

Lyfjameðferð gláku og hugsanlegar milliverkanir við meðferð annarra sjúkdóma

Valgerður Dóra Traustadóttir¹ læknir

Elín Björk Tryggvadóttir² læknir

Ólöf Birna Ólafsdóttir^{1,3} lífeðlisfræðingur

Aðalsteinn Guðmundsson^{3,4} læknir

María Soffía Gottfreðsdóttir^{1,3} læknir

¹Augneild Landspítala, ²Háskólasjúkrahúsið í Malmö/Lundi, ³Háskóla Íslands
⁴öldrunarlæknigadeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Valgerður Dóra Traustadóttir, valadorat@gmail.com

Inngangur

Gláka er alvarlegur augnsjúkdómur sem getur leitt til blindu. Í byrjun síðustu aldar var blindutíðni á Íslandi vegna gláku með því hæsta sem gerðist í Evrópu og var gláka talin orsök blindu í allt að 80% tilfella.¹ Miklar framfarir hafa átt sér stað í greiningu og meðferð sjúklinga með gláku á síðustu áratugum. Tíðni blindu vegna gláku hefur lækkað mikið og er nú orsök 5-8% blindu á Íslandi.² Þetta má skýra með bættu aðgengi að augnlæknum, betri greiningartækni, nýjungum í lyfja- og lasermeðferð ásamt gláku-skurðaðgerðum. Tíðni gláku fer hækkandi með aldri og árið 2003 var algengi gláku á Íslandi 5,4% hjá aldurshópnum 65-74 ára samkvæmt Reykjavíkur-augnrannsókninni.³

Gláku er hægt að skipta í tvo flokka eftir meingerð sjúkdómsins. Annars vegar er þrönghornsgláka (*narrow angle glaucoma*) þar sem frárennsli vökva úr forhólfi í gegnum síuvef (*trabecular meshwork*) er hamlað vegna fyrirstöðu frá lithimnu.⁴ Hins vegar er gleiðhornsgláka (*primary open angle glaucoma*) sem er mun algengara form gláku á Íslandi.³ Þar er augnþrýstingur hár þrátt fyrir að rennsli vökva að síuvef sé greitt. Hár augnþrýstingur er talinn eiga þátt í hrörnun á taugavef í afturhluta augans en það lýsir sér með skerðingu á sjónsviði.⁴

Langvinn gleiðhornsgláka er að miklu leyti sjúkdómur eldra fólks og meðferð glákusjúklinga getur því oft verið flókin þar sem sjúklingarnir nota mörg lyf, bæði augnlyf og lyf við öðrum sjúkdómum. Augnlæknar eru því ekki einungis ábyrgir fyrir því að meðhöndla augnsjúkdóminn, lækka augnþrýsting og koma í veg fyrir blindu, heldur verða þeir einnig að taka tillit til hugsanlegra áhrifa lyfja til inntöku á glákusjúkdóminn. Einnig er mikilvægt að læknar séu meðvitaðir um hugsanlegar milliverkanir augnþrýstingslækkandi meðferðar á aðra sjúkdóma.

Tilgangur þessarar rannsóknar var að skoða heildarlyfjameðferð íslenskra glákusjúklinga sem eru með sjúkdóm á alvarlegu

ÁGRIP

Inngangur

Gláka er alvarlegur augnsjúkdómur og var algengasti blinduvaldur á Íslandi fram á miðja síðustu öld. Þar sem tíðni gláku hækkar með aldri eru sjúklingar með gláku oft einnig með aðra sjúkdóma og á margs konar lyfjum. Mikilvægt er að hafa gláku í huga þegar lyfjameðferð þessara sjúklinga er ákveðin þar sem augndropameðferð og lyf til inntöku geta haft milliverkanir og aukaverkanir sem skipta sköpum fyrir öryggi og líðan. Markmið rannsóknarinnar var að kanna lyfjameðferð sjúklinga með langt gengna gláku.

Aðferðir

Fram fór afturskyggn rannsókn þar sem skoðuð voru gögn 100 einstaklinga sem gengust undir fyrstu hjáveituaðgerð við gláku á Landspítala árin 2013-2017. Skráð voru lyf til inntöku á 6 mánaða tímabili fyrir og eftir aðgerð, glákumeðferð fyrir aðgerð, helstu sjúkdómsgreiningar ásamt aldri og kyni.

Niðurstöður

Meðalaldur við aðgerð var 75 ár og voru 53 konur í hópnum. Af 100 sjúklingum voru 87 á lyfjum við öðrum sjúkdómum og meðalfjöldi lyfja til inntöku var 5,3 lyf á mann. Meðalfjöldi augnþrýstingslækkandi lyfja var 3,0 á mann. Prostaglandín-hliðstæður voru algengasta augnþrýstingslækkandi lyfið. Algengasti lyfjaflokkurinn vegna annarra sjúkdóma var blóðþrýstingslækkandi lyf sem 57 sjúklingar tóku að staðaldri, þar af voru 30 sjúklingar á beta-blokkum. Zópíklón var algengasta einstaka lyfið, 29 sjúklingar tóku það.

Ályktun

Sjúklingar með gláku taka ýmis lyf vegna annarra sjúkdóma sem geta haft áhrif á glákuna og milliverkanir við glákulyf. Þegar lyfjameðferð er ákveðin fyrir einstakling með gláku þarf að hafa í huga hugsanlegar milliverkanir annarra lyfja við gláku og hins vegar milliverkanir gláku-lyfja við aðra sjúkdóma.

<https://doi.org/10.17992/ibl.2019.04.225>

stigi og þarfnast hjáveituaðgerðar (*trabeculectomy*), einnig að setja meðferð glákusjúklinga í samhengi við aukaverkanir glákulyfja og hugsanlegar milliverkanir lyfja til inntöku við glákusjúkdóminn.

Aðferðir

Leyfi voru fengin fyrir rannsókninni hjá siðanefnd heilbrigðisvísinda á Landspítala og framkvæmdastjóra lækninga.

Rannsóknin var afturskyggn. Sjúklingar voru fundnir með leit að ICD-10 númeri hjáveituaðgerða í augum (CHSD15) í gagnagrunni Landspítala. Leitað var aftur í tímamótum að samtals 100 einstaklingum sem gengust undir hjáveituaðgerð við gleiðhornsgláku.

Tafla I. Fjöldi einstaklinga á tiltekinni augnþrýstingslækkandi meðferð.

Augnþrýstingslækkandi meðferð	Fjöldi
Prostaglandín-hliðstæður	92
Beta-blokkar	80
Karbóanhýdrasa-hemlar	71
Adrenvirk lyf	40
Karbóanhýdrasa-hemlar um munn	11
Pilókarþín	10

gláku á Landspítala, þannig náði rannsóknartímabilið frá hluta árs 2017 til hluta árs 2013. Útilokaðir voru þeir sem höfðu áður gengist undir skurðaðgerð við gláku. Hver einstaklingur kom aðeins einu sinni fyrir í rannsókninni þó svo að aðgerð hafi verið framkvæmd á báðum augum. Athuguð voru gögn í sjúkraskrá einstaklinga í Sögukerfinu og í sjúkraskrá augnlækna. Einnig var stuðst við lyfjagagnagrunn landlæknis við öflun upplýsinga. Skráðar voru sjúkdómsgreiningar einstaklinga ásamt aldri og kyni. Skráð voru öll lyf til inntöku á 6 mánaða tímabili, bæði fyrir og eftir aðgerð. Lausasölulyf voru ekki talin með nema þeirra væri sérstaklega getið í sjúkraskrá eða lyfseðill leystur út í lyfjagagnagrunni landlæknis. Lyf til innöndunar, útvortis notkunar og lyf til innspýtingar voru ekki talin með í rannsókninni. Vítamín og bætiefni voru ekki tekin með. Skráð var augnþrýstingslækkandi meðferð fyrir aðgerð, en þær upplýsingar voru aðgengilegar í sjúkraskrá augnlækna um allt rannsóknarþýðið. Stuðst var við ATC-flokkun við skráningu á lyfjum.

Niðurstöður

Rannsóknin náði til 100 einstaklinga. Konur voru 53 og karlar 47. Aldur sjúklinga var 45 til 94 ára og var meðalaldur þeirra 75 ± 11 ár, miðgildi aldurs var 78 ár. Meðalfjöldi lyfja, annarra en gláku-lyfja var 5,3 lyf á þeim tíma sem aðgerðin fór fram. Prettán einstaklingar tóku engin lyf önnur en glákulyf, en hjá þeim 87 einstaklingum sem tóku lyf, var lyfjanotkun 6,1 lyf að meðaltali, allt frá einu lyfi upp í 18 lyf.

Glákulyf

Meðalfjöldi augnþrýstingslækkandi lyfja var 3,0 lyf á hvern sjúkling. Prostaglandín-hliðstæður voru algengasta augnþrýstingslækkandi lyfið, notað af 92 sjúklingum. Næstalgengastir voru beta-blokkar hjá 80 sjúklingum, þar næst karbóanhýdrasa-hemlar í dropaformi sem 71 sjúklingur notaði. Yfirlit yfir augnþrýstingslækkandi meðferð rannsóknarþýðisins er í töflu I.

Sjúkdómsgreiningar og lyf til inntöku

Algengasti lyfjaflokkurinn var blóðþrýstingslækkandi lyf sem 57 sjúklingar notuðu. Næstalgengasti lyfjaflokkurinn voru svefnlyf og kvíðastillandi lyf sem 40 sjúklingar notuðu. Á þvagræsilyfjum voru 36 og 32 á blóðþynnandi meðferð. Í töflu II má sjá 15 algengustu lyfjaflokkana sem hópurinn notaði. Algengasta einstaka lyfið

Tafla II. Fjöldi einstaklinga á tiltekinni meðferð.

Lyfjaflokkur	Fjöldi
Blóðþrýstingslækkandi lyf	57
Svefn- og kvíðastillandi lyf	40
Þvagræsilyf	36
Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna	32
Prótónpumpuhemlar	31
Önnur verkjalyf og hitalækkandi lyf (parasetamól)	30
Blóðfitulækkandi lyf	29
Kódeín og sterk verkjalyf	24
Punglyndislyf	22
Bólguþjófandi lyf og gigtarlyf	17
Kynhormónar	13
Skjaldkirtilshormónar	12
Astmalyf	11
Sykursterar	11
Þvagræralyf (sildenafil)	8

var svefnlyfið zópíklón sem var notað af 29 sjúklingum. Í töflu III má sjá undirflokk fjögurra algengustu lyfjaflokkanna.

Meðalfjöldi sjúkdómsgreininga sem þörfuðust lyfjameðferðar var 2,8 greiningar á hvern einstakling og má sjá yfirlit yfir helstu greiningar í töflu IV. Hafa verður í huga að upplýsingar um sjúkdómsgreiningar voru ekki alltaf aðgengilegar og því eru þær niðurstöður aðeins til viðmiðunar.

Umræða

Lyfjanotkun og augndropameðferð

Til samanburðar við rannsókn Maríu Gottfredsdóttur og féлага,⁵ sem var framkvæmd í Bandaríkjunum, er lyfjanotkun íslenska þýðisins mun meiri en þess bandaríska. Þar var notkunin aðeins 3,5 samanborið við 5,3 lyf að meðaltali hér á landi. Hins vegar verður að hafa í huga að meðalaldur þýðisins í þessari rannsókn er um það bil 10 árum hærri og er með svo langt gengna gláku að skurðaðgerðar er þörf. Einnig er samsetning hópsins önnur og einsleitari á Íslandi. Frá þeim tíma sem María Gottfredsdóttir gerði sína rannsókn 1997 hefur orðið mikil aukning á fjöllyfjameðferð um allan heim.⁶

Í grein í *Lækna blaðinu* frá 2013 er lyfjanotkun einstaklinga á hjúkrunarheimilum á Íslandi skoðuð árin 2002-2004 og er meðalfjöldi lyfja 10 á hvern einstakling.⁷ Hins vegar er meðalaldurinn í þeirri rannsókn 8 árum hærri en í okkar þýði en 13% voru á glákumeðferð. Þó verður að setja þann fyrirvara við niðurstöður að lausasölulyf, innöndunarlyf og lyf til innspýtingar voru ekki talin með í rannsókninni og er meðalfjöldi lyfja líklega vanáætlaður af þessum sökum.

Erfitt getur verið fyrir eldra fólk að halda utan um augndropameðferð og sérstaklega þegar það notar einnig fjölda annarra

Tafla III. Undirflokkar algengustu lyfja.

Blóðþrýstingslyf	Fjöldi
Beta-blokkar	30
Angiótensín II-viðtakahemlar (ARB)	27
Ca ⁺⁺ gangalokar	20
Díhýdrópyridín	19
Ekki-díhýdrópyridín	1
Angiótensín-breytihvatahemlar (ACE)	9
Þvagæsilýf	Fjöldi
Þíazíð	23
Fúrosemið	13
Amilorid	9
Spírónalaktón	2
Blóðþynning	Fjöldi
Asetýlsalisýlsýra	20
Warfarín	9
Klópidrógel	3
Xa-hemill	3
Enoxaparín	1
Svefn- og kvíðastillandi lyf	Fjöldi
Zópíklón	29
Oxasepam	10
Alprazolam	4
Zolpidemtartrat	3
Flunitrazepam	1
Brómazepam	1
Díazepam	1

lyfja. Meðferðarheldni ræðst af mörgum þáttum, svo sem fjölda lyfja, aukaverkunum og kostnaði, en einnig af því að gláka getur verið einkennalaus.^{8,9} Hafa verður í huga að fjöllyfjameðferð, sjúkdómsbyrði einstaklings og færniskerðing getur gert sjúklingum erfitt fyrir að koma dropanum í augað, sérstaklega þar sem margir hverjir hafa misst sjónina til að leysa það verkefni af hendi með góðum árangri.^{8,9} Mikilvægt er að ræða þessi atriði við einstaklinga sem nota augndropa að staðaldri og meta hvort þörf sé á ráðgjöf og aðstoð.

Mikilvægt er að heilbrigðisstarfsfólk hafi í huga að augndropar eru lyf sem geta haft margvíslegar líkamlegar aukaverkanir þrátt fyrir að lyfin séu aðeins gefin staðbundið í augu. Lyf í augndropaformi frásogast í tárú, slímhúð í tárögöngum og nefi og ná þannig dreifingu í blóði og geta aukaverkanir verið svipaðar eins og lyfið sé gefið um munn.¹⁰ Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum framleiðanda þegar sjúklingum er kennt að nota augndropa til þess að minnka frásog lyfsins og dreifingu þess í blóðrás. Rannsóknir hafa sýnt að með því að þrýsta fingri hjá nefrót til þess að loka tárangangi og hafa augun lokuð í nokkrar mínútur eftir að augndropi er gefinn, fæst hámarksvirkni lyfs í auga og frásog minnkar.^{11,12} Sannreynt hefur verið að styrkur lyfs í blóði getur minnkað um 40-60% ef lokað er fyrir tárangöng með þessum hætti

Tafla IV. Helstu sjúkdómsgreiningar þýðisins.

Sjúkdómur	Fjöldi
Hár blóðþrýstingur	62
Háar blóðfitur	31
Maga- og bakflæðissjúkdómur	28
Kransæðasjúkdómur	22
Kvíði og þunglyndi	22
Gigt	21
Vanvirkur skjaldkirtill	12
Gáttatíf	11
Astmi og langvinn lungnateppa	11
Heilablóðfall	9
Blöðruhálskirtilsstækkun	8
Sykursýki	6

ásamt því að hafa augu lokuð.^{13,14} Í töflu V má sjá helstu aukaverkanir glákulyfja.

Áhrif meðferðar annarra sjúkdóma á gláku

Yfir helmingur sjúklinga í rannsókninni notaði blóðþrýstingslækkandi lyf. Þetta er í samræmi við aðrar rannsóknir sem hafa sýnt samband á milli hækkaðs blóðþrýstings og gláku.¹⁵ Talið er að blóðþrýstingslækkandi lyf geti minnkað blóðflæði til sjóntaugar (*reduced perfusion pressure*) og þannig ýtt undir skemmdir á sjóntaug þeirra sem eru með gláku.¹⁶ Það er því mikilvægt að fylgjast vel með sjón og einkennum glákusjúklinga þegar blóðþrýstingsmeðferð er hafin. Þessi lyf geta haft fjölþættar milliverkanir við glákulyf, sjá í töflu VI.

Fjölþætt lyf geta ýtt undir þrönghornsgláku.¹⁷ Þeirra á meðal eru andkólínvirk og adrenvirk lyf. Andkólínvirk lyfhrif eru þekkt aukaverkun margra lyfja og hjá öldruðum sem taka ýmis lyf getur samanlögð andkólínvirkni aukið þessa hættu enn frekar.¹⁸ Andkólínvirk lyf geta þannig valdið hækkuðum þrýstingi í auga með því að slaka á brárvöðva (*ciliary muscle*) þannig að lithimna og

Tafla V. Helstu aukaverkanir augnþrýstingslækkandi meðferðar.

Augnþrýstingslækkandi meðferð	Helstu aukaverkanir
Prostaglandín-hliðstæður	Roði í tárú (conjunctivu), litabreyting á lithimnu (iris), óvöxtur á augnhárum ²⁰
Beta-blokkar	Lágþrýstingur, hægur hjartsláttur, þrenging í berkju, versnun á astma ⁴¹
Karbóanhýdrasa-hemlar	Höfuðverkur, ógleði og beiskt bragð ⁴²
Adrenvirk lyf	Höfuðverkur, þreyta, þurrkur í munn og nefi ⁴³
Karbóanhýdrasa-hemlar um munn	Blóðsýring, náladofi, svimi, þreyta og vanlíðan, bragðtruflanir, beinmergsbæling, nýrnasteinar ⁴²
Pílókarþín	Höfuðverkur, svimi, ógleði, versnun á astma, þokusýn ³⁹

Tafla VI. Helstu milliverkanir augnþrýstingslækkandi meðferðar og lyfja til inntöku.

Lyfjaflokkur	Prostaglandín-hliðstæður	Beta-blokkar	Karbóanhýdrasa-hemlar - um munn	Adrenvirk lyf	Pílókarpín
Beta-blokkar	Ekki þekktar milliverkanir.	Aukin hæging á hjartslætti versnun astma og lungnateppu, blóðfituröskun, lækkað geðslag, getuleysi.	Erfiðleikar við svefn og lækkað geðslag.	Hæging hjartsláttar.	Getur aukið þrengingu í berkju hjá sjúklingum með astma. Aukin lækkun blóðþrýstings.
ACE-hemlar og ARB	Ekki þekktar milliverkanir.	Aukin hætta á lágum blóðþrýstingi.	Beinmergsbæling.	Blóðþrýstingslækkandi áhrif geta minnkað.	Bæði lyf geta valdið höfuðverk. Aukin æðavíkkandi áhrif og lækkun blóðþrýstings.
Ca++ gangalokar	Ekki þekktar milliverkanir.	Bæði lyfin hafa bælandi áhrif á hjarta, hægur hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur.	Aukin hætta á dofatilfinningu og vanlíðan.	Aukin hætta á ógleði, uppköstum og kviðarholsþægindum.	Bæði lyf geta valdið höfuðverk, ógleði og aukið æðavíkkandi áhrif.
Þvagræsilyf - þíasíð	Ekki þekktar milliverkanir.	Aukin hætta á lágum blóðþrýstingi. Hækkun á blóðfitum og blóðsykrí.	Aukin hætta á lágu kalíumgildi í blóði, aukin þvagsýra í blóði og beinmergsbæling.	Hjartsláttartruflanir. Bæði lyf geta valdið höfuðverk.	Bæði lyf geta valdið höfuðverk.
Asetýlsalisýlsýra	Ekki þekktar milliverkanir.	Getur komið í veg fyrir augnþrýstingslækkandi áhrif.	Gæti aukið metabolíska súrnun og lækkað kalíumgildi í blóði. Hætta á miðtaugakerfiseitrun vegna hækkunar á klór í blóði.	Getur minnkað augnþrýstingslækkandi virkni.	Bæði lyf geta valdið ógleði ef notuð í stórum skömmtum.
Verkjalýf - NSAID	Notkun NSAIDs gæti minnkað augnþrýstingulækkandi virkni.	Getur hamlað augnþrýstingslækkandi virkni.	Geta minnkað áhrif karbóanhýdrasa-hemla. Bæði lyf geta valdið beinmergsbælingu.	Geta hækkað blóðþrýsting. NSAIDs geta minnkað augnþrýstingslækkandi virkni.	Bæði lyf geta valdið ógleði og uppköstum.
Punglyndislyf + MAO-blokkar	Ekki þekktar milliverkanir.	Sum SSRI-lyf geta aukið virkni beta-blokkara með hömlun á niðurbroti.	Ekki þekktar milliverkanir.	Getur valdið alvarlegum háþrýstingi ef tekið með MAO-blokkara.	Ekki þekktar milliverkanir.
Sykursýkislyf	Ekki þekktar milliverkanir.	Beta-blokkar geta falið einkenni lágs blóðsykurs.	Lágt kalíumgildi í blóði vegna karbóanhýdrasa-hemla getur raskað blóðsykurjafnvægi.	Áhrif insúlíns geta minnkað vegna alfa-agonista	Bæði lyf geta valdið ógleði og uppköstum
Skjaldkirtilhormón	Ekki þekktar milliverkanir.	Augnþrýstingslækkandi virkni getur minnkað þegar skjaldkirtilhormón í blóði er leiðrétt úr lágu í eðlilegt gildi.	Karbóanhýdrasahemlar geta haft áhrif á upptöku jóðs í skjaldkirtli.	Thyroxín getur aukið virkni alfa-agonista.	Bæði lyf geta valdið niðurgangi, vöðvaslappleika og skjálfta
Svefn og slævandi lyf	Ekki þekktar milliverkanir.	Dífenhýdrámín getur hindrað niðurbrot timolóls.	Ekki þekktar milliverkanir.	Aukin bæling miðtaugakerfis ef tekið með benzodíazepíni.	Ekki þekktar milliverkanir.
Hjartaglykósíð	Ekki þekktar milliverkanir.	Hægur hjartsláttur, aukin hætta á AV-leiðnitrulunum.	Sjúklingar með lágt kalíumgildi í blóði vegna karbóanhýdrasa-hemla eru í meiri hættu á að fá eitrunaráhrif frá hjartaglykósíðum.	Aukin æðaherpanði áhrif og hjartsláttartruflanir.	Bæði lyf geta valdið höfuðverk og ógleði. Hæging hjartsláttar í stórum skömmtum.
Prótónpumpuhemlar	Ekki þekktar milliverkanir við glákulyf.				
Blóðfitulækkandi lyf	Ekki þekktar milliverkanir við glákulyf. Hugsanleg jákvæð áhrif á augnþrýsting. Aukið rennsli augnvökva um síuferfi.				
Frábendingar augnyfja	Þrönghornsgláka, augnsýking og bólga.	Astmi, langvinn lungnateppa, hjartabilun með einkennum, sínus hægtaktur, 2° og 3° AV blokk.	Ofnæmi fyrir súlfalyfjum.	Alvarlegur hár blóðþrýstingur.	Slæmur astmi, bráð lithimnubólga.

augasteinn færast framur og hornið milli lithimnu og hornhimnu þrengist og vökvi kemst ekki að síukerfi augans.¹⁷

Sykursterar og sum krabbameinslyf eru talin geta valdið gleiðhornsgláku.¹⁹ Því er mikilvægt að fylgjast vel með augnþrýstingi hjá sjúklingum sem hafa áður greinst með gláku eða þar sem gláka er í ættinni ef þeir eru settir á sykurstera.

Milliverkanir

Prostaglandín-hliðstæður

Prostaglandín-hliðstæður voru mest notaða glákulyfið í rannsókninni, hjá 92 einstaklingum, enda er það öflugt lyf og þolist vel.²⁰ Lítið er um alvarlegar aukaverkanir og milliverkanir við lyf til inntöku.²¹ Hins vegar er þekkt að notkun prostaglandín-hliðstæðna í auga getur aukið hættu á bjúgmyndun í augnbotni, sér í lagi hjá þeim sem hafa farið í augasteinaskipti eða gengist undir aðrar augnaðgerðir.²²

Beta-blokkar í augndropaformi

Timolól er ósértækur beta-blokkur og öflugt glákulyf²³ en 80% rannsóknarþýðisins notaði þetta lyf. Beta-blokkar í augndropaformi geta valdið sömu aukaverkunum og beta-blokkar sem teknir eru um munn.^{24,25} Mælt er með að fara varlega við notkun þeirra hjá sjúklingum sem eru með astma, langvinna lungnateppu, leiðslu-truflanir í hjarta á borð við sjúkan sínushnútt, sínushægslátt, leiðslurof í gáttum ásamt einkennavaldandi hjartabilun.²³ Beta-blokkar geta einnig valdið röskun á blóðfitum og lækkað styrk HDL-kólesteróls í blóði²⁶ en 29 einstaklingar í sjúklingaþýðinu notuðu blóðfitulækkandi lyf. Einnig er þekkt að beta-blokkar í augndropaformi geta dulið einkenni blóðsykursfalls hjá sykursjúkum.²⁷ Athygli vekur að í okkar rannsókn voru aðeins fjórir sjúklinganna með sykursýki, samanborið við 17 sjúklinga í rannsókn Maríu Gottfreðsdóttur.⁵ Þetta má hugsanlega skýra með ólíkum lífsháttum í Bandaríkjunum miðað við á Íslandi og einnig þar sem hlutfall fólks af afrískum uppruna var um 20% í rannsókn Maríu Gottfreðsdóttur en sykursýki er algengari hjá þeim hópi.²⁸

Eins og fram kemur að ofan frásogast lyf í augndropum í gegnum slímhúð tárangangs og nef.¹¹ Þannig fer timolól fram hjá fyrsta stigs umbroti í lifur og dreifist um líkamann. Rannsókn Korte og féлага sýndi að styrkur timolóls í blóði eftir gjöf í augndropaformi er svipaður og ef lyfið væri gefið í æð.²⁹ Því meiri sem styrkur timolóls er í blóði því meiri eru altæk áhrif þess á líkamann³⁰ og um leið aukast líkur á aukaverkunum. Timolól er brotið niður af CYP2D6³¹ (Cytochrome P 450 2D6) og getur styrkur þess í blóði aukist marktækt ef lyfið er gefið þeim sem fyrir eru að taka CYP2D6-hemla á borð við þunglyndislyfið paroxetín³² og hjartsláttaróreglulyfið quinidín.³¹ Í rannsókninni voru 22 einstaklingar á þunglyndislyfjum en þekkt er að notkun SSRI-lyfja er algeng í þessum aldurshópi á Íslandi.³³

Ef timolól-augndropar eru notaðir samhliða kalsíumgangalokanum verapamíl getur komið fram alvarleg hæging á hjartslætti.³⁴

Í rannsókninni voru 20 sjúklingar á kalsíumgangalokum. Einnig geta komið fram samlegðaráhrif á lækkun blóðþrýstings og hjartsláttarhægingu ef timolól er notað samhliða öðrum beta-blokkum til inntöku.³⁵

Karbóanhýdrasa-hemlar

Karbóanhýdrasa-hemlar eru mikið notaðir meðal glákusjúklinga í augndropaformi en einnig töflum um munn. Helstu aukaverkanir og milliverkanir koma fram þegar lyfið er tekið um munn en styrkur lyfsins í blóði eftir augndropagjöf er hverfandi³⁶ og því litlar líkur á alvarlegum aukaverkunum.³⁷ Hins vegar getur asetásólamið um munn haft milliverkanir við fjölmörg lyf á borð við þvagræsilyf, asetýlsalisýlsýru, digoxín, sykursýkislyf, litíum og sýklósporín.⁸ Asetásólamið getur valdið metabólískri súrnun (*metabolic acidosis*) með auknum útskilnaði bikarbónats í þvagi og lækkuðu gildi kalíums og natríums í blóði, sérstaklega ef það er tekið samhliða þíasíð-þvagræsilyfjum, sem 23 sjúklingar í rannsókninni voru á. Einnig er aukin hættu á nýrnasteinum og beinmergsbælingu.³⁵ Asetýlsalisýlsýra minnkar próteinbindingu asetásólamiðs í blóðvökva og getur því valdið aukinni metabólískri súrnun og lækkað kalíumgildi í blóði enn frekar.³⁸ Í rannsókninni tóku að minnsta kosti 20 einstaklingar asetýlsalisýlsýru að staðaldri, en þessi tala gæti verið hærri þar sem lyfið er selt í lausasölu.

Adrenvirk lyf

Adrenvirk lyf í augndropaformi eru einnig algeng glákulyf en tæplega helmingur einstaklinga í rannsókninni notaði þessi lyf. Þekkt er að notkun adrenvirkra lyfja samhliða þríhringlaga þunglyndislyfjum eða mónóamíðoxídasa (MAO) hemlum getur hækkað blóðþrýsting verulega.^{8,35} Það er því ekki mælt með notkun þessara lyfja saman.

Pílokarpín

Pílokarpín er eitt elsta lyfið við gláku og hefur verið notað síðan á 18. öld. Það er mikilvæg viðbót við nútímameðferð og virkar þannig að sjáaldrið dregst saman og á vökvi greiðari leið að síukerfi augans.³⁹ Pílokarpín getur verið varhugavert fyrir sjúklinga sem hafa greinst með geðrof eða geðrofseinkenni.⁴⁰

Lokaorð

Glákusjúklingar eru viðkvæmur sjúklingahópur og eru oft með aðra langvinna sjúkdóma og taka fjölda annarra lyfja. Mikilvægt er að bæði læknar og annað heilbrigðisstarfsólk, sem hefur þennan hóp sjúklinga í sinni umsjá, hafi í huga að glákulyf í augndropaformi geta haft ýmsar aukaverkanir og milliverkandi áhrif á aðra sjúkdóma. Einnig er mikilvægt að leiðbeina sjúklingum um rétta meðferð við gjöf augndropa til að minnka upptöku lyfs í blóðrás.

Heimildir

- Bjornsson G. Prevalence and causes of blindness in Iceland, with special reference to glaucoma simplex. *Am J Ophthalmol* 1955; 39: 202-8.
- Gunnlaugsdóttir E, Arnarsson A, Jonasson F. Prevalence and causes of visual impairment and blindness in Icelanders aged 50 years and older: The Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:778-85.
- Jonasson F, Damji KF, Arnarsson A, Sverrisson T, Wang L, Sasaki H, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: The Reykjavik Eye Study. *Eye (London, England)* 2003; 17: 747-53.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014; 311: 1901-11.
- Gottfredsdóttir MS, Allingham RR, Shields MB. Physicians' guide to interactions between glaucoma and systemic medications. *J Glaucoma* 1997; 6: 377-83.
- Hovstadius B, Hovstadius K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10: 16.
- Hansdóttir H, Guðmannsson PG. Lyfjanotkun á hjúkrunarheimilum á Íslandi 2002-2004. *Lýsandi rannsókn. Læknablaðið* 2013; 99: 383-9.
- Broadway DC, Cate H. Pharmacotherapy and adherence issues in treating elderly patients with glaucoma. *Drugs Aging* 2015; 32: 569-81.
- Sleath B, Robin AL, Covert D, Byrd JE, Tudor G, Svarstad B. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmol* 2006; 113: 431-6.
- Novack GD, Robin AL. Ocular pharmacology. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 517-27.
- Flach AJ. The importance of eyelid closure and nasolacrimal occlusion following the ocular instillation of topical glaucoma medications, and the need for the universal inclusion of one of these techniques in all patient treatments and clinical studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 138-48.
- Fraunfelder FT. Extraocular fluid dynamics: how best to apply topical ocular medication. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976; 74: 457-87.
- Passo MS, Palmer EA, Van Buskirk EM. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmol* 1984; 91: 1361-3.
- Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS, Ziegler LP. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 551-3.
- Chung HJ, Hwang HB, Lee NY. The association between primary open-angle glaucoma and blood pressure: two aspects of hypertension and hypotension. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 827516.
- Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmol* 2000; 107: 1287-93.
- Razeghinejad MR, Pro MJ, Katz LJ. Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye (London, England)* 2011; 25: 971-80.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 168: 508-13.
- Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997; 350: 979-82.
- Alm A, Camras CB, Watson PG. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol* 1997; 41 Suppl 2: S105-10.
- DuBiner H, Cooke D, Dirks M, Stewart WC, VanDenburgh AM, Felix C. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol* 2001; 45 Suppl 4: S353-60.
- Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 34-40.
- Maenpaa J, Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1549-61.
- Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM, Arrowsmith JB, Kuritsky JN. Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978-1985. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 606-11.
- Van Buskirk EM. Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmol* 1980; 87: 447-50.
- Freedman SF, Freedman NJ, Shields MB, Lobaugh B, Samsa GP, Keates EU, et al. Effects of ocular carteolol and timolol on plasma high-density lipoprotein cholesterol level. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 600-11.
- Velde TM, Kaiser FE. Ophthalmic timolol treatment causing altered hypoglycemic response in a diabetic patient. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1627.
- Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Li Y, et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. *JAMA* 2014; 312: 1218-26.
- Korte JM, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 430-5.
- Nieminen T, Uusitalo H, Turjanmaa V, Bjarnhall G, Hedenstrom H, Maenpaa J, et al. Association between low plasma levels of ophthalmic timolol and haemodynamics in glaucoma patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 369-74.
- Edeki TI, He H, Wood AJ. Pharmacogenetic explanation for excessive beta-blockade following timolol eye drops. Potential for oral-ophthalmic drug interaction. *JAMA* 1995; 274: 1611-3.
- Maenpaa J, Volotinen-Maja M, Kautiainen H, Neuvonen M, Niemi M, Neuvonen PJ, et al. Paroxetine markedly increases plasma concentrations of ophthalmic timolol; CYP2D6 inhibitors may increase the risk of cardiovascular adverse effects of 0.5% timolol eye drops. *Drug Metabol Disp: Biol Fate Chemicals* 2014; 42: 2068-76.
- Samuelsson O, Zoega H, Guðmundsson A, Halldorsson M. Algengi geðlyfjanotkunar eldri Íslendinga utan stofnana. *Læknablaðið* 2009; 95: 11-7.
- Pringle SD, MacEwen CJ. Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *BMJ* 1987; 294: 155-6.
- Salim S, Shields MB. Glaucoma and systemic diseases. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 64-77.
- Maren TH, Conroy CW, Wynns GC, Levy NS. Ocular absorption, blood levels, and excretion of dorzolamide, a topically active carbonic anhydrase inhibitor. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997; 13: 23-30.
- Buclin T, Biollaz J, Lipka EA, Brunner-Ferber F, van Melle G, Munafò A, et al. Absence of metabolic effects of the topical carbonic anhydrase inhibitors MK-927 and sezolamide during two-week ocular administration to normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 665-73.
- Sweeney KR, Chapron DJ, Brandt JL, Gomolin IH, Feig PU, Kramer PA. Toxic interaction between acetazolamide and salicylate: case reports and a pharmacokinetic explanation. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 518-24.
- Kobayashi H, Kobayashi K, Kiryu J, Kondo T. Pilocarpine induces an increase in the anterior chamber angular width in eyes with narrow angles. *Brit J Ophthalmol* 1999; 83: 553-8.
- Sirois FJ. Pilocarpine psychosis. *Psychosoma* 2005; 46: 88.
- Brooks AM, Gillies WE. Ocular beta-blockers in glaucoma management. *Clinical pharmacological aspects. Drugs Aging* 1992; 2: 208-21.
- Epstein DL, Grant WM. Carbonic anhydrase inhibitor side effects. Serum chemical analysis. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1378-82.
- Adkins JC, Balfour JA. Brimonidine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 1998; 12: 225-41.

Barst til blaðsins 23. júlí 2018, samþykkt til birtingar 27. febrúar 2019.

ENGLISH SUMMARY

Medical management of glaucoma and interaction between glaucoma and systemic medicationsValgerður Dóra Traustadóttir¹Elín Björk Tryggvadóttir²Ólöf Birna Ólafsdóttir^{1,3}Aðalsteinn Guðmundsson^{3,4}María Soffía Gottfreðsdóttir^{1,3}

Introduction: Glaucoma used to be the most common cause for blindness in Iceland. As the incidence of glaucoma increases with age, the patients often have numerous comorbidities and use various medications. It is important to keep in mind interactions and side effects of glaucoma medications when deciding systemic medical treatment for these patients to ensure their safety and comfort. The goal of the study was to gather information about drug use of patients with severe glaucoma.

Methods: A retrospective study where data were collected from 100 consecutive patients who underwent a trabeculectomy as

first glaucoma surgery at Landspítali National University Hospital of Iceland during 2013-2017. All systemic and ophthalmic medications during 6 months before and after the surgery, medical diagnoses, age and gender of the patients were registered.

Results: Of all 100 patients, 87 used systemic medication, averaging 5.3 drugs/patient. Mean number of glaucoma medication used was 3.0. Mean age at surgery was 75 years and 53 were women. The most common systemic drug class was anti-hypertensives, used by 57 patients where beta-blockers were the most common, used by 30 patients. Zopiclone was the most common single drug, used by 29 patients.

Conclusion: It is evident that patients with glaucoma take various drugs for systemic illness that can affect their glaucoma and have interactions with glaucoma drugs. It is urgent that healthcare providers keep this in mind when deciding on systemic treatment for patients with glaucoma, with regards to possible interactions with glaucoma drugs and the effect on patient's overall health.

¹Ophthalmology Landspítali University Hospital, ²Ophthalmology Lunds Universitet, Sweden, ³University of Iceland, Reykjavík, ⁴Geriatrics K4, Landspítali University Hospital.

Key words: Glaucoma, drug interactions, prostaglandin analogues, timolol, beta-blockers, carbonic anhydrase inhibitors, alpha agonists, pilocarpine.

Correspondence: Valgerður Dóra Traustadóttir, valadorat@gmail.com
