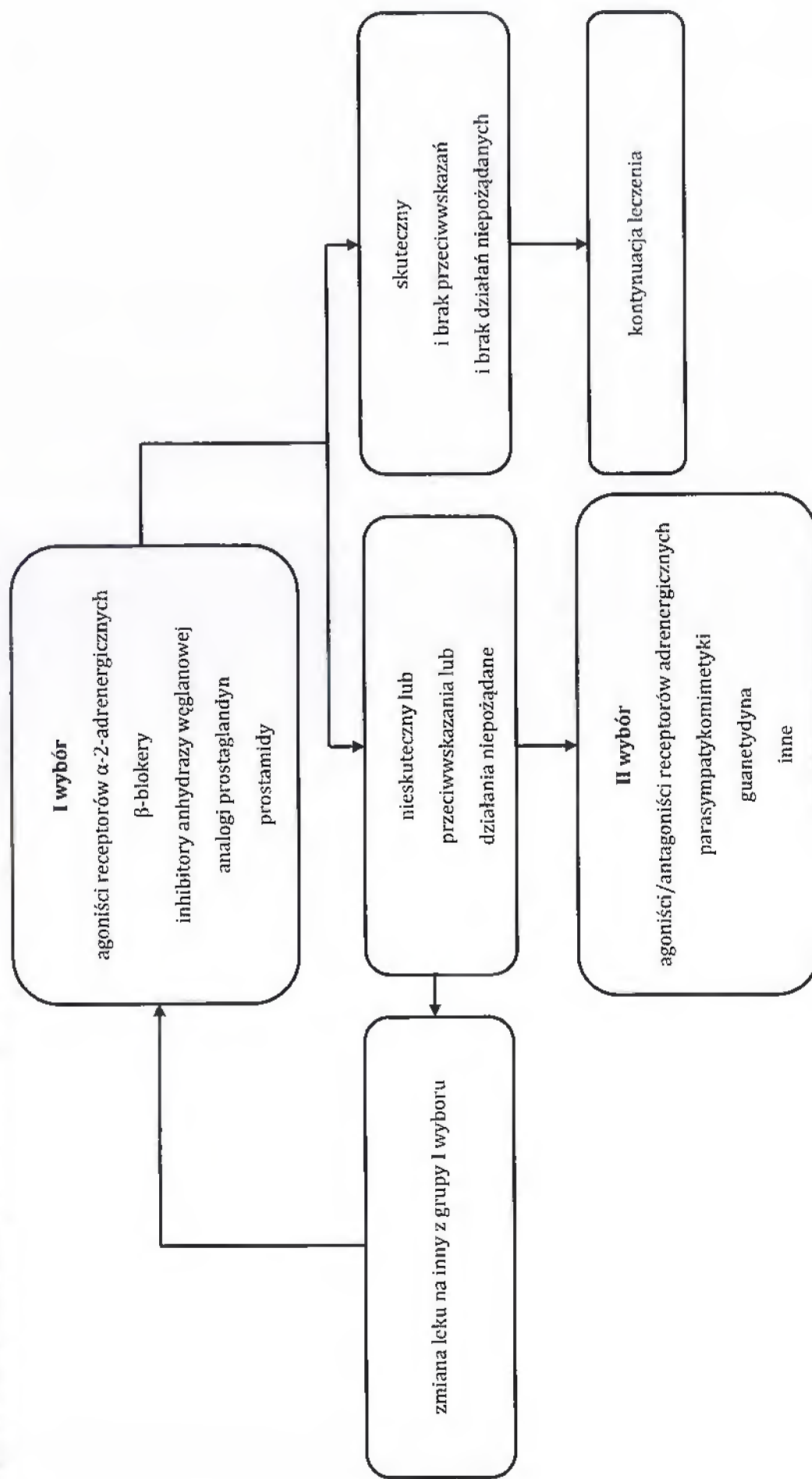
Terapią I rzutu powinno być leczenie farmakologiczne (lek zatwierdzony przez EMA, FDA lub inną instytucję w I linii leczenia jaskry) w monoterapii. Po nieskuteczności co najmniej dwóch monoterapii należy rozważyć możliwość wprowadzenia terapii skojarzonej/preparatu złożonego. Dopiero w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego zalecana jest laseroterapia, a w wyjątkowych przypadkach zabieg chirurgiczny, choć obie metody mogą być również terapią I linii.¹⁵

Podsumowanie wytycznych *European Glaucoma Society* przedstawiono na rysunkach poniżej.

Rysunek 1. Wytyczne leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego wg *European Glaucoma Society*.¹⁵



Rysunek 2. Schemat wyboru leków stosowanych w monoterapii wg *European Glaucoma Society*.¹⁵



2.9.4 Wytyczne *American Optometric Association* (2011 r.)

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi *American Optometric Association* z 2011 roku możliwość zastosowania wszystkich 3 opcji leczenia (farmakoterapia, laseroterapia, zabieg chirurgiczny) powinna być rozważona w momencie rozpoznania jaskry, pomimo powszechnej praktyki rozpoczynania leczenia od terapii farmakologicznej. Wybór odpowiedniego leczenia (w tym odpowiedniego leku w przypadku leczenia farmakologicznego) powinien uwzględniać stopień zaawansowania i typ jaskry, stosunek korzyści do ryzyka, a także uwarunkowania społeczne, psychologiczne, finansowe oraz wygodę pacjenta. Ostateczną decyzję powinien podjąć lekarz po konsultacji z pacjentem.⁷

Autorzy wytycznych wskazują na możliwość zastosowania następujących terapii:

1. Terapia farmakologiczna:

- analogi prostaglandyn:
 - bimatoprost, latanoprost, trawoprost;
- agoniści receptorów α -2-adrenergicznych (α -2-mimetyki):
 - nieselektywni: epinefryna, dipiwefryna;
 - selektywni: apraklonidyna, brymonidyna;
- β -blokery:
 - nieselektywne: karteolol, lewobunolol, metypranolol, tymolol;
 - selektywne: betaksolol
- inhibitory anhidrazy węglanowej:
 - systemowe, doustne: acetazolamid, dichlorofenamid, brynzolamid;
 - miejscowe: dorzolamid, brynzolamid;
- parasympatykomimetyki (miotyki):
 - pilokarpina, karbachol;
- preparaty złożone:
 - dorzolamid/tymolol, brymonidyna/tymolol.

2. Laseroterapia.

3. Zabieg chirurgiczny.⁷

2.9.5 Wytyczne *American Academy of Ophthalmology* (2010 r.)

Autorzy wytycznych *American Academy of Ophthalmology* z 2010 roku wskazują na 5 głównych grup leków stosowanych w leczeniu jaskry:

- analogi prostaglandyn;
- β -adrenolityki (β -blokery);
- agoniści receptorów α -2-adrenergicznych;
- parasympatykomimetyki;
- inhibitory anhidrazy węglanowej.¹⁶

Spośród zabiegów laserowych autorzy wymieniają trabekuloplastykę laserową (argonową, diodową, selektywną – laser Nd:YAG), natomiast spośród zabiegów chirurgicznych wyróżnili: trabekulektomię, operacje z zastosowaniem implantów setonowych, zabiegi niepenetrujące (sklerektomia głęboka, wiskokanalostomia) oraz cyklodestrukcyjne.

Zgodnie z wytycznymi, w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji jednego leku, należy rozważyć zmianę leku na inny z tej samej/innej grupy, dodanie kolejnego leku/leków (terapia skojarzona) lub zastosowanie preparatu złożonego. Uznano, że analogi prostaglandyn najskuteczniej obniżają IOP, w związku z czym powinny być wybierane jako terapia początkowa. Zalecaną praktyką jest rozpoczęcie leczenia w jednym oku, aby móc ocenić skuteczność terapii poprzez porównanie z okiem nieleczonym.¹⁶

Terapia laserowa może być stosowana jako terapia początkowa u wybranych chorych lub jako terapia alternatywna u chorych, którzy nie mogą stosować farmakoterapii ze względu na koszt, problemy z pamięcią, trudność aplikacji lub brak tolerancji leków.


Zabieg chirurgiczny wskazany jest głównie w przypadku, gdy leczenie farmakologiczne i laseroterapia nie spowodowały pożądanego obniżenia IOP, choć może być również rozważany jako leczenie początkowe, ale tylko w wybranych przypadkach.¹⁶

2.9.6 Wytyczne *Canadian Ophthalmological Society* (2009 r.)

Wytyczne *Canadian Ophthalmological Society* z 2009 roku wskazują na możliwość leczenia jaskry za pomocą farmakoterapii, laseroterapii i zabiegu chirurgicznego.¹⁷

Zalecane są następujące opcje terapeutyczne w leczeniu jaskry:

1. Terapia farmakologiczna:
 - analogi prostaglandyn:
 - bimatoprost, latanoprost, trawoprost;
 - agoniści receptorów α -2-adrenergicznych:
 - apraklonidyna, brymonidyna;
 - β -adrenolityki:
 - nieselektywne: lewobunolol, tymolol;
 - selektywne: betaksolol
 - inhibitory anhidrazy węglanowej:
 - systemowe, doustne: acetazolamid, metazolamid;
 - miejscowe: dorzolamid, brynzolamid;
 - parasympatykomimetyki:
 - pilokarpina, karbachol;
2. Laseroterapia (trabekuloplastyka laserowa),
3. Zabieg chirurgiczny (trabekulektomia).¹⁷



β -blokery, dotychczas stosowane najczęściej jako terapia I linii, powinny zostać zastąpione przy rozpoczynaniu leczenia przez analogi prostaglandyn, jako leki skuteczniejsze w obniżaniu IOP i powodujące mniej działań niepożądanych.

W przypadku nieskuteczności monoterapii zalecane jest podawanie skojarzone kilku leków, jednak liczba podawanych preparatów oraz częstość aplikacji powinny być jak najmniejsze, aby dodatkowo nie pogarszać jakości życia chorego oraz zwiększyć szansę na przestrzeganie leczenia.

W przypadku chorych z takim samym IOP w obu oczach, zaleca się rozpoczęcie terapii w jednym oku, aby po 2-4 tygodniach ocenić skuteczność i tolerancję podawanego leku poprzez porównanie z okiem nieleczonym.

Autorzy wytycznych zwracają szczególną uwagę na konieczność udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji dotyczących planowanego leczenia.¹⁷

2.9.7 Wytyczne *National Health and Medical Research Council* (2010 r.)

Zgodnie z wytycznymi *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) z 2010 roku leczenie farmakologiczne powinno być wybierane jako I linia leczenia jaskry. W przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub braku skuteczności kropli do oczu zalecane jest doustne zastosowanie acetazolamidu (brak tolerancji u ok. 50% chorych). Coraz częściej stosowane są terapie skojarzone leków oraz preparaty złożone. Laseroterapia powinna być alternatywą lub dodatkiem do terapii farmakologicznej, natomiast zabiegi chirurgiczne zalecane są wyłącznie w przypadku braku skuteczności, przeciwwskazań lub nietolerancji leków i zabiegów laserowych, gdzie ryzyko znacznego pogorszenia/utruty wzroku jest duże.¹⁸

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne w Australii leki wskazane w leczeniu jaskry i kolejność, w jakiej powinny być wybierane przez lekarzy.

Tabela 2. Leki dostępne w Australii w leczeniu jaskry.¹⁸

Klasa leków	Przykłady	Skuteczność, %	Kolejność wyboru
Analogi prostaglandyn	latanoprost trawoprost bimatoprost	25-30	1
β-blokery nieselektywne	tymolol lewobunolol	20-25	1
β-blokery selektywne	betaksolol	20-25	1
Preparaty złożone	brymonidyna/tymolol dorzolamid/tymolol trawoprost/tymolol latanoprost/tymolol	25-30	2
Agoniści receptorów α-2-adrenergicznych	brymonidyna apraklonidyna	20-25	2
Inhibitory anhidrazy węglanowej miejscowe	dorzolamid brynzolamid	15-20	2
Inhibitory anhidrazy węglanowej systemowe	acetazolamid	25-30	3
Parasympatykomimetyki (cholinolityki, miotyki)	pilocarpina karbachol	20-25	3

Zalecane metody laseroterapii:

- trabekuloplastyka laserowa;
- irydoplastyka;
- irydotomia;
- połączenie irydoplastyki i irydotomii;
- zabiegi cyklodestrukcyjne: cytofotokoagulacja przektwardówkowa.

Zalecane zabiegi chirurgiczne:

- trabekulektomia;
- irydektomia;
- operacje niepenetrujące;
- implanty.¹⁸

2.9.8 Wytyczne Japan Glaucoma Society (2006 r.)

W wytycznych Japan Glaucoma Society z 2006 roku (2 edycja) przedstawiono szczegółowy schemat postępowania w przypadku jaskry otwartego kąta przesączania – patrz rysunek poniżej.¹⁹

W pierwszej linii leczenia zalecane są β-blokery i analogi prostaglandyn, jednak w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji leków z tych grup, można zastosować leki o

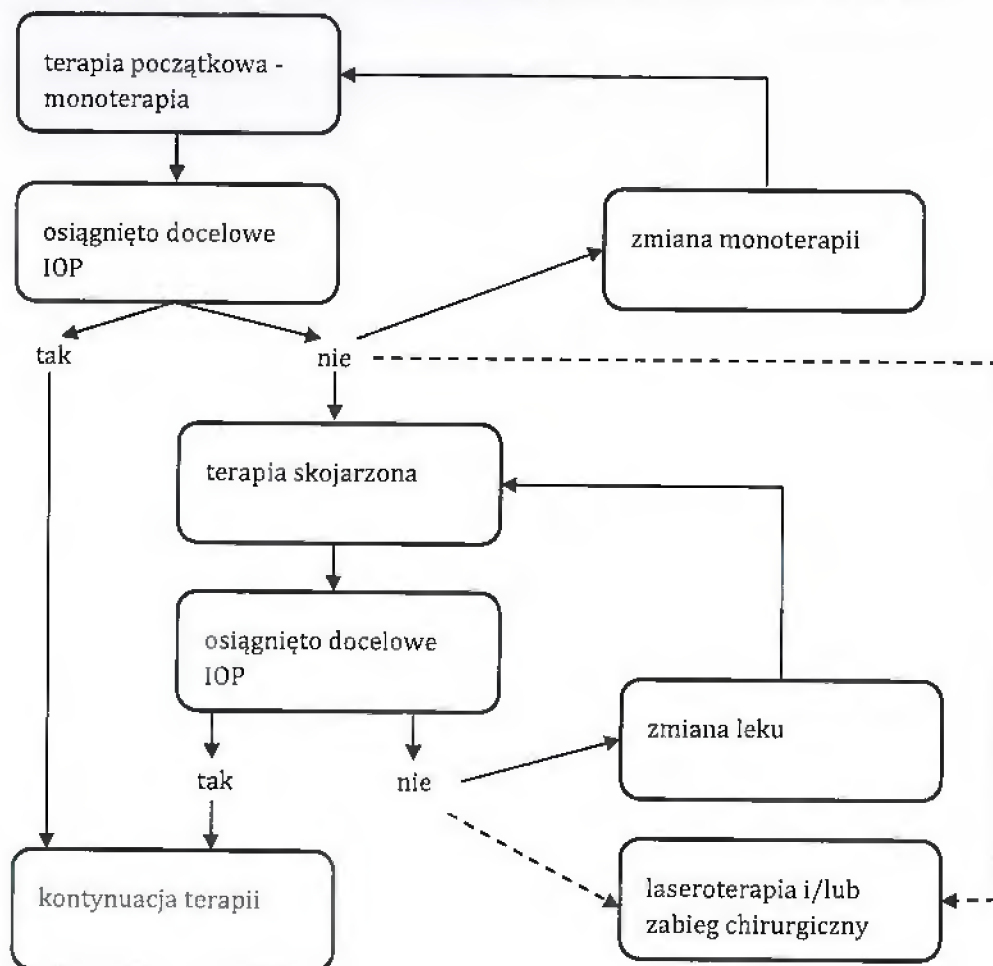
innym mechanizmie działania: inhibitory anhidazy węglanowej, agoniści receptorów α -2-adrenergicznych czy parasympatykomimetyki.

W celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa leku zalecane jest rozpoczęcie terapii w jednym oku, a następnie ocena efektów poprzez porównanie z drugim nieleczonym okiem.

Stosowanie terapii skojarzonej zalecane jest w przypadku, gdy monoterapia nie jest wystarczająco skuteczna.

Zastosowanie laseroterapii lub zabiegu chirurgicznego zalecane jest wówczas, gdy terapia skojarzona co najmniej 3 leków jest niezbędna do skutecznego obniżania IOP.¹⁹

Rysunek 3. Schemat leczenia POAG wg wytycznych *Japan Glaucoma Society*.¹⁹



2.9.9 Podsumowanie

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w niniejszym rozdziale dostępne są 3 opcje leczenia jaskry: farmakoterapia, laseroterapia, zabiegi chirurgiczne. Pomimo

teoretycznej możliwości zastosowania każdej z opcji w I linii leczenia, najczęściej wybieraną terapią początkową jest leczenie farmakologiczne (zwłaszcza analogami prostaglandyn, rzadziej β -blokerami; inhibitory anhidrazy węglanowej, agoniści receptorów α -2-adrenergicznych czy parasympatykomimetyki stosowane są zazwyczaj po niepowodzeniu leczenia analogami prostaglandyn i/lub β -blokerami). Preparaty złożone zalecane są dopiero po nieskuteczności monoterapii (zazwyczaj rekomendowane jest wypróbowanie co najmniej 2 monoterapii i dopiero wprowadzenie terapii skojarzonej lub preparatów złożonych). Leczenie laserowe oraz zabiegi chirurgiczne stosowane są znacznie rzadziej niż farmakoterapia, zazwyczaj po niepowodzeniu stosowania leków w monoterapii i skojarzeniu.


Wybór odpowiedniego leczenia na każdym etapie jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby (stopnia uszkodzenia nerwu wzrokowego), szybkości postępu zmian jaskrowych, typu jaskry, współistnienia czynników ryzyka, występowania chorób współistniejących, uwarunkowań społecznych, psychologicznych, finansowych i innych. Ostateczną decyzję podejmuje lekarz po konsultacji z pacjentem.

W żadnym z przedstawionych wytycznych nie uwzględniono możliwości zastosowania preparatu złożonego brynzolamid/tymolol. Przyczyną tego jest prawdopodobnie brak rejestracji leku przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) oraz rejestracja leku przez *European Medicines Agency* (EMA) pod koniec 2008 roku, gdy prace nad wytycznymi trwały, a część z nich została opublikowana.^{20,21}

2.10 Rekomendacje agencji HTA

Zidentyfikowano 3 rekomendacje AOTM dotyczące leczenia jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych z 30% odpłatnością leków złożonych stosowanych w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego zawierających prostaglandynę lub prostanoid znajdujący się obecnie na liście leków refundowanych i tymolol, przy założeniu, że limit refundacyjny będzie niższy niż limit obecnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu (z 2008 r.).¹¹
- Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego, w ramach wykazu leków refundowanych (z 2009 r.).¹²
- Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, przy obecnym limicie cenowym dla prostaglandyn, tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny (z 2011 r.).⁴



Rekomendacje NICE – patrz rozdział 2.9.2.¹⁴

Podsumowanie opinii i rekomendacji agencji HTA oraz instytucji będących członkami INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)²² dotyczących leczenia jaskry otwartego kąta przesączenia przedstawiono poniżej (tabela 4).

Preparat złożony brynzolamid/tymolol rekomendowany jest przez *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Haute Autorité de Santé* (HAS) oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).^{34,36,59}

Brak opublikowanych, jasno sprecyzowanych rekomendacji i opinii wydanych przez organy regulacyjne nie wyklucza stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu lub innych terapii zgodnie z ich terapeutycznym wskazaniem.

Aktualnie preparat Azarga® jest objęty refundacją w 24 z 30 krajów europejskich. W większości tych krajów połączenie brynzolamidu i tymololu jest refundowane na poziomie 100% zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym bez dodatkowych ograniczeń – dane Wnioskodawcy (patrz tabela 3).

Tabela 3. Poziomy cen i warunki refundacji w krajach EU (dane Wnioskodawcy).

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji
Austria	0%	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	42%	Maksymalna wysokość refundacji to 50% - produkt jest umieszczony na Pozytywnej Liście Leków i wysokość refundacji zależy od poszczególnej diagnozy. Maksymalna wysokość refundacji dla wszystkich produktów medycznych do leczenia jaskry wynosi 50%.
Cypr	0%	nie dotyczy
Czechy	78,51%	W przypadku jaskry, jako lek z wyboru w przypadku gdy monoterapia miejscowo działającymi beta-blokerami lub miejscowo działającymi inhibitorami anhidrazy węglanowej są nieskuteczne i gdy wymagane jest połączenie leków na jaskrę.
Dania	60-85%	Refundacja progresywna (proporcjonalnie do ogólnych wydatków na leczenie). 0-890,00 koron duńskich (poniżej 18 lat = 60%, powyżej 18 lat = 0%) 890,00 - 1450,00 koron duńskich (poniżej 18 lat = 60%, powyżej 18 lat = 60%) 1450,00-3130,00 koron duńskich (poniżej 18 lat = 75%, powyżej 18 lat = 75%) Ponad 3,130 koron duńskich (poniżej 18 lat = 85%, powyżej 18 lat = 85%).
Estonia	100%	Okulista leczący jaskrę H40-H42 (według klasyfikacji) ma prawo przepisać lek jeśli monoterapia beta - blokerami i analogiem prostaglandyn jest nieskuteczna w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego.
Finlandia	100%	114 (Jaskra)
Francja	65%	Refundacja w przypadku przepisania leku zgodnie ze wskazaniem.
Grecja	75%	nie dotyczy
Hiszpania	40-60%	nie dotyczy
Holandia	100%	nie dotyczy
Irlandia	100%	nie dotyczy
Islandia	100%	nie dotyczy
Liechtenstein	100%	nie dotyczy
Litwa	80%	Jaskra ([według klasyfikacji:] H.40 - H.42, Q15.0 [jaskra wrodzona]) 80% jeśli beta-blokery są nieskuteczne.
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji
Łotwa	100%	Należy do kompetencji okulisty. U pacjentów z niewystarczającym obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego przy użyciu beta-blokerów.
Malta	0%	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie dotyczy
Norwegia	100%	nie dotyczy
Portugalia	90%	nie dotyczy
Rumunia	0%	nie dotyczy
Słowacja	81,41%	W przypadku jaskry, jako lek z wyboru w przypadku gdy monoterapia miejscowo działającymi beta-blokerami lub miejscowo działającymi inhibitorami anhidrazy węglanowej są nieskuteczne i gdy wymagane jest połączenie leków na jaskrę.
Słowenia	100%	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	nie dotyczy
Szwecja	100%	nie dotyczy
Węgry	90%	Jaskra z otwartym kątem przesączania odporna na inne rodzaje terapii.
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy
Włochy	100%	nie dotyczy

Tabela 4. Podsumowanie opinii i rekomendacji dotyczących stosowania leków w leczeniu OAG i OHT.

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy) ²³	nie odnaleziono
DIMDI – German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information (Niemcy) ²⁴	nie odnaleziono
G-ba – the German Health Care System and the Federal Joint Committee (Niemcy) ²⁵	nie odnaleziono
LBI-HTA – Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment (Austria) ²⁶	nie odnaleziono
GÖG – Gesundheit Österreich GmbH (Austria) ²⁷	nie odnaleziono
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality (USA) ²⁸	nie odnaleziono
VATAP – VA Technology Assessment Program (USA) ²⁹	nie odnaleziono
DECIT-CCATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (Brazylia) ³⁰	nie odnaleziono
NHSC – National Horizon Scanning Centre (Wielka Brytania) ³¹	nie odnaleziono
NETSCC – NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment (Wielka Brytania) ³²	nie odnaleziono
NHS QIS – Quality Improvement Scotland (Szkocja) ³³	odniesienie do rekomendacji NICE
SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja) ³⁴	pozytywna rekomendacja dla: brynzolamid /tymolol, dorzolamid /tymolol, latanoprost /tymolol, brynzolamid, tafluprost
HIQA – Health Information and Quality Authority (Irlandia) ³⁵	nie odnaleziono
HAS – Haute Autorité de Santé (Francja) ³⁶	pozytywna rekomendacja dla: brynzolamid /tymolol, dorzolamid /tymolol, latanoprost /tymolol, bimatoprost /tymolol, brymonidyna /tymolol, pilokarpina /tymolol, pilokarpina /karateolol, brynzolamid, dorzolamid, latanoprost, trawoprost, brymonidyna, bimatoprost, tymolol, pilokarpina, karateolol,

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
	betanoloł, betaksolol (refundacja 65%); negatywna rekomendacja dla tafluprost
CEDIT – Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (Francja) ³⁷	nie odnaleziono
SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment (Szwecja) ³⁸	nie odnaleziono
KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (Belgia) ³⁹	nie odnaleziono
FinOHTA – Finnish Office for Health Technology Assessment (Finlandia) ⁴⁰	nie odnaleziono
VASPVT – State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania (Litwa) ⁴¹	nie odnaleziono
MTU-SFOPH – Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health (Szwajcaria) ⁴²	nie odnaleziono
NOKC – Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (Norwegia) ⁴³	nie odnaleziono
CVZ – College voor Zorgverzekeringen (Holandia) ⁴⁴	nie odnaleziono
GR – Gezondheidsraad (Netherlands) ⁴⁵	nie odnaleziono
ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands (Holandia) ⁴⁶	nie odnaleziono
HTA-HSR/DHTA – HTA & Health Services Research (Dania) ⁴⁷	nie odnaleziono
DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment (Dania) ⁴⁸	nie odnaleziono
DSI – Danish Institute for Health Services Research (Dania) ⁴⁹	nie odnaleziono
Hiszpania: OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment ⁵⁰ , AVALLIA-T – Galician Agency for Health Technology Assessment ⁵¹ , UETS – Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ⁵² , CAHIAQ – Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (earlier CAHTA) ⁵³ , AETSA – Andalusian Agency for Health Technology Assessment ⁵⁴ , AETS – Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ⁵⁵	nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania preparatów: brynzolamid/tymolol, dorzolamid/tymolol, brymonidyna/tymolol; bimatoprost/tymolol, trawoprost/tymolol w porównaniu do innych dostępnych opcji terapeutycznych;latanoprost/tymolol powinien być preparatem złożonym pierwszego wyboru

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
Age.n.a.s – the Agency for Regional Healthcare (Włochy) ⁵⁶	nie odnaleziono
UVT – HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital (Włochy) ⁵⁷	nie odnaleziono
INESSS – L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Kanada) ⁵⁸	nie odnaleziono
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada) ⁵⁹	pozytywna rekomendacja dla brynzolamid/tymolol, trawoprost/tymolol, brymonidyna/tymolol
MAS – Medical Advisory Secretariat (Kanada) ⁶⁰	nie odnaleziono
IHE – Institute of Health Economics (Kanada) ⁶¹	nie odnaleziono
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (Meksyk) ⁶²	nie odnaleziono
IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (Argentyna) ⁶³	nie odnaleziono
ETESA – Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile (Chile) ⁶⁴	nie odnaleziono
ASERNIP-S – Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (Australia) ⁶⁵	nie odnaleziono
AHTA – Adelaide Health Technology Assessment (Australia) ⁶⁶	nie odnaleziono
MSAC – Medical Services Advisory Committee (Australia) ⁶⁷	nie odnaleziono
HSAC – Health Services Assessment Collaboration (Nowa Zelandia) ⁶⁸	nie odnaleziono
CNHTA – Committee for New Health Technology Assessment (Korea)	brak strony internetowej
CDE – Center for Drug Evaluation (Tajwan) ⁶⁹	nie odnaleziono
HITAP – Health Intervention and Technology Assessment Program (Tajlandia) ⁷⁰	nie odnaleziono
MaHTAS – Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (Malezja) ⁷¹	nie odnaleziono
ICTAHC – Israel Centre for Technology Assessment in Health Care (Izrael) ⁷²	nie odnaleziono

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest preparat złożony brynzolamid/tymolol (Azarga®, Alcon) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego.

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu brynzolamid/tymolol (Azarga®). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁷³

Tabela 5. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	brinzolamide/timolol
Nazwa handlowa	Azarga®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę (S01ED51)
Postać	krople do oczu, zawiesina (krople do oczu)
Skład jakościowy i ilościowy	1 ml: 10 mg brynzolamidu i 5 mg tymololu (w postaci maleinianu tymololu)
Data dopuszczenia do obrotu	25.11.2008
Data przedłużenia pozwolenia	nie dotyczy
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/482/001-002
Podmiot odpowiedzialny	Alcon Laboratories (UK) Ltd. Pentagon Park Boundary Way Hemel Hempstead Herts HP2 7UD Wielka Brytania

3.2 Mechanizm działania

Preparat brynzolamid/tymolol zawiera dwie substancje czynne: brynzolamid i maleinian tymololu. Te dwa składniki zmniejszają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure, IOP*) poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, za pośrednictwem różnych mechanizmów działania. Połączony efekt

działania obu substancji czynnych powoduje dodatkowe zmniejszenie IOP w porównaniu z leczeniem przy pomocy każdej z nich stosowanej osobno.

Brynzolamid jest silnym inhibitorem ludzkiej anhidrazy węglanowej II (ang. *carbonic anhydrase*, CA-II), izoenzymu przeważającego w oku. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie poprzez spowolnienie wytwarzania jonów wodorowęglanowych i w następstwie tego zmniejszenie transportu sodu i płynów.

Tymolol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na serce i działania stabilizującego błony komórkowe. Badania tonograficzne i fluorofotometryczne prowadzone u człowieka wskazują, że główne działanie tymololu jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej oraz niewielkim zwiększeniem jej odpływu.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie uzyskano wystarczającego obniżenia IOP.


3.4 Dawkowanie i sposób podania

Stosowanie u dorosłych, w tym u pacjentów w podeszłym wieku

Zalecaną dawką jest jedna kropla preparatu brynzolamid/tymolol, podawana do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę. Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek na 2 minuty ogranicza układowe wchłanianie produktu. Takie postępowanie może zmniejszyć ogólnoustrojowe działania niepożądane i zwiększyć działanie miejscowe produktu leczniczego. Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, to każdy z leków należy podawać oddzielnie, z zachowaniem co najmniej 5-cio minutowej przerwy. W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając następną planową dawkę. Nie wolno przekraczać dawki jednej kropli do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę. W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego na preparat brynzolamid/tymolol, należy przerwać podawanie innego leku i następnego dnia rozpocząć podawanie preparatu brynzolamid/tymolol.

Pacjenci pediatryczni

Ze względu na brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności preparatu brynzolamid/tymolol u dzieci poniżej 18 lat, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.



Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nerek

Nie prowadzono żadnych badań dotyczących stosowania preparatu brynzolamid/tymolol lub tymololu w postaci kropli do oczu 5 mg/ml u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Preparat brynzolamid/tymolol nie był badany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów z kwasicą hiperchloremiczną. Ponieważ brynzolamid i jego główny metabolit są wydalane głównie przez nerki, preparat brynzolamid/tymolol jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Sposób podawania

Do stosowania do oczu.

Należy poinformować pacjenta, że butelkę należy dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu zawartego w butelce, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Należy pouczyć pacjenta, że butelkę należy przechowywać dokładnie zamkniętą, jeśli nie jest używana.

3.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne.
- Nadwrażliwość na sulfonamidy.
- Choroby dróg oddechowych z nadreaktywnością, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorej zatoki, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia nieleczony stymulatorem serca. Jawną niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- Ciężki alergiczny nieżyt nosa.
- Kwasica hiperchloremiczna.
- Ciężkie upośledzenie czynności nerek.

3.6 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W przypadku przedawkowania preparatu brynzolamid/tymolol leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Mogą wystąpić zaburzenia równowagi elektrolitowej, rozwój kwasicy, a także możliwe są działania niepożądane ze strony układu nerwowego.

Konieczne jest monitorowanie stężeń elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i wartości pH krwi. Wyniki badań wskazują, że tymolol nie poddaje się łatwo dializie.

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W dwóch, trwających przez 6 i 12 miesięcy, badaniach klinicznych, którymi objęto 394 pacjentów leczonych preparatem brynzolamid/tymolol, najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną było przejściowo niewyraźne widzenie po zakropleniu leku (3,6%), trwające od kilku sekund do kilku minut.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej omówiono działania niepożądane zaklasyfikowane według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6. Częstość działań niepożądanych – preparat złożony brynzolamid/tymolol.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	bezsenność
	częstość nieznana	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	często	zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	często	niewyraźne widzenie, ból oka, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oczach
	niezbyt często	nadżerki rogówki, punktowate zapalenie rogówki, suchość oka, obecność wydzieliny w oku, świąd oka, przekrwienie oka, zapalenie powiek, alergiczne zapalenie spojówek, choroba rogówki, zaczerwienienie w komorze przedniej oka, przekrwienie spojówek, strupy na brzegach powiek, nieomaga widzenia, nieprawidłowe czucie w oku, świąd powiek, alergiczne zapalenie powiek, rumień powiek
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	zmniejszenie ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	przewlekła obturacyjna choroba płuc, ból krtani i gardła, wyciek z nosa, kaszel
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	choroba włosów, liszaj płaski

Charakterystyka wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia smaku (gorzki lub nietypowy smak w jamie ustnej po zakropleniu) były najczęściej opisywanymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem preparatu brynzolamid/tymolol w trakcie badań klinicznych. Działania te były prawdopodobnie spowodowane przenikaniem kropli do oczu do nosogardzieli przez kanał nosowo-łzowy i zależne od brynzolamidu. Zatkanie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po zakropleniu może pomóc w zmniejszeniu częstości występowania tego działania niepożądanego.

Preparat brynzolamid/tymolol zawiera brynzolamid, będący sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej, który wchłania się ogólnie. Ze stosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej o działaniu ogólnym wiążą się działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, nerek i zaburzenia metaboliczne. Podczas miejscowego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej mogą występować działania niepożądane tego samego rodzaju, jak te, które dotyczą inhibitorów anhidrazy węglanowej przyjmowanych doustnie.

Preparat brynzolamid/tymolol zawiera brynzolamid i tymolol (w postaci maleinianu tymololu). Podobnie jak inne leki podawane miejscowo do oka, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w przypadku leków beta-adrenolitycznych podawanych ogólnoustrojowo. Wymienione reakcje niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla całej grupy leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka. Dodatkowe działania niepożądane, związane ze indywidualnym stosowaniem poszczególnych składników, jakie mogą wystąpić podczas stosowania preparatu brynzolamid/tymolol wymieniono poniżej. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Aby zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w ChPL.

Tabela 7. Częstość działań niepożądanych – brynzolamid i tymolol.

Klasyfikacja układów i narządów	Brynzolamid 10 mg/ml	Tymolol 5 mg/ml
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok, nieżyt nosa	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie stężenia chlorków we krwi	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	ogólnoustrojowe reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, ograniczoną lub uogólnioną

Klasyfikacja układów i narządów	Brynzolamid 10 mg/ml	Tymolol 5 mg/ml
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	wysypkę, świąd, anafilaksję hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	apatia, depresja, nastrój depresyjny, osłabienie libido, koszmary senne, nerwowość	koszmary senne, utrata pamięci
Zaburzenia układu nerwowego	senność, dysfunkcja ruchowa, amnezja, upośledzenie pamięci, parestezje, drżenie, niedoczulica, brak smaku.	niedokrwienie mózgu, incydent mózgowo-naczyniowy, omdlenia, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów nużliwości mięśni (myasthenia gravis), parestezje, bóle głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	zapalenie rogówki, uszkodzenie rogówki, zwiększona proporcja wielkości zagłębienia do wielkości tarczy nerwu wzrokowego, uszkodzenie nabłonka rogówki, choroba nabłonka rogówki, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, złogi w oku, zabarwienie rogówki, obrzęk rogówki, zapalenie spojówek, zapalenie gruczołów tarczkowych, podwójne widzenie, oślepienie, światłowstręt, fotopsja, zmniejszenie ostrości widzenia, skrzydlik, dyskomfort w oku, suche zapalenie spojówki i rogówki, osłabione czucie w oku, zabarwienie twardówki, torbiel podspojówkowa, zwiększone łzawienie, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, alergja oka, wypadanie rzęs, choroba powiek, obrzęk powiek	objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, kłucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie rogówki, odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji, zmniejszenie wrażliwości rogówki, opadanie powiek, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach, zawroty głowy	-
Zaburzenia serca	zapaść sercowo-oddechowa, dławica piersiowa, bradykardia, nieregularna akcja serca, arytmia, kołatanie serca, tachykardia, zwiększenie częstości akcji serca	bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatania serca, obrzęk, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie serca, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	niedociśnienie, zespół Raynouda, ziębnięcie dłoni i stóp
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	duszność, astma, nadreaktywność oskrzeli, krwawienia z nosa,	skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z już istniejącą chorobą

Klasyfikacja układów i narządów	Brynzolamid 10 mg/ml	Tymolol 5 mg/ml
piersiowej i śródpiersia	podrażnienie gardła, zatkanie nosa, przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych, kapanie z nosa, chrapanie, suchość nosa	skurczową oskrzeli), duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w ustach, zapalenie przełyku, wymioty, niestrawność, dyskomfort w nadbrzuszu, dyskomfort w żołądku, częste ruchy jelita grubego, choroba żołądka i jelit, upośledzenie czucia w jamie ustnej, parestezje w jamie ustnej, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	nudności, niestrawność, biegunka, suchość w ustach, bóle brzucha, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, wysypka plamkowogrudkowata, świąd uogólniony, łysienie, uczucie napięcia skóry, zapalenie skóry, rumień	łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy, wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, skurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ból nerek, częstomocz	zaburzenie czynności seksualnych, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia wzwodu	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból, osłabienie mięśni, dyskomfort w klatce piersiowej, zmęczenie, nieprawidłowe samopoczucie, uczucie roztrzęsienia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, pozostałości leku	osłabienie mięśni/zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	uczucie obecności ciała obcego w oku	-

Populacja pediatryczna

Nie zaleca się stosowania preparatu brynzolamid/tymolol u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności.

4 Komparatory

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”¹


Nie zidentyfikowano polskich wytycznych dotyczących leczenia jaskry otwartego kąta przesączania i/lub nadciśnienia ocznego.

Autorzy wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego, przedstawionych w rozdziale 2.9 nie preferują żadnej z dostępnych opcji leczenia (leczenie farmakologiczne, laseroterapia, zabieg chirurgiczny) jako terapię początkową, choć zaznaczają, że leczenie farmakologiczne jest najczęściej stosowaną terapią I linii (zwłaszcza analogi prostaglandyn w monoterapii) – laseroterapia jako terapia początkowa wybierana jest znacznie rzadziej, choć częściej niż zabieg chirurgiczny. Zgodnie z wytycznymi decyzja o wyborze konkretnej opcji terapeutycznej na każdym etapie leczenia jest uzależniona od szeregu czynników takich: stopień zaawansowania i typ jaskry, czynniki ryzyka, choroby współistniejące, wygoda pacjenta, uwarunkowania społeczne, psychologiczne czy finansowe. Ostateczną decyzję podejmuje lekarz po konsultacji z pacjentem.

W Polsce dostępnych jest 5 preparatów złożonych obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) i wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej:

- bimatoprost/tymolol
- latanoprost/tymolol,
- trawoprost/tymolol,
- brymonidyna/tymolol,
- dorzolamid/tymolol.⁷⁸

Do tej pory jedynie trawoprost/tymolol (DuoTrav®), jako preparat złożony wskazany w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków β -adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn, został oceniony przez AOTM – pozytywna rekomendacja.¹¹



Spośród preparatów złożonych dostępnych w Polsce jedynie dorzolamid (z tymololem) ma ten sam mechanizm działania co brynzolamid (z tymololem). Należą do jednej grupy farmakologicznej – inhibitory anhidrazy węglanowej.

Połączenie dorzolamidu i tymololu, podobnie jak połączenie brynzolamidu i tymololu jest rekomendowane przez *Scottish Medicines Consortium (SMC)* i *Haute Autorité de Santé (HAS)* (brynzolamid/tymolol jest dodatkowo rekomendowany przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*).^{34,36,59}

W oparciu o polskie i międzynarodowe wytyczne, rekomendacje agencji HTA, obecną praktykę kliniczną oraz ten sam mechanizm działania uznano, że odpowiednim **komparatorem** dla połączenia brynzolamidu i tymololu w leczeniu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowe w przebiegu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego będzie **połączenie dorzolamidu i tymololu**.

Mając na uwadze dostępność brynzolamidu i tymololu postaci produktów jednoskładnikowych uznano, że zastąpienie połączeniem brynzolamidu i tymololu będzie obejmować również **brynzolamid**. Chorzy aktualnie leczeni brynzolamidem i wymagający leczenia skojarzonego w naturalny sposób będą skłonni do wybierania połączenia brynzolamidu i tymololu. Dodatkowo brynzolamid jest lekiem refundowanym w ramach grupy limitowej (212.2), tj. grupy do której wnioskowane jest włączenie analizowanej technologii.

W analizie nie uwzględniono tymololu ze względu na jego finansowanie w ramach innej grupy limitowej, innego mechanizmu działania i wspomagające znaczenia klinicznego w kontekście połączenia lekowego inhibitora anhidrazy węglanowej i leku β -adrenolitycznego.

4.1 Dorzolamid/tymolol (Cosopt®)

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu złożonego dorzolamid/tymolol, które opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.⁷⁴


Tabela 8. Zestawienie danych dotyczących preparatu złożonego dorzolamid/tymolol.

Nazwa międzynarodowa	dorzolamid/timolol
Nazwa handlowa	Cosopt®
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki oftalmologiczne, leki β -adrenolityczne, tymolol w połączeniach
(Kod ATC)	(S01ED51)
Postać	krople do oczu, roztwór
Skład jakościowy i ilościowy	1 ml roztworu: 22,26 mg chlorowodoru dorzolamidu (20 mg dorzolamidu), 6,83 mg maleinianu tymololu (5 mg tymololu)
Data dopuszczenia do obrotu	29.09.1999
Data przedłużenia pozwolenia	28.08.2008
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	4424
Podmiot odpowiedzialny	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa

4.1.1 Mechanizm działania

Preparat dorzolamid/tymolol zawiera dwie substancje czynne: chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Chlorowodorek dorzolamidu silnie hamuje ludzką anhydrazę węglanową II. Hamowanie anhydrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Maleinian tymololu jest nieselektywnym blokerem receptorów beta-adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania maleinianu tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest obecnie wystarczająco poznany, choć badania fluoresceinowe i tonograficzne sugerują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem ilości powstawania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływowych. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.



Po miejscowym podaniu do oka preparat dorzolamid/tymolol zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanej z jaskrą utraty pola widzenia. Preparat dorzolamid/tymolol zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepotą, kurcz akomodacji i zwężenie źrenicy.

4.1.2 Zarejestrowane wskazania

Preparat dorzolamid/tymolol wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Preparat dorzolamid/tymolol dawkuje się po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Jeżeli preparat dorzolamid/tymolol stosowany jest jednocześnie z innymi kroplami do oczu, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych preparatów powinna wynosić co najmniej 10 minut.

Dzieci

Skuteczność preparatu dorzolamid/tymolol u dzieci nie została ustalona.

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostało ustalone.

4.1.4 Przeciwwskazania

Preparat dorzolamid/tymolol przeciwwskazany jest u chorych z:

- nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz chorych z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogenym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub kwasicą hiperchloremiczną,
- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne, bądź którykolwiek składnik preparatu.

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdej z substancji czynnych wchodzących w skład preparatu i nie są charakterystyczne dla leku złożonego.

4.1.5 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego pożyczenia preparatu dorzolamid/tymolol.

Otrzymywano doniesienia dotyczące przedawkowania, w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających maleinian tymololu. Obserwowano wówczas objawy ogólne podobne do występujących po przedawkowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnie: zawroty głowy, ból głowy, skrócenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych, których należy spodziewać się w przypadku przedawkowania dorzolamidu należą zaburzenia elektrolitowe, rozwój kwasicy oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące przypadkowego lub umyślnego przedawkowania chlorowodoru dorzolamidu. Po doustnym zażyciu kropli odnotowano występowanie senności. Po zastosowaniu miejscowym odnotowano występowanie: nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia, zaburzeń snu i trudności w połykaniu.

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i poziom pH krwi. Badania wykazały, że trudno jest usunąć tymolol z organizmu za pomocą hemodializy.

4.1.6 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych nie odnotowano występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla preparatu dorzolamid/tymolol. Działania niepożądane były ograniczone do tych, które obserwowano podczas terapii dorzolamidem i (lub) tymololem. Odnotowane działania niepożądane były zwykle łagodne i nie powodowały konieczności przerwania stosowania leku.

Podczas badań klinicznych preparat dorzolamid/tymolol podawano 1035 pacjentom. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie leku z powodu miejscowych działań niepożądanych; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie leku z powodu wystąpienia miejscowej reakcji wskazującej na alergię lub nadwrażliwość (stan zapalny powieki i zapalenie spojówki).

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu leku do leczenia zgłoszono następujące działania niepożądane związane z preparatem dorzolamid/tymolol lub jednym z jego składników czynnych:

[Bardzo często: ($\geq 1/10$), Często: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Niezbyt często: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) oraz Rzadko: ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)]

Tabela 9. Częstość działań niepożądanych - preparat złożony dorzolamid/tymolol, chlorowodorek dorzolamidu, maleinian tymololu.

Klasyfikacja narządów	Częstość	Dorzolamid/tymolol	Chlorowodorek dorzolamidu	Maleinian tymololu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	rzadko	-	-	toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia układu nerwowego	często	-	ból głowy*	ból głowy*
	niezbyt często	-	-	zawroty głowy*, depresja*
	rzadko	-	zawroty głowy*, parestezje*	bezsennaść*, koszmary senne*, utrata pamięci, parestezje*, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych myasthenia gravis, obniżenie libido*, udar mózgu*
Zaburzenia oka	bardzo często	uczucie palenia i kłucia	-	-
	często	nastrzyknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, ubytek nabłonka rogówki, swędzenie oczu, łzawienie	zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*	objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka, w tym zapalenie powieki*, zapalenie rogówki*, zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oka*
	niezbyt często	-	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)*
	rzadko	-	podrażnienie, w tym zaczerwienienie*, ból*, sklejanie powiek*, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, obniżenie	opadanie powieki, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*

Klasyfikacja narządów	Częstość	Dorzolamid/tymolol	Chlorowodorek dorzolamidu	Maleinian tymololu
			ciśnienia w oku*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	
Zaburzenia ucha i błędnika:	rzadko	-	-	szum w uszach*
Zaburzenia serca i naczyń:	niezbyt często	-	-	zwolnienie czynności serca*, omdlenie*
	rzadko	-	-	niskie ciśnienie*, ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu*, zastoinowa niewydolność serca*, blok serca*, zatrzymanie czynności serca*, niedokrwienie mózgu, chromanie, objaw Raynauda*, zimne dłonie i stopy*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	zapalenie zatok	-	-
	niezbyt często	-	-	duszność*
	rzadko	skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa	krwawienia z nosa*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u chorych z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, kaszel*
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	zmiana odczuwania smaku	-	-
	często	-	nudności*	-
	niezbyt często	-	-	nudności*, dyspepsja*
	rzadko	-	podrażnienie gardła, suchość w ustach*	biegunka, suchość w ustach*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko	kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka	wysypka*	łyśnienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*

Klasyfikacja narządów	Częstość	Dorzolamid/tymolol	Chlorowodorek dorzolamidu	Maleinian tymololu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	niezbyt często	kamica układu moczowego	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	rzadko	-	-	choroba Peyroniego*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	-	osłabienie/zmęczenie*	-
	niezbyt często:	-	-	osłabienie/zmęczenie*
		objawy podmiotowe i przedmiotowe ogólnej reakcji alergicznej, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, reakcja anafilaktyczna, skurcz oskrzeli	-	-

* działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania preparatu dorzolamid/tymolol po wprowadzeniu go do lecznictwa.

Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania mających znaczenie kliniczne zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, które byłyby związane ze stosowaniem preparatu dorzolamid/tymolol.

4.2 Brynzolamid (Azopt®)

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące brynzolamidu, które opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków.⁷⁵

Tabela 10. Zestawienie danych dotyczących brinzolamidu.

Nazwa międzynarodowa	brinzolamide
Nazwa handlowa	Azopt®
Grupa farmakoterapeutyczna	produkty przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, inhibitory anhidrazy węglanowej
(Kod ATC)	(S01EC04)
Postać	krople do oczu, zawiesina
Skład jakościowy i ilościowy	1 ml: 10 mg brinzolamidu
Data dopuszczenia do obrotu	9 marca 2000
Data przedłużenia pozwolenia	9 marca 2005
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/00/129/001-3
Podmiot odpowiedzialny	Alcon Laboratories (UK) Ltd. Pentagon Park Boundary Way Hemel Hempstead Herts HP2 7UD Wielka Brytania

4.2.1 Mechanizm działania


Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, przypuszczalnie poprzez spowolnienie wytwarzania jonów wodorowęglanowych i w następstwie tego zmniejszenie transportu sodu i płynów. Wynikiem tego jest zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP), stanowiącego główny czynnik ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego oraz utraty pola widzenia w przebiegu jaskry.

Brynzolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej II, izoenzymu przeważającego w oku, dla którego wartości IC₅₀ oraz K_i wyznaczone *in vitro* wynoszą odpowiednio 3,2 nM i 0,13 nM.

4.2.2 Zarejestrowane wskazania

Brynzolamid jest wskazany do obniżania podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku:

- nadciśnienia ocznego,
- jaskry z otwartym kątem przesączania



w monoterapii u pacjentów dorosłych nie reagujących na leczenie beta-blokerami lub u pacjentów dorosłych, u których beta-blokery są przeciwwskazane; oraz w leczeniu skojarzonym z beta-blokerami lub analogami prostaglandyn.

4.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Podczas stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, brynzolamid podaje się dwa razy na dobę po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Niektórzy pacjenci mogą lepiej reagować, kiedy lek jest podawany trzy razy dziennie po jednej kropli.

W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego na brynzolamid, należy przerwać podawanie innego leku i następnego dnia rozpocząć podawanie brynzolamidu.

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, to każdy z leków należy podawać oddzielnie, z zachowaniem co najmniej 5-cio minutowej przerwy.

W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając następną dawkę zgodnie z planem. Dawka nie może przekraczać jednej kropli podawanej do chorego oka (oczu) trzy razy na dobę.

Sposób podawania

Do stosowania do oczu.

Po zakropleniu produktu zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek. Takie postępowanie może zmniejszyć układowe wchłanianie produktów leczniczych podawanych do oka i ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Należy poinformować pacjenta, aby dobrze wstrząsnął butelkę przed użyciem. Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i zawiesiny zawartej w butelce, należy zachować ostrożność by nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Pacjenta należy pouczyć, aby przechowywał butelkę dokładnie zamkniętą, jeśli nie jest używana.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawki nie jest konieczna.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności brynzolamidu u pacjentów poniżej 18. roku życia i nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Jednakże, istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu u dzieci. Bezpieczeństwo i skuteczność brynzolamidu były badane na małej liczbie dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Brynzolamid nie był badany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Brynzolamid nie był badany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów z kwasicą hiperchloremiczną. Ponieważ brynzolamid i jego główny metabolit wydalają się głównie przez nerki, stosowanie brynzolamidu u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

4.2.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Znana nadwrażliwość na sulfonamidy.
- Ciężkie upośledzenie czynności nerek.
- Kwasica hiperchloremiczna.

4.2.5 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.

Leczenie przedawkowania powinno być objawowe i wspomagające. Mogą wystąpić zaburzenia równowagi elektrolitowej, rozwój kwasicy, a także możliwe są działania niepożądane ze strony układu nerwowego. Konieczne jest monitorowanie stężeń elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i wartości pH krwi.

4.2.6 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych obejmujących ponad 1800 pacjentów, leczonych brynzolamidem w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z maleinianem tymololu 5 mg/ml, najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były: zaburzenia smaku (5,8%) (smak gorzki lub nietypowy, patrz opis poniżej) i przejściowe niewyraźne widzenie (5,8%) po zakropieniu leku, trwające od kilku sekund do kilku minut.

Poniżej omówiono reakcje niepożądane ocenione jako związane z leczeniem i klasyfikowane według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, reakcje niepożądane wymieniono rozpoczynając od działań najpoważniejszych. Dane o reakcjach niepożądanych uzyskano z badań klinicznych i ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 11. Częstość działań niepożądanych – brynzolamid.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok
	częstość nieznana	nieżyt nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie stężenia chlorków we krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana	nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	apatia, depresja, nastrój depresyjny, osłabienie libido, koszmary senne, bezsenność, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	często	zaburzenia smaku, bóle głowy
	niezbyt często	senność, dysfunkcja ruchowa, amnezja, upośledzenie pamięci, zawroty głowy, parestezje
	częstość nieznana	drżenie, upośledzenie czucia, brak smaku
Zaburzenia oka	często	zapalenie powiek, niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka, suchość oka, obecność wydzieliny w oku, świąd oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, przekrwienie oka
	niezbyt często	nadżerki rogówki, zapalenie rogówki, punktowate zapalenie rogówki, uszkodzenie rogówki, złogi w oku, zabarwienie rogówki, zaburzenia nabłonka rogówki, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększona proporcja wielkości zagłębienia do wielkości tarczy nerwu wzrokowego, obrzęk rogówki, zapalenie spojówek, zapalenie gruczołów tarczkowych, podwójne widzenie, oślepienie, światłowstręt, fotopsja, zmniejszenie ostrości widzenia, alergiczne zapalenie spojówek, skrzydlik, zabarwienie twardówki, nieomoga widzenia, dyskomfort w oku, nieprawidłowe czucie w oku, suche zapalenie spojówki i rogówki, osłabione czucie w oku, torbiel podspojówkowa, przekrwienie spojówek, świąd powiek, strupy na brzegach powiek, obrzęk powiek, zwiększone łzawienie
	częstość nieznana	choroba nabłonka rogówki, zaburzenia widzenia, alergia oka, utrata rzęs, choroba powiek, obrzęk powiek

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	szum w uszach
	częstość nieznana	zawroty głowy
Zaburzenia serca	niezbyt często	zapaść sercowo-oddechowa, dławica piersiowa, bradykardia, kołatania serca, nieregularna akcja serca
	częstość nieznana	zaburzenia rytmu, tachykardia, nadciśnienie, zwiększenie ciśnienia krwi, zwiększenie częstości akcji serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	duszność, nadreaktywność oskrzeli, kaszel, krwawienia z nosa, ból krtani i gardła, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, zastoiny w górnych drogach oddechowych, kapanie z nosa, katar, kichanie, suchość nosa
	częstość nieznana	astma
Zaburzenia żołądka i jelit	często	suchość w ustach
	częstość nieznana	zapalenie przełyku, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu, dyskomfort w żołądku, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, częste ruchy jelita grubego, choroba żołądka i jelit, upośledzenie czucia w jamie ustnej, parestezje w jamie ustnej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	pokrzywka, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowata, świąd uogólniony, łysienie, uczucie obciskania skóry
	częstość nieznana	zapalenie skóry, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	ból pleców, skurcze mięśni, bóle mięśni
	częstość nieznana	bóle stawów, bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	ból nerek
	częstość nieznana	częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zaburzenia wzwodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	ból, dyskomfort w klatce piersiowej, osłabienie mięśni, zmęczenie, nieprawidłowe samopoczucie, uczucie roztrzęsienia, drażliwość



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
	częstość nieznana	ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, pozostawanie resztek produktu na powierzchni skóry powiek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	niezbyt często	uczucie obecności ciała obcego w oku

W małych, krótkoterminowych badaniach klinicznych, u około 12,5% pacjentów pediatrycznych obserwowano zależne od leku reakcje niepożądane, z czego większość stanowiły miejscowe, lekkie reakcje niepożądane ze strony oka, takie jak przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, wydzielina z oka, zwiększone łzawienie.

Zaburzenia smaku (gorzki lub nietypowy smak w jamie ustnej po zakropleniu) były najczęściej opisywanymi ogólnoustrojowymi reakcjami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem brynzolamidu w trakcie badań klinicznych. Działania te były prawdopodobnie spowodowane przenikaniem kropli do oczu do nosogardzieli przez kanał nosowo-łzowy. Zatkanie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po zakropleniu może pomóc w zmniejszeniu częstości występowania tego działania niepożądanego.

Brynzolamid jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany ogólnoustrojowo. Ze stosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej o działaniu ogólnoustrojowym na ogół wiążą się działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, zaburzenia ze strony nerek i zaburzenia metaboliczne. Podczas miejscowego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej mogą występować reakcje niepożądane tego samego rodzaju, jak dotyczące inhibitorów anhidrazy węglanowej przyjmowanych doustnie.

Podczas stosowania brynzolamidu w leczeniu wspomagającym terapię trawoprostem nie obserwowano żadnych niespodziewanych reakcji niepożądanych. Reakcje niepożądane obserwowane w takiej terapii skojarzonej były takie same jak podczas stosowania każdej z substancji czynnych osobno.

5 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi AOTM wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe dotyczące skuteczności leku:

- średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*, IOP).
- średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej.
- średnia procentowa zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej;
- odsetek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg;
- jakość życia (ang. *quality of life*, QoL).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono m.in. następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony);
- wycofanie z leczenia;
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.



6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej AOTM

Nie zidentyfikowano rekomendacji Rady Konsultacyjnej (Rady Przejrzystości) AOTM dotyczących leczenia jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego połączeniem brynzolamidu i tymololu.⁷⁶

Zidentyfikowano 3 rekomendacje AOTM dotyczące leczenia jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego:

- Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych z 30% odpłatnością leków złożonych stosowanych w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego zawierających prostaglandynę lub prostanoid, znajdujący się obecnie na liście leków refundowanych, i tymolol, przy założeniu, że limit refundacyjny będzie niższy niż limit obecnie przyjęty dla prostaglandyn i prostanoidów stosowanych w kroplach do oczu (z 2008 r.).¹¹
- Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego, w ramach wykazu leków refundowanych (z 2009 r.).¹²
- Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, przy obecnym limicie cenowym dla prostaglandyn, tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny (z 2011 r.).⁴

7 Dotychczasowe finansowanie

Preparat połączony brynzolamidu i tymololu dostępny jest w Polsce na receptę przy poziomie odpłatności 100% - nie jest finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Cena opakowania 5 ml wynosi 95,13 PLN.⁷⁷

Obecnie w Polsce dostępne są następujące leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe ze wskazaniem w leczeniu jaskry finansowane przez NFZ:

1. Refundacja – odpłatność 30%:
 - β -adrenolityki (β -blokery): betaksolol, tymolol;
 - analogi prostaglandyn: tafluprost;
 - parasympatykomimetyki: pilokarpina.
2. Refundacja – ryczałt:
 - analogi prostaglandyn: bimatoprost, latanoprost, trawoprost;
 - agoniści receptorów α -2-adrenergicznych: brymonidyna;
 - inhibitory anhidrazy węglanowej: brynzolamid, dorzolamid;
 - preparaty złożone: bimatoprost/tymolol, latanoprost/tymolol, trawoprost/tymolol, brymonidyna/tymolol, dorzolamid/tymolol.⁷⁸

Wnioskowane jest włączenie połączenia brynzolamidu i tymololu do heterogennej grupy limitowej nr 212.2 (Leki przeciwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu).

Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy Refundacyjnej, koszt miesięcznej terapii połączeniem brynzolamidu i tymololu nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej ani odpłatności na poziomie 50%, stąd wnioskowana jest kwalifikacja analizowanej interwencji do odpłatności 30%.

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia brynzolamidu i tymololu (Azarga®, Alcon) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania lub nadciśnieniem ocznym w porównaniu z połączeniem dorzolamidu i tymololu oraz w porównaniu z brynzolamidem. Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w przebiegu jaskry otwartego kąta przesączania lub nadciśnienia ocznego
interwencja (I)	połączenie brynzolamidu i tymololu (Azarga®, Alcon)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• połączenie dorzolamidu i tymololu (Cosopt®, MSD)• brynzolamid (Azopt®, Alcon)
efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. <i>intraocular pressure</i>, IOP).• średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej.• średnia procentowa zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej;• odsetek chorych, którzy uzyskali IOP <18 mmHg;• jakość życia (ang. <i>quality of life</i>, QoL). <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony)• wycofanie z leczenia• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

Spis tabel

Tabela 1. Leczenie chorych z OHT i podejrzeniem COAG wg NICE.	21
Tabela 2. Leki dostępne w Australii w leczeniu jaskry.	29
Tabela 3. Poziomie cen i warunki refundacji w krajach EU (dane Wnioskodawcy).	33
Tabela 4. Podsumowanie opinii i rekomendacji dotyczących stosowania leków w leczeniu OAG i OHT.	35
Tabela 5. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.	38
Tabela 6. Częstość działań niepożądanych – preparat złożony brynzolamid/tymolol.	41
Tabela 7. Częstość działań niepożądanych – brynzolamid i tymolol.	42
Tabela 8. Zestawienie danych dotyczących preparatu złożonego dorzolamid/tymolol.	47
Tabela 9. Częstość działań niepożądanych – preparat złożony dorzolamid/tymolol, chlorowodorek dorzolamidu, maleinian tymolołu.	50
Tabela 10. Zestawienie danych dotyczących brynzolamidu.	53
Tabela 11. Częstość działań niepożądanych – brynzolamid.	56
Tabela 12. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	62



Spis rysunków


Rysunek 1. Wytyczne leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego wg <i>European Glaucoma Society</i>	24
Rysunek 2. Schemat wyboru leków stosowanych w monoterapii wg <i>European Glaucoma Society</i>	25
Rysunek 3. Schemat leczenia POAG wg wytycznych <i>Japan Glaucoma Society</i>	30

Piśmiennictwo

- ¹ Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTM; kwiecień 2009). www.aotm.gov.pl [12.12.2012].
- ² Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. *Przew Lek* 2005; 8: 31-36.
- ³ Niżankowska MH, Muzyka-Woźniak M, Oficjalska-Młyńczak J. Nowe trendy diagnostyczne i terapeutyczne w okulistyce. *Przew Lek* 2008; 1: 172-183.
- ⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 22/2011 z dnia 28 marca 2011r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu nadciśnienia ocznego bądź jaskry z otwartym kątem przesączania.
- ⁵ Polskie Towarzystwo Okulistyczne. Sekcja jaskry. Poradnik – jaskra.
- ⁶ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Azarga. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/643354/2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000960/WC500029826.pdf [12.12.2012].
- ⁷ American Optometric Association. Care of the patient with open angle glaucoma. Optometric clinical practice guideline 2011.
- ⁸ <http://portal.abczdrowie.pl/nadcisnienie-oczne-w-jaskrze> [12.12.2012].
- ⁹ Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-7.
- ¹⁰ Krajewska M. Epidemiologia i czynniki ryzyka w jaskrze pierwotnej. *Przewodnik Lekarza* 2002;5;1/2;88-89.
- ¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Uchwała nr 40/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych trawoprostu z timololem (DuoTrav®) w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków β-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn.
- ¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Stanowisko nr 48/14/2009 z dnia 6 lipca 2009r. w sprawie finansowania ze środków publicznych tafluprostu (Taflotan®) w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania oraz nadciśnienia ocznego.
- ¹³ Glaucoma Research Foundation. <http://www.glaucoma.org> [12.12.2012].
- ¹⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 85. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. April 2009.
- ¹⁵ European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. 2009. http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp [12.12.2012].
- ¹⁶ American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2010. www.aao.org/ppp [12.12.2012].
- ¹⁷ Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(Suppl. 1):S1-S98.

- 
-
- ¹⁸ National Health and Medical Research Council (NHMRC). NHMRC Guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010.
- ¹⁹ Japan Glaucoma Society. Guidelines for glaucoma (2nd edition). September 2006.
- ²⁰ <http://www.fda.gov/> [12.12.2012].
- ²¹ <http://www.ema.europa.eu/ema/> [12.12.2012].
- ²² International Network of Agencies for Health Technology Assessment; <http://www.inahta.org/> [12.12.2012].
- ²³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. <https://www.iqwig.de/index.2.en.html> [12.12.2012].
- ²⁴ German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information. <http://www.dimdi.de/static/de/index.html> [12.12.2012].
- ²⁵ The German Health Care System and the Federal Joint Committee. <http://www.g-ba.de/> [12.12.2012].
- ²⁶ Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment. <http://hta.lbg.ac.at/en/index.php> [12.12.2012].
- ²⁷ Gesundheit Österreich GmbH. <http://www.fgoe.org/health-promotion/infos> [12.12.2012].
- ²⁸ Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.ahrq.gov/> [12.12.2012].
- ²⁹ VA Technology Assessment Program. <http://www.va.gov/vatap> [12.12.2012].
- ³⁰ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1026 [12.12.2012].
- ³¹ National Horizon Scanning Centre <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/> [12.12.2012].
- ³² NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment. <http://www.hta.ac.uk/> [12.12.2012].
- ³³ Quality Improvement Scotland. <http://www.healthcareimprovementscotland.org/home.aspx> [12.12.2012].
- ³⁴ Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [12.12.2012].
- ³⁵ Health Information and Quality Authority. <http://www.hiqa.ie/> [12.12.2012].
- ³⁶ Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [12.12.2012].
- ³⁷ Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. <http://cedit.aphp.fr/> [12.12.2012].
- ³⁸ Swedish Council on Health Technology Assessment. <http://www.sbu.se/sv/> [12.12.2012].
- ³⁹ Belgian Federal Health Care Knowledge Centre. http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5211 [12.12.2012].
- ⁴⁰ Finnish Office for Health Technology Assessment. <http://finohta.stakes.fi/FI/index.htm> [12.12.2012].
- ⁴¹ State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania. <http://www.vaspvt.gov.lt/en> [12.12.2012].
- ⁴² Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. <http://www.bag.admin.ch/aktuell/> [12.12.2012].
- ⁴³ Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. <http://www.kunnskapssenteret.no/Home> [12.12.2012].

- ⁴⁴ College voor Zorgverzekeringen. <http://www.cvz.nl/> [12.12.2012].
- ⁴⁵ Gezondheidsraad. <http://www.gezondheidsraad.nl/> [12.12.2012].
- ⁴⁶ The Medical and Health Research Council of The Netherlands. <http://www.zonmw.nl/en/> [12.12.2012].
- ⁴⁷ HTA & Health Services Research. <http://www.mtv.rm.dk> [12.12.2012].
- ⁴⁸ Danish Centre for Health Technology Assessment. <http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx> [12.12.2012].
- ⁴⁹ Danish Institute for Health Services Research. <http://dsi.dk/> [12.12.2012].
- ⁵⁰ Basque Office for Health Technology Assessment. <http://www.osanet.euskadi.net/osteba/es> [12.12.2012].
- ⁵¹ Galician Agency for Health Technology Assessment. http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538 [12.12.2012].
- ⁵² Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. <http://www.madrid.org/lainentralgo> [12.12.2012].
- ⁵³ Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality. <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/Du8/index.html> [12.12.2012].
- ⁵⁴ Andalusian Agency for Health Technology Assessment. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/> [12.12.2012].
- ⁵⁵ Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-evaluacion-fomento-investigacion/fd-centros-unidades/agencia-evaluacion-tecnologias-sanitarias.shtml> [12.12.2012].
- ⁵⁶ The Agency for Regional Healthcare. <http://www.agenas.it/> [12.12.2012].
- ⁵⁷ HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital. <http://www.policlinicogemelli.it/area/?s=206> [12.12.2012].
- ⁵⁸ L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. <http://www.inesss.qc.ca/> [12.12.2012].
- ⁵⁹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca> [12.12.2012].
- ⁶⁰ Medical Advisory Secretariat. <http://www.hqontario.ca/en/mas/mas.html> [12.12.2012].
- ⁶¹ Institute of Health Economics. <http://www.ihe.ca> [12.12.2012].
- ⁶² Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/> [12.12.2012].
- ⁶³ Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy. <http://www.iecs.org.ar> [12.12.2012].
- ⁶⁴ Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile. http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_nuevo_home/nuevo_home.html [12.12.2012].
- ⁶⁵ Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical. <http://www.surgeons.org/asernip-s> [12.12.2012].
- ⁶⁶ Adelaide Health Technology Assessment. <http://www.adelaide.edu.au/ahta> [12.12.2012].
- ⁶⁷ Medical Services Advisory Committee. <http://www.msac.gov.au> [12.12.2012].
- ⁶⁸ Health Services Assessment Collaboration. <http://www.healthsac.net> [12.12.2012].
- ⁶⁹ Center for Drug Evaluation. <http://www.cde.org.tw> [12.12.2012].
- ⁷⁰ Health Intervention and Technology Assessment Program. <http://www.hitap.net> [12.12.2012].



⁷¹ Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia.

<http://www.mhtc.org.my/en/index.aspx> [12.12.2012].

⁷² Israel Center for Technology Assessment in Health Care.

<http://www.health.gov.il/Pages/HomePage.aspx> [12.12.2012].

⁷³ Azarga: Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000960/WC500029827.pdf [12.12.2012]

⁷⁴ Cosopt®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Cosopt.pdf> [12.12.2012].

⁷⁵ Azopt®: Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000267/WC500030367.pdf [12.12.2012].

⁷⁶ <http://www.aotm.gov.pl/> [12.12.2012].

⁷⁷ Medycyna Praktyczna. Indeks Leków. <http://indeks.mp.pl/> [12.12.2012].

⁷⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. [stan na 12.12.2012].