

Ahti Tarkkanen, Päivi Puska ja Tero Kivelä

Kroonisen avokulmaglaukooman lääkehoito

Kroonisen avokulmaglaukooman riskitekijöihin kuuluvat ikääntyminen, likitaittoisuus ja suvussa esiintyvä glaukooma. Tärkein riskitekijöistä on kuitenkin kohonnut silmänpaine. Se on lisäksi ainoa, jota voidaan ja jota pitää hoitaa. Sairaus on oireeton, joten diagnosoitiin tarvitaan silmätäutiin erikoislääkärin tutkimus. Hoito aloitetaan silmänpainetta alentavilla tipoilla, mutta vastaanotolla ei riitä pelkkä reseptin kirjoittaminen. Potilaalle on selvitettävä perustiedot sairaudesta. On opetettava tiputustekniikka sekä kerrottava lääkkeiden vaikutuksista ja haittavaikutuksista – onhan tavoitteena näkökyvyn säilyminen elämän loppuun saakka. Näin toimimalla pyritään sitouttamaan potilas hoitoon. Tavoitteena on peruuttamattoman näköhermovaurion synnyn estäminen tai jo syntyneen vaurion etenemisen pysäyttäminen. Onneksi myös lääkeshoidon mahdollisuudet ovat kaiken aikaa lisääntyneet.

Suomessa yli 90 000 potilasta sairastaa glaukoomaa, ja määrä suurenee vähintään 2 %:lla vuosittain. Potilaista 60 % sairastaa kroonista primaarista avokulmaglaukoomaa (glaucoma chronicum simplex, primary open-angle glaucoma) ja noin 30 % sekundaarista, vaikeahoidoista kapsulaarista glaukoomaa (glaucoma capsulare, exfoliation glaucoma) (1).

Avokulmaglaukoomassa silmän kammionkulma on väljästi avoin, eikä tilanteeseen liity ahdaskulmaglaukooman uhkaa. Avokulmaglaukooman syy on tuntematon. Kapsulaarisen glaukooman tunnusmerkkinä on sädekehän epiteelin, mykiön ripustinsäikeiden sekä etukotelon ja värikalvon pinnoilla näkyvä vaalea nöyhtä. Yhdessä värikalvosta irtautuvan pigmentin kanssa ne tukkivat kammionesteen ulospääsytiet. Iän myötä materiaalia kertyy lisää, joten silmänpaineet voivat kohota merkittävästi korkeammiksi kuin avokulmaglaukoomassa. Glaukooman kumppaakin tyyppiä esiintyy kaikkialla maailmassa.

Koko maailmassa glaukoomapotilaita arvioidaan olevan 76 miljoonaa ja vuoteen 2040 mennessä 112 miljoonaa (2). Vuonna 2010 maailmassa oli 2,1 miljoonaa glaukooman täysin sokeuttamaa ihmistä. Tärkeimpiä syitä tähän olivat muun muassa iäkkyyys, diagnosoitiin

viivästyminen, huono hoitomyyntyvyys ja kapsulaarinen glaukooma (3).

Glaukooman Käypä hoito -suositus on päivitetty viimeksi vuonna 2014 (4). Aiheesta on lisäksi julkaistu Aikakauskirjassa vuonna 2018 kattava katsaus suomeksi (5). Silti on perusteltua tarkastella glaukooman jokapäiväiseen hoitoon liittyviä kysymyksiä.

Silmänpaine sekä kammionesteen erityis ja ulosvirtaus

Tilastollisesti normaali silmänpaine on 10–21 mmHg (keskiarvo 15,5 mmHg ja keskihajonta 2,75 mmHg). Terveen silmän paineen vuorokausivaihtelu on vähäistä, yleensä alle 3 mmHg. Saunominen, kova liikunta ja vähäinen alkoholin nauttiminen saattavat hieman pienentää silmänpainetta, kun taas kahvin juonti, staattinen ponnistus ja eräiden puhallinsoittimien soitto voivat sitä lievästi suurentaa. Vaikka kammionesteen erityis vähenee yöllä, silmänpaine pysyy normaalina, koska myös ulosvirtausvastus suurenee.

Jos näköhermovauriota ei ole todettavissa, arvoja 10–21 mmHg pidetään normaaleina. Painealue 22–29 mmHg on nimetty okulaariseksi hypertensioksi, jonka lääkeshoidon osalta

mielipiteet vaihtelevat. Silti silmänpaineen normaalia tiheämpää seuranta suositetaan, ellei normaalia suurempi painelukema selity sarveiskalvon keskimääräisestä poikkeavan paksuuden aiheuttamalla mittausharhalla.

Kammionestettä erittyy keskimäärin 1–1,5 % etukammion tilavuudesta minuutissa (keskiarvo 2,4 µl/min, keskihajonta 0,6 µl/min). Vuorokauden aikana erityis kuitenkin vaihtelee siten, että aamuisin kammionestettä erittyy 3 µl/min, iltapäivällä 2,4 µl/min ja yön aikana vain 1,5 µl/min (6).

Kammioneste poistuu etukammioista pääosin kammiokulman trabekkeliverkoston ja Schlemmin kanavan sisäseinämän läpi Schlemmin kanavaan, sieltä keräilykanavien kautta vesilaskimoihin ja edelleen laskimoverenkiertoon. Pienempi määrä, noin 15 %, poistuu uveoskleraalisesta reittiä myöten eli ”takakautta”. Tämän ulosmenotien yksityiskohdat tunnetaan huonosti. Kammioneste siirtyy ensin suprasiliaari- ja suprakorioridaalitalaan sekä sieltä suonikalvon kautta ja kovakalvon läpi laskimoverenkiertoon. Tämän erityistien merkitys on nuorille henkilöille suurempi kuin iäkkäille, joiden silmässä sen suhteellinen osuus ulosvirtauksesta pienenee.

Glaukoomalääkkeen pääsy silmän sisään

Silmän pinnalle tiputetun lääkkeen tulee imeytyä silmän sisään parantamaan kammioveden ulosvirtausta joko kammiokulman tai uveoskleraalisesta reitistä kautta taikka vähentämään kammionesteen erityistä sädelisäkkeistä. Silmän pinnalla on kuitenkin tekijöitä, jotka pyrkivät estämään imeytymisen. Kyynelkalvon musiinikerros estää jonkin verran lääkkeen pääsyä sarveiskalvoon. Sarveiskalvon epiteeli on tiivis, estävä rajakalvo, jonka lävistämiseen lääkkeen tulee olla rasvaliukoinen, sarveiskalvon strooman kannalta taas vesiliukoinen ja endoteelin kannalta jälleen rasvaliukoinen.

Yhden silmätipan tilavuus on yleensä 40 µl, ja kun jatkuvasti uusiutuvan kyynelkalvon tilavuus on enintään 10 µl, suuri määrä lääkkeestä – jopa 90 % – poistuu nopeasti kyynelteitä pitkin nenän limakalvolle ja verenkiertoon.

Runsas kyynelehtiminen lisää lääkehukkaa. On arvioitu, että yhdestä tipasta enintään 5 % päätyisi silmän sisään.

Glaukoomapotilaan kuivasilmäisyys

On arvioitu, että joka kolmas yli 65-vuotias kärsisi jossain määrin kyynelvajauksesta, ja glaukoomapotilaista jopa joka toinen. Kuivat silmät tuntuvat väsyneiltä ja näöntarkkuus vaihtelee. Silmät punoittavat ja niissä on joko hiekan tunnetta tai ne ovat ajoittain voimakkaamman ärsytyksen vuoksi vetiset.

Glaukoomalääkkeiden tulisi olla säilöntäaineettomia, koska niitä sisältävät lääkkeet pahentavat kuivasilmäisysoireita ja voivat myötävaikuttaa kyynelvajaukseen, joskin eräät lääkkeet voivat olla haitallisia säilöntäaineettominakin. Kuivasilmäisyys myös vaikuttaa hoitomyönteisyyteen ja heikentää lääkkeiden tehoa.

Kyynelvajaus on pidettävä mielessä läkehoidon aikana. Jos esitiedot ja tutkimuslöydös puoltavat diagnoosia, kuivasilmäisyyden hoitomenetelmät on otettava käyttöön. Pahimmassa tapauksessa lääkehoito on keskeytettävä ja siirryttävä silmänpainetta alentaviin laser- ja leikkaushoitoihin.

Muista kyyneltiehyiden sulkutiputuksen jälkeen!

Kun potilas tiputuksen jälkeen räpyttelee silmiään, räpytysliike irrottaa kyynelkalvon lääkettä sisältävän sarveiskalvon pinnasta ja kyynelteiden alipaine imee kyynelnen limakalvolle. Lääkkeen teho silmässä jää vähäiseksi, ja sen pitoisuus verenkiertossa suurenee. Kyyneltiehyiden painamisen ja räpyttämisen välttämisen suotuisasta vaikutuksesta heti lääketiputuksen jälkeen on runsaasti tutkimusnäyttöä. Eräissä tutkimuksissa silmään tiputettiin 0,5 %:n vahvuista timololimaleaattia. Pelkkään tiputukseen verrattuna kyyneltiehyiden painaminen viiden minuutin ajan suurensi lääkkeen pitoisuutta etukammiossa 69 % ja pienensi pitoisuutta verenkiertossa 65 %. Jos potilas vaihtoehtoisesti piti silmiään räpyttämättä kiinni viisi minuuttia, vastaavat luvut olivat 46 % ja 65 % (7).

TAULUKKO. Glaukoomalääkkeiden tärkeimmät haittavaikutukset.

Lääkeryhmä	Haittavaikutus
Prostaglandiiniainalogit	Sidekalvon punoitus Silmäluomien punoitus, tummeneminen ja ihonalaisen kudoksen oheneminen Silmäripsien pituuskasvu, tummuminen ja kääntyminen sisäänpäin Värikalvon tummuminen
Beetasalpaajat	Kuivasilmäisyys Verenpaineen lasku Sykkeen harveneminen Sydämen johtumishäiriöt Keuhkoputkien supistuminen Masennus
Parasympatomimeetti Pilokarpiini	Mustuaisen supistuminen Silmä- ja päänsärky (etenkin hoidon alussa) Silmän taittovoiman muutos likitaittoisuuden suuntaan
Hiilihapponhydraasin estäjät Tabletti	Hypokalemia Laihtuminen, vatsavaivat, väsymys Munuais- ja virtsatiekivet Parestesiat
Silmätipat	Silmä-ärsytys Follikulaarinen sidekalvoreaktio, luomiturvotus Karvas maku suussa Sarveiskalvoturvotus (jos sarveiskalvossa endoteelivaurio)
Alfa-adrenergiset agonistit Brimonidiini	Follikulaarinen sidekalvoreaktio, luomiturvotus Voimakkaasti punoittava luomi-ihottuma Verenpaineen lasku Väsymys Päänsärky Suun kuivuminen

Lääkkeiden siedettävyyden ja sarveiskalvon kontaktiajan parantamiseksi eräät valmistajat käyttävät tipoissaan apuaineina muun muassa polyvinyylialkoholia, karbomeeria ja hydroksietyyliselluloosaa. Tästä huolimatta kyyneltiehyiden painaminen tai ainakin silmien pitäminen räpyttämättä kiinni on keskeinen osa glaukooman lääkehoitoa. Asian merkitys tulisi aina selostaa ja tiputustekniikka opettaa potilaalle jo ensi kertaa glaukoomalääkkeitä määrättäessä, ja siihen on syytä palata seurantakäynneillä. On valitettavaa, ettei glaukoomalääkkeiden tehoa koskeissa tutkimuksissa yleensä kerrota, onko edellä selostettuja käytäntöjä noudatettu vai ei.

Jos potilaalle on määrätty kahta tai kolmea tippalääkettä eri pulloissa, on melko epätodennäköistä, että hän käyttäisi päivittäin 20–30

minuuttia glaukoomalääkkeidensä ottamiseen. Lääkkeet on tiputettava yksi kerrallaan, koska kaksi tippaa eivät sovi silmään samaan aikaan tiputettuina. Yhdistelmävalmisteiden käyttö vähentää tiputuskertoja ja parantaa hoitomyöntyvyyttä. Jos tarvitaan kaksi tiputuskertaa päivässä, toisen lääkkeen määrääminen illaksi ja toisen aamuksi saattaa parantaa hoitomyöntyvyyttä.

Glaukoomalääkkeet

Prostaglandiiniainalogit. Glaukooman hoidon aloituslääkkeeksi valitaan nykyisin lähes poikkeuksetta prostaglandiiniainalogi (latanoprosti, bimatoprosti, travoprosti tai tafluprosti) (**TAULUKKO**). Lääke alentaa silmänpainetta

Ydinasiat

- ▶ Glaukooman hoidon tavoitteena on riittävän näkökyvyn säilyttäminen potilaan elämän loppuun saakka.
- ▶ Silmänpainemittausten lisäksi tärkeitä seurannassa ovat näkökenttätutkimukset ja useat morfometriset tutkimukset.
- ▶ Painamalla kyyneltiehyet kiinni viiden minuutin ajaksi heti tiputuksen jälkeen silmän sisään menevän lääkkeen pitoisuus voi suurentua 69 % ja vähentyä seerumissa 65 %.
- ▶ Useat lääkkeet voivat aiheuttaa ja pahentaa kuivasilmäisyysoireita.
- ▶ Jos näköhermovaurio lääkähoidosta huolimatta etenee, potilas on ohjattava empimättä kirurgiseen hoitoon.

parantamalla kammionesteen ulosvirtausta uveosklaalisen reitin kautta, mahdollisesti myös hieman kammiokulman kautta. Silmänpaine laskee 6–8 mmHg, ja lääkettä tarvitsee tiputtaa vain kerran vuorokaudessa.

Systeemiset haittavaikutukset ovat harvinaisia ja paikalliset valitettavia. Jälkimmäisiä ovat muun muassa sidekalvon ja silmäluomien punoitus, silmän ympäristön ihon punoitus ja tummeneminen, silmäripsien pituuskasvu, tummeneminen ja kääntyminen sisäänpäin sekä värikalvon värin mahdollinen tummeneminen. Jokaisesta prostaglandiinianalogista on olemassa myös yhdistelmävalmiste timololin kanssa käytettäväksi, jos yksilääkehoidon silmänpainetta alentava vaikutus ei ole riittävä.

Beetasalpaajat. Timololista tuli glaukooman hoidon yleisin aloituslääke 1970-luvun lopussa, koska se ei aiemmin hallinneesta pilokarpiinista poiketen supistanut mustuaista. Timololi oli lisäksi silmässä pilokarpiinia paremmin siedetty, ja tiputus kaksi kertaa päivässä riitti. Pian kuitenkin havaittiin systeemiset haittavaikutukset, joita ovat muun muassa sydämen sykkeen harveneminen ja johtumishäiriöt, keuhkoputkien supistuminen, erektiohäiriöt ja masennus.

Timololi alentaa silmänpainetta vähentä-

mällä kammionesteen eritystä ja on teholtaan hieman heikompi kuin prostaglandiinianalogit. Aluksi käytettiin pitoisuudeltaan 2,5 %:n tai 5 %:n vahvuista timololia, mutta 0,1 %:n vahvuinen geelitippa kerran päivässä oli riittävä. Beetasalpaajia määräävällä lääkäriellä on oltava tietoa potilaan terveydentilasta ja mahdollisesta systeemisen beetasalpaajan käytöstä.

Timololista poiketen betaksololi on beeta-1-selektiivinen salpaaja, joten sen haittavaikutukset ovat vähäisemmät. Lääke kuitenkin alentaa silmänpainetta vähemmän kuin timololi.

Pilokarpiinia alettiin käyttää ensimmäisenä glaukoomalääkkeenä jo vuonna 1876, mutta nykyisin sen määrääminen on harvinaista. Pilokarpiini parantaa kammionesteen poistumista kammiokulman kautta enemmän kuin se vähentää uveosklaalista ulosvirtausta. Sen samalla aikaansaama mustuaisen supistuminen saattaa kestää 15–24 tuntia. Vaikka tämä on yleinen haittavaikutus, saattaisi 1–2 %:n vahvuuisella pilokarpiinitipalla iltaisin käytettynä olla sijaa kapsulaarista glaukoomaa sairastavien potilaiden kaihileikattujen silmien hoidossa. Mustuaisen liikkeitä unen aikana vähenevät, jolloin värikalvo hankaisi vähemmän tekomykiön pintaa, mikä saattaisi pienentää värikalvon pigmenttiepiteelistä vapautuvan pigmentin määrää. Lisäksi pieni mustuainen parantaisi syvä-tarkkuutta. Tutkimusnäyttöä asiasta ei ole.

Hiilihappoanhydraasin estäjät. Asetatsoliamiditabletit saatiin markkinoille 1950-luvun alussa. Ne oli tarkoitettu verenpainelääkkeeksi, mutta vaikutus todettiin heikoksi. Samalla havaittiin lääkkeen pienentävän silmänpainetta vähentämällä kammionesteen eritystä.

Asetatsoliamidi on korvautunut silmätipoiksi sopivilla johdoksilla (brintsoliamidi ja dortsoliamidi). Niiden pitoisuus etukammiossa saattaa joskus suurentua niin, että se haittaa sarveiskalvon endoteelin ionipumpun toimintaa. Tällöin sarveiskalvo turpoaa ja näkö sumenee. Näitä lääkkeitä tulee määrätä varoen potilaille, joilla on merkkejä endoteelisoluvajauksesta (Fuchsin sarveiskalvodystrofiasta taikka toistetun tai vaikeutuneen silmänsisäisen kirurgian jälkeisestä endoteelisolukadosta). Kummastakin lääkkeestä on markkinoilla myös yhdistelmävalmiste, jossa on lisälääkkeenä timololi tai brimonidiini.

Alfa-2-agonisteista tärkein on brimonidii-nitartraatti, josta on myös yhdistelmävalmisteet brintsolamidin ja timololin kanssa. Brimonidii-ni saattaa aiheuttaa sidekalvoärsytystä ja pahentaa kuivasilmäisyyttä.

Hoidon seuranta

Jokaiselle potilaalle yksilöllisesti asetettava tavoitepaine saadaan glaukoomavaurion etenemisestä näkökenttä- ja morfometrisin tutkimuksin saadun tiedon ja silmänpaineista kerätyn tiedon suhteesta toisiinsa. Säännöllisillä seurantakäynneillä on tärkeää toistuvasti tiedustella, miten lääkehoito on toteutunut. Miten tiputus on onnistunut? Onko kyyneltiehyitä painettu tai räpytystä vältetty? Mihin aikaan lääkkeitä on otettu? Kuka ne on tiputtanut? Onko lääkkeitä ilmennyt haittavaikutuksia? Käypä hoito -suositus antaa lisäksi erinomaista pohjatietoa potilaan seurantaan.

Tärkeän ja ainoan nykyisin hoidettavissa olevan glaukooman riskitekijän, silmänpaineen, osalta seurantakäynnit valitettavasti antavat ainoastaan osittaista ja paljolti satunnaista tietoa. Kapsulaarista glaukoomaa sairastavan potilaan silmänpaineen vaihtelu eli flukтуаatio vuorokauden aikana ja päivästä toiseen saattaa olla jopa 16 mmHg (8).

Kattavinta tietoa silmänpaineesta saadaan kotiin lainattavalla kimmoketonometrillä, jolla potilas tekee itse mittauksia (9). Näiden käyttö tavoitepaineen asettamiseksi on vielä harvi-

naista. Eräässä tutkimuksessa 71 % potilaista piti tällaista seurantaa helppona, toisessa 82 %, joten tämän seurantamenetelmän käytön soisi nopeasti yleistyvän (10,11). Silmänpaineen tavallista tiheämpi seuranta on erityisen perusteltua, suorastaan välttämätöntä, kun tavoitepaine on 10–12 mmHg tai kun glaukoomavaurio etenee aiemmin asetetun tavoitteen näennäisestä saavuttamisesta huolimatta. Tilastollisesti vasta 10–12 mmHg:n painealueella näköhermovaurio näytti eräässä tutkimuksessa pysähtyvän (12). Tulos poikkeaa aikaisemmista suosituksista, joiden mukaan 25–30 %:n aleneminen lähtöpaineesta riittäisi pysäyttämään etenemisen.

Glaukooman hoito voi olla vaativaa. Ihmisten elinajan odote pitenee. Glaukoomapotilaan pitäisi pystyä näkemään riittävästi elämänsä loppuun saakka, jotta hän selviäisi elämässään mahdollisimman itsenäisesti. Siksi muidenkin kuin silmälääkäreiden olisi hyvä tuntea glaukooman lääkehoidon periaatteet.

Lopuksi

Krooninen avokulmaglaukooma on oireeton sairaus. Sen pitkäkestoinen lääkehoito on taitolaji, joka edellyttää potilaan ja hoitavan lääkärin hyvää yhteistyötä. Onneksi lääkehoidon mahdollisuudet ovat jatkuvasti lisääntyneet. Jos hoidosta huolimatta näköhermon nystyn kovertuma lisääntyy tai näkökenttäpuutokset etenevät, potilas on empimättä ohjattava kirurgiseen hoitoon. ■

AHTI TARKKANEN, LKT, emeritusprofessori, erikoislääkäri
PÄIVI PUSKA, LT, dosentti, osastonylilääkäri
TERO KIVELÄ, LKT, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto sekä Helsingin ja Uudenmaan
yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Annikka Kalliokoski

SIDONNAISUUDET

Ahti Tarkkanen: Ei sidonnaisuuksia

Päivi Puska: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Santen Finland Oy)

Tero Kivelä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Santen Finland Oy, Théa Nordic Suomi Oy), luottamustoimet (Valvira (asiantuntijalääkäri) Valtiokonttori (asiantuntijalääkäri), Lääketieteen sanastolautakunta (puheenjohtaja)), muut sidonnaisuudet (HYKS Instituutti OY, osallistuminen kehityshankkeeseen)

KIRJALLISUUTTA

1. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivelä T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86:598–602.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, ym. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014;121:2081–90.
3. Bourne RRR, Taylor HR, Flaxman RR. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and world regions 1990-2010: A meta-analysis. *PloS One* 2016;11:e016224.
4. Glaukooma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Glaukoomaseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 24.10.2014]. www.kaypahoito.fi.
5. Määttä M. Glaukooman lääkehoito – taitteilua tehon ja haittavaikutusten välillä. *Duodecim* 2018;134:1811–7.
6. Goel M, Picciani RG, Lee RK, ym. Aqueous humor dynamics. *Open Ophthalmol* 2010;4:52–9.
7. Flach AJ. The importance of eyelid closure and nasolacrimal occlusion following ocular instillation of topical glaucoma medications, and the need for universal inclusion of one these techniques in all patient treatments and clinical studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:138–48.
8. Tarkkanen A, Kivelä T. Weekly fluctuation of intraocular pressure in exfoliation glaucoma: Long-term follow-up using selftonometry. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e1035–7.
9. Cervini A. Rebound tonometry: new opportunities and limitations of non-invasive determination of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1444–6.
10. Pronin S, Brown L, Megaw L, ym. Measurement of intraocular pressure by patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:1–7.
11. Cvenkel B, Volkovska MA, Jorvanova VD. Self-measurement with Icare HOME tonometer, patients' feasibility and acceptability. *Eur J Ophthalmol* 2020;30:258–63.
12. Hejl, Leske C, Bengtsson B, ym. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. Results from early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268–79.