

Czy tolerancja w farmakoterapii jaskry jest przeceniana a skuteczność leku niedoceniana?

Is tolerance in glaucoma therapy overestimated and drug effectiveness underestimated?



Marta Misiuk-Hojło, Martyna Tomczyk-Socha

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. n. med. Anna Turno-Kręcicka, prof. UMW

STRESZCZENIE

Farmakoterapia jaskry to przewlekły proces, w którym dolegliwości subiektywne (nietolerancja leczenia) są przez pacjentów zgłaszane coraz częściej. To sprawia, że decyzje terapeutyczne podejmowane przez lekarza faworyzują leki lepiej tolerowane, choć potencjalnie słabsze. Intensyfikacja leczenia przeciwjaskrowego jest konieczna w przypadku nieosiągnięcia docelowego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Sposobami na jego obniżenie są: dodanie nowego leku, zmiana na preparat złożony lub zmiana preparatu na skuteczniejszy w danej grupie leków. Ostatni sposób ma szczególne znaczenie w przypadku analogów prostaglandyn zawierających cztery substancje czynne. Analizy porównawcze konsekwentnie opisują, że bimatoprost ma statystycznie istotną, choć stosunkowo niewielką przewagę w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nad latanoprostem.

Słowa kluczowe: farmakoterapia jaskry, tolerancja, skuteczność terapii

ABSTRACT

Glaucoma pharmacotherapy is a long-term process in which subjective symptoms (related to medication intolerance) are being reported by patients with increasing frequency. As a result, therapeutic decisions made by clinicians may favor better-tolerated agents, even if they are potentially less effective. Intensification of glaucoma therapy is required when the target intraocular pressure is not achieved. This can be accomplished by adding another medication, switching to a fixed-combination preparation, or replacing the current drug with a more effective agent within the same class. The last approach is particularly relevant for prostaglandin analogues – a group that includes four active substances. Comparative analyses consistently show that bimatoprost provides a statistically significant, though relatively modest, additional intraocular pressure reduction compared with latanoprost.

Key words: glaucoma therapy, treatment tolerance, treatment efficacy

NAJWAŻNIEJSZE

Optymalna farmakoterapia jaskry polega na znalezieniu indywidualnego kompromisu: maksymalnej skuteczności przy braku działań niepożądanych lub akceptowalnym ich poziomie.

HIGHLIGHTS

Optimal pharmacotherapy for glaucoma involves finding an individual compromise: maximum effectiveness with no or acceptable side effects.

WPROWADZENIE

Farmakoterapia jaskry to przewlekły proces, w którym obecnie najważniejsze jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (CWG) do wartości docelowej u danego pacjenta. Przez cztery dekady w tym zakresie dokonał się znaczący postęp terapeutyczny. Leczenie jaskry ewoluowało od niewielu, źle tolerowanych metod do zaawansowanych, ukierunkowanych na pacjenta rozwiązań, które zapewniają skuteczność, komfort stosowania i jakość życia.

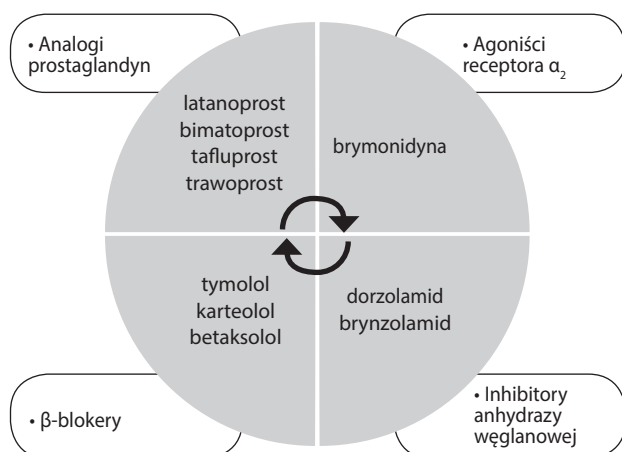
Dyskusja o tolerancji i skuteczności terapii przeciwjaskrowej to bardzo aktualny i wywołujący wiele wątpliwości temat. Dysonans między tolerancją (czyli akceptowalnością i bezpieczeństwem leczenia dla pacjenta) a skutecznością (czyli odpowiednim obniżaniem CWG i hamowaniem progresji neuropatii jaskrowej) zostanie szczegółowo opisany poniżej.

TOLERANCJA A SKUTECZNOŚĆ

Substancje używane obecnie w farmakoterapii jaskry przedstawiono na rycinie 1. Możliwość zastosowania tak wielu różnych leków z tylu grup wywołuje pytanie o to, jak wybrać najlepsze leczenie dla pacjenta. Wówczas pojawia się też dylemat dotyczący tolerancji leczenia i jego skuteczności.

RYCINA 1

Grupy leków i preparaty stosowane w farmakoterapii jaskry w Polsce.



Tolerancja bywa przeceniana, ponieważ w codziennej praktyce lekarze muszą uwzględnić fakt, że pacjenci stosują krople do oczu przez wiele lat, a dolegliwości subiektywne (pieczenie, zaczerwienienie, suchość oka) są przez nich zgłaszane często i chętnie. Dodatkowo brak skuteczności nie jest tak ważny dla chorego jak tolerancja leczenia. To sprawia, że lekarze przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych faworyzują preparaty lepiej tolerowane, choć po-

tencjalnie słabsze i o mniejszej skuteczności neuroprotekcijnej.

Jednakże w jaskrze progresja choroby jest zwykle powolna i bezobjawowa, więc ani pacjent, ani lekarz nie odczuwają natychmiast skutków niewystarczającego obniżenia CWG. Bywa, że w praktyce stosuje się łagodniejsze leczenie, utrzymujące CWG na akceptowalnym poziomie, ale niekoniecznie na takim, który w danym przypadku realnie zatrzyma progresję. To wszystko powoduje, że skuteczność leczenia przeciwjaskrowego bywa niedoceniana.

INTENSYFIKACJA LECZENIA PRZECIWIJASKROWEGO

Przy braku osiągnięcia docelowego CWG lub w sytuacji wystąpienia progresji jaskry wskazana jest intensyfikacja leczenia obniżającego CWG. Niższe wartości CWG można osiągnąć za pomocą:

- dodania nowego leku do stosowanej przez pacjenta terapii
- zmiany na preparat złożony zawierający dwie substancje czynne
- zmiany preparatu na skuteczniejszy w danej grupie leków.

(Ma to znaczenie szczególnie w przypadku analogów prostaglandyn zawierających w grupie cztery substancje czynne.)

SKUTECZNOŚĆ ANALOGÓW PROSTAGLANDYN

Spośród substancji należących do analogów prostaglandyn wyróżniamy: latanoprost, bimatoprost, trawoprost i tafluprost. Średnia redukcja CWG w efekcie terapii nimi wynosi ok. 25–33%. Analizy porównawcze i przeglądy systematyczne konsekwentnie wskazują, że bimatoprost ma statystycznie istotną, choć stosunkowo niewielką przewagę w obniżaniu CWG nad latanoprostem.

W literaturze znajdujemy wiele prac potwierdzających tę tezę. W 2004 r. Simmons i wsp. porównali pod względem skuteczności i bezpieczeństwa bimatoprost z latanoprostem w obniżaniu CWG u pacjentów z jaskrą i nadciśnieniem ocznym [1]. Do analizy włączyli oni cztery randomizowane badania kliniczne. Autorzy stwierdzili, że bimatoprost powodował większe średnie obniżenie CWG oraz większy średni wzrost odsetka pacjentów osiągających docelowe CWG. Różnica w średnim ciśnieniu wahała się od 0 do 1,5 mmHg [1]. W 92% pomiarów średnie CWG było niższe u pacjentów otrzymujących bimatoprost niż u pacjentów otrzymujących latanoprost. W pozostałych 8% przypadków CWG było takie samo.

Holmstrom i wsp. przygotowali metaanalizę, której celem była ocena różnych wskaźników skuteczności leków obniżających CWG z grupy analogów prostaglandyn [2]. Uwzględnili w niej 9295 pacjentów z 42 badań. Przeana-

lizowali parametry skuteczności, w tym średnią redukcję CWG i odsetek pacjentów osiągających różne poziomy CWG. Wyniki pokazały, że latanoprost wywoływał średnią redukcję CWG o 26,7%, podczas gdy bimatoprost obniżył CWG o 30,3%.

W najnowszej metaanalizie (z sierpnia 2025 r.) również porównano skuteczność analogów prostaglandyn (latanoprost vs bimatoprost vs trawoprost vs tafluprost) [3]. Włączono do niej 25 badań opublikowanych w latach 2001–2024, w których uczestniczyło 4045 uczestników. We wszystkich badaniach porównywano monoterapię danym lekiem. Bimatoprost skuteczniej redukował CWG niż latanoprost. Znacznie lepiej także obniżał CWG niż trawoprost. Inne porównania poszczególnych prostaglandyn nie wykazały statystycznie istotnych różnic w skuteczności obniżania CWG.

Kammer i wsp. zbadali, jak zmiana analogu prostaglandyn (bimatoprost zamiast latanoprostu) wpłynie na wartości CWG [4]. Autorzy wykazali, że średnie CWG było istotnie niższe w przypadku bimatoprostu niż latanoprostu w 1. miesiącu ($p = 0,009$) i po 3 miesiącach ($p = 0,024$) [5]. Dodatkowa średnia redukcja CWG (w porównaniu z wartością wyjściową podczas leczenia latanoprestem) wyniosła 2,1 mmHg (11,0%).

Ponieważ wykazano, że zmiana CWG o 1 mmHg zmniejsza ryzyko progresji u pacjentów z jaskrą o 10% (według badania *Early Manifest Glaucoma Trial*) [5, 6], to większa skuteczność bimatoprostu w obniżaniu CWG może mieć znaczenie kliniczne.

TOLERANCJA LECZENIA

Przytoczone metaanalizy pokazały, że wszystkie leki były dość dobrze tolerowane [1], ale zarówno bimatoprost, jak i trawoprost powodowały wyższe ryzyko przekrwienia niż latanoprost [1, 3]. U 3,1% pacjentów leczonych bimatoprestem i 1,5% pacjentów leczonych trawoprestem zgłaszano przekrwienie jako zdarzenie niepożądane związane z leczeniem [4]. U reszty pacjentów leczenie było dobrze tolerowane.

Dodatkowo należy podkreślić, że termin tolerancja w farmakoterapii ma kilka znaczeń. Tolerancja kliniczna odnosi się do tego, jak dobrze pacjent akceptuje leczenie – oznacza brak istotnych, uciążliwych działań niepożądanych, które mogłyby skłaniać chorego do przerwania terapii lub ogra-

niczać jej efektywność w praktyce. Z kolei tolerancja farmakodynamiczna, określana także jako tachyfilaksja, dotyczy stopniowego osłabienia działania leku w miarę jego długotrwałego stosowania.

Zjawisko tachyfilaksji opisane jest głównie w przypadku β -blokerów i α_2 -agonistów. Jako mechanizmy jej powstawania wymienia się m.in. regulację i desensytyzację receptorów α_2 i β oraz kompensacyjne procesy zachodzące w oku. Tachyfilaksja rzadko dotyczy analogów prostaglandyn. W przypadku stosowania tej grupy efekt hipotensyjny zwykle utrzymuje się przez wiele lat stosowania. W tabeli 1 podsumowano dane dotyczące tolerancji klinicznej i tolerancji farmakodynamicznej grup leków stosowanych w terapii jaskry.

TABELA 1

Częstość występowania tolerancji farmakodynamicznej oraz tolerancji klinicznej poszczególnych grup leków wykorzystywanych w terapii jaskry.

Grupa leków	Tolerancja farmakodynamiczna	Tolerancja kliniczna
Analogi prostaglandyn	Rzadko – efekt utrzymuje się stabilnie latami	Dobra; najczęściej przekrwienie, zmiany kosmetyczne (hiperpigmentacja, rzęsy)
β -bloker	Tak – zjawisko tachyfilaksji u części pacjentów	Dobra, ograniczona u pacjentów z astmą/POChP, chorobami serca; możliwa bradykardia, hipotencja
α_2 -agoniści	Tak – osłabienie efektu po miesiącach stosowania	Częste odczyny spojówkowe/powiekowe; senność, suchość w ustach → częste odstawienia
Inhibitory anhidrazy węglanowej	Raczej stabilna skuteczność	Pieczenie, dysgeusia (gorzki smak)

PODSUMOWANIE

Oba aspekty – tolerancja i skuteczność – są bardzo ważne w leczeniu jaskry. Jednak zbyt duże skupienie się na tolerancji może prowadzić do niedostatecznego leczenia jaskry. Optymalna farmakoterapia jaskry polega na znalezieniu indywidualnego kompromisu: maksymalnej skuteczności przy braku działań niepożądanych lub akceptowalnym ich poziomie, a także na uwzględnieniu takich czynników jak wiek, rokowanie, ryzyko progresji i współistniejące choroby.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Katedra i Klinika Okulistyki,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213

ORCID

Marta Misiuk-Hojło – ID – <http://orcid.org/0000-0002-4020-3203>

Martyna Tomczyk-Socha – ID – <http://orcid.org/0000-0002-1472-4996>

Piśmiennictwo

1. Simmons ST, Dirks MS, Noecker RJ. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension: results from parallel-group comparison trials. *Adv Ther.* 2004; 21(4): 247-62.
2. Holmstrom S, Buchholz P, Walt J et al. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(11): 1875-83.
3. Peng J, Huang W, Duan J. Efficacy and safety of prostaglandin drugs for elevated intraocular pressure: a Bayesian network meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2025; 12: 1642986.
4. Kammer JA, Katzman B, Ackerman SL et al. Efficacy and tolerability of bimatoprost versus travoprost in patients previously on latanoprost: a 3-month, randomised, masked-evaluator, multicentre study. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94(1): 74-9.
5. Leske MC, Heijl A, Hyman L et al. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004; 15(2): 102-6.
6. Leske MC, Heijl A, Hyman L et al. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology.* 1999; 106(11): 2144-53.

Wkład autorów:

Wszyscy autorzy mieli równy wkład w powstanie artykułu.

Konflikt interesów:

Brak.

Finansowanie:

Brak.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

All authors have equal contribution to the paper.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.