

GLAUKOOMAN LÄÄKEHOITO JA SEN SIVUVAIKUTUKSET

Karoliina Rantonen
Syventävien opinnäytetyö
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen Yliopisto
Kliinisen lääketieteen
yksikkö/silmätaudit
Joulukuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

RANTONEN, KAROLIINA: Glaukooman lääkehoito ja sen sivuvaikutukset

Opinnäytetyö, 37 sivua ja 1 liite (38 sivua)

Opinnäytetyön ohjaajat: kliininen opettaja Leena Pitkänen ja kliininen opettaja Kirsi Ikäheimo

Joulukuu 2012

Avainsanat: glaukooma, silmänpaine, lääkehoito, lähtöpaine, saavutettu paine, sivuvaikutukset, sujuvuus, hoitomyöntyvyys.

Glaukooma eli silmänpainetauti on näköhermon etenevä neuropatia, jonka esiintyvyys yli 50-vuotiailla on noin 1,5% kasvaen merkittävästi iän myötä. Avokulmaglaukooma on silmänpohjan ikärappeuman jälkeen yleisimpiä rekisteröidyn näkövammaisuuden syitä Suomessa, Euroopassa glaukooma on yleisin sokeuden syy. Suurimmalla osalla potilaista glaukoomamuutokset etenevät silmässä hitaasti vuosien kuluessa, ja aikaa taudin puhkeamisesta diagnoosiin kuluu usein vuosia.

Merkittävin ja tunnetuin silmänpainetaudin riskitekijä on kohonnut silmänpaine (IOP). Kohonnutta silmänpainetta esiintyy kuitenkin monilla, joilla ei ole osoitettavissa olevia glaukoomamuutoksia. Toisaalta puolella glaukoomapotilaista silmänpaine on tilastollisesti ”normaali”.

Glaukooman hoito perustuu lähes kokonaan silmänpaineen alentamiseen, ja siten glaukooman etenemisen hidastamiseen. Silmänpainetta voidaan alentaa lääkehoidolla, lasertrabekuloplastialla (LTP) tai leikkaushoidolla. Lääkehoidon toteuttaminen ja toteutuminen ei kuitenkaan usein ole yksinkertaista. Lääkityksen vaikuttavuus silmänpaineeseen on usein vain kohtalaista, sen sujuvuudessa on usein ongelmia, ja paikalliset sivuvaikutukset ovat yleisiä. Hoidon tulokset eivät ole konkreettisesti nähtävissä, mistä johtuen potilaiden motivointi on haasteellista.

Tämän työn tarkoituksena oli selvittää glaukoomaan tarkoitettujen lääkeaineiden käyttötrendejä sekä lääkityksen vaikuttavuutta ja sujuvuutta pohjoissavolaisessa glaukoomaa sairastavassa väestössä (n=64). Havaintoaineisto kerättiin potilasasiakirjojen perusteella yksinkertaisella otannalla KYS:n silmätautien poliklinikalla vuosina 2008-2009 asioineiden potilaiden väestöpohjasta. Kirjallisessa osassa perehdyttiin silmänpainetaudin patofysiologiaan ja paikallisiin glaukoomalääkkeisiin, niiden sivuvaikutuksiin sekä lääkkeenoton sujuvuuteen ja hoitomyöntyvyyteen vaikuttaviin tekijöihin. Tutkimuksemme tuloksilla voidaan ennen kaikkea todentaa kliinistä käytäntöä KYS:n alueella e.m. vuosina. Tulokset vahvistavat aiempia käsityksiä ja tutkimustuloksia glaukooman lääkevalinnoista ja lääkkeiden sivuvaikutuksista. Otos on kuitenkin liian niukka yksityiskohtaisempaa lääkityksen tehon ja sivuvaikutusten analysointia ajatellen.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

School of Medicine

Medicine

RANTONEN, KAROLIINA: Medical therapy of glaucoma and its side effects

Thesis, 37 pages and 1 appendix (38 pages)

Tutors: Leena Pitkänen, M.D. and Kirsi Ikäheimo, M.D.

December 2012

Key words: glaucoma, intraocular pressure, medical therapy, starting pressure, gained pressure, side effects, adherence, success, compliance.

Glaucoma is a progressive neuropathy of the optic nerve. The prevalence of glaucoma in over 50-year-olds is approx. 1,5 %, increasing substantially with age. Open angle glaucoma is, after age related macular degeneration, one of the most common registered causes of visual disability in Finland. In Europe, glaucoma is the most common cause for blindness. In most of the patients, glaucoma defects proceed slowly in the course of years, and it may take years from the onset of the disease to the actual diagnosis of the patient.

The most substantial and the best known risk factor for glaucoma is elevated intraocular pressure (IOP). However many of those who have elevated intraocular pressure, still do not have eye defects of glaucoma. On the other hand, half of glaucoma patients have glaucoma defects even though their intraocular pressure is statistically "normal".

The treatment of glaucoma is nearly entirely based on lowering of intraocular pressure and thus delaying the progression of the disease. Intraocular pressure can be lowered by medical therapy, lasertrabeculopasty (LTP) or surgery. However the implementation and realization of medical therapy is not often simple. Medical therapy often affects intraocular pressure only moderately, there are problems with adherence and success of the therapy and topical side effects are common. The results of the therapy are seldom concretely seen, thus it is also challenging to motivate the patients.

The purpose of this thesis was to look into the consumption trends, effectiveness and success of medical therapy in glaucoma in a population of North Savonian glaucoma patients (n=64). The data was collected from patients' documents and the patients chosen with a simple sampling of the total population of patients that had visited the KYS eye polyclinic during the years 2008–2009. The literary part consists of pathophysiology of glaucoma, topical glaucoma therapy, their side effects and factors that affect success and compliance of medical therapy. Above all, the results of this study well indicate how medical therapy of glaucoma has been used in everyday practice in the KYS area during the above-mentioned years. The results of this study confirm previous conceptions and study results of the trends in choosing medical therapy and the side effects of glaucoma medications. However the sample is too scarce for a more detailed analysis of effectiveness and side effects of medical therapy.

SISÄLTÖ

- 1 JOHDANTO
- 2 SILMÄN ANATOMIAA JA FYSIOLOGIAA
 - 2.1 Yleistä
 - 2.2 Silmänpaineen säätely
 - 2.3 Kohonnut silmänsisäinen paine
- 3 GLAUKOOMA
 - 3.1 Yleistä
 - 3.2 Kansanterveydellinen merkitys
 - 3.3 Glaukooman mekanismit
 - 3.3.1 Mistä korkea paine aiheutuu?
 - 3.3.2 Mitä korkea paine aiheuttaa?
 - 3.4 Diagnostiikka ja hoitovaihtoehdot
 - 3.4.1 Diagnostiikka
 - 3.4.2 Hoitovaihtoehdot
- 4 GLAUKOOMAN LÄÄKEHOITO
 - 4.1 Yleistä
 - 4.2 Paikallislääkkeiden vaikutusmekanismit ja teho
 - 4.2.1 Beetasalpaajat
 - 4.2.2 Prostaglandiiniainalogit
 - 4.2.3 Hiilihappoanhydraasin estäjät
 - 4.2.4 Sympatomimeetit – parasympatomimeetit
 - 4.2.5 Yhdistelmä lääkkeet
 - 4.3 Lääkkeiden sivuvaikutukset
 - 4.3.1 Yleistä
 - 4.3.2 Paikalliset sivuvaikutukset
 - 4.3.3 Systemiset sivuvaikutukset
 - 4.3.4 Sivuvaikutuksiin vaikuttaminen ja erityisryhmät
 - 4.4 Lääkehoidon haasteet
 - 4.4.1 Hoitoon sitoutuminen ja hoitomotivaatio
 - 4.4.2 Lääkkeenottoon liittyvät ongelmat
 - 4.4.3 Lääkehoidon kohdentaminen, seuranta ja seulonta
- 5 KOKEELLINEN OSA
 - 5.1 Johdanto
 - 5.2 Tutkimuksen aineisto ja menetelmät
 - 5.3 Tulokset
- 6 POHDINTA
- LÄHTEET

1 JOHDANTO

Glaukooma eli silmänpainetauti on näköhermon etenevä neuropatia, jonka seurauksena näkökyky asteittain heikkenee ja usein näkö lopulta menetetään. Taudin esiintyvyys yli 50-vuotiailla on noin 1,5 % ja 80-vuotiailla jo yli 5 %, kasvaen siten merkittävästi ikääntymisen myötä (Toikkanen, 2008). Avokulmaglaukooma on silmänpohjan ikärappeuman jälkeen yleisin rekisteröidyn näkövammaisuuden syy Suomessa, Euroopassa glaukooma on jo yleisin sokeuden syy (EUGS, 2008 ja Ramulu & Friedman, 2008). Suurimmalla osalla potilaista glaukoomamuutokset etenevät hitaasti vuosien kuluessa, ja aikaa taudin puhkeamisesta diagnoosiin kuluu usein vuosia.

Merkittävin ja tunnetuin silmänpainetaudin riskitekijä on kohonnut silmänpaine (intraocular pressure, IOP). Kohonnutta silmänpainetta esiintyy kuitenkin monilla, joilla ei ole osoitettavissa olevia glaukoomamuutoksia. Toisaalta puolella glaukoomapotilaista on glaukoomamuutoksia, vaikka silmänpaine on ”normaalirajoissa”. Kohonnut silmänpaine on kuitenkin riskitekijöistä ainoita, joihin pystytään vaikuttamaan. Pääasialliset tavoitteet glaukooman hoidossa ovat funktionaalisen näkökyvyn sekä elämänlaadun ylläpito. Laajat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että silmänpohjamuutosten etenemisen ehkäiseminen glaukomaattisissa silmissä kohonnutta silmänpainetta alentamalla on hyödyllistä. (Walker & Piltz-Seymour, 2008)

Glaukooman hoito perustuu silmänpaineen alentamiseen. Silmänpainetta voidaan alentaa lääkehoidolla, lasertrabekuloplastialla (LTP) tai leikkaushoidolla. Lääkehoidolla aloitetaan valtaosassa tapauksista. Silmänpainetta alentavat lääkkeet joko vähentävät kammionesteen muodostusta, helpottavat sen ulosvirtausta tai vaikuttavat molemmin tavoin. Glaukoomaan hoidossa käytettävillä lääkkeillä on sekä paikallisia että systeemisiä sivuvaikutuksia, joskin systeemiset sivuvaikutukset ovat harvinaisia. Sivuvaikutukset vaihtelevat paitsi lääkeaineen, myös potilaan mukaan, ja tietyt erityisryhmät, kuten ikääntyneet potilaat, ovat alttiimpia kokemaan sivuvaikutuksia. Suurin osa potilaista sietää kuitenkin yhtä tai useampaa paikallislääkettä ilman havaittavia sivuvaikutuksia. (Walker & Piltz-Seymour, 2008) Yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat sidekalvon punoitus, kirvely ja kuivuus. Herkkäsilmäiset ja allergiset potilaat saavat usein ärsytysoireita. (Määttä & Puska, 2009)

Kaikista glaukoomapotilaista noin 50 % käyttää enemmän kuin yhtä lääkeainetta (Gross, 2008). Mitä useampaa lääkeainetta samanaikaisesti käytetään, sitä todennäköisemmin potilaalle aiheutuu niistä sekä sivu- että yhteisvaikutuksia. Lääkityksestä aiheutuvat silmän pinnan voimakkaat ärsytysoireet heikentävät elämänlaatua ja ovat yhteydessä huonompaan hoitomyöntyvyyteen (Määttä & Puska, 2009). Kansainvälisen kirjallisuuden mukaan komplianssiongelmiä on ainakin 25 prosentilla potilaista (Kanski, 2007). Suomalaisessa Käypä Hoito – suosituksessa (2007) kriteereiden mukaan vaihdellen 5-80 % potilaista jättää noudattamatta lääkkeiden käytöstä annettuja ohjeita. Sovitulle seurantakäynnille voi jäädä tulematta jopa neljäsosa potilaista, joille lääkitys on aloitettu (Gurwitz ym. 1993, Virta ym. 2009). Lääkehoidon kohdentaminen, toteuttaminen ja toteutuminen ei usein ole yksinkertaista. Potilaiden motivointi on haasteellista, sillä hoidon tulokset eivät ole konkreettisesti aina nähtävissä. Elinikäiseen lääkehoitoon – joka ei aina näy potilaalle konkreettisina tuloksina, mutta aiheuttaa sivuvaikutuksia ja haastaa jo elämänlaadunkin – ei ole helppo motivoitua.

Edellä mainittujen seikkojen vuoksi katsoimme aiheelliseksi selvittää, kuinka silmänpainetaudin hoito on KYS:n alueella toteutunut. Tarkoituksena on ollut selvittää glaukoomaan tarkoitettujen lääkeaineiden käyttötrendejä sekä muun muassa lääkityksen aiheuttamia sivuvaikutuksia ja sujuvuutta pohjoissavolaisessa glaukoomaa sairastavassa väestössä. Havaintoaineisto (64 potilasta, 100 silmää) on kerätty retrospektiivisesti potilasasiakirjojen perusteella yksinkertaisella otannalla valittujen KYS:n silmätautien poliklinikalla vuosina 2008–2009 glaukoomadiagnooseilla H40.10 (*glaucoma capsulare*), H40.11 (*glaucoma normotensivum*), H40.12 (*glaucoma pigmentosum*) ja

H40.13 (*glaucoma simplex chronicum*) hoidossa olleiden potilaiden väestöpohjasta.

2 SILMÄN ANATOMIAA JA FYSIOLOGIAA

2.1 Yleistä

Silmä on ihmisen näköä aistiva yksikkö, joka on näköhermon ja näköratojen välityksellä yhteydessä näköaivokuorelle. Silmän pintaa peittää kovakalvo ja edessä sarveiskalvo. Kammionesteen täyttämä etukammio rajoittuu edessä sarveiskalvoon, sivulla kammiokulmaan ja sädekehään sekä takana värikalvoon ja mykiön etupintaan. Rengasmainen värikalvo eli iiris erottaa etukammion takakammion ja säätelee mustuaisaukon kokoa supistumalla ja rentoutumalla. Liikkeellään se säätelee silmän sisään pääsevän valon määrää, estää valon heijastumisen silmän sisällä ja osallistuu silmän tarkentamiseen tiettyyn kohteeseen (Kivelä, 2011). Värikalvon takana sijaitsee takakammio, joka rajoittuu sivulla sädekehän poimuttuneeseen osaan ja takana lasiaiseen ja mykiöön.

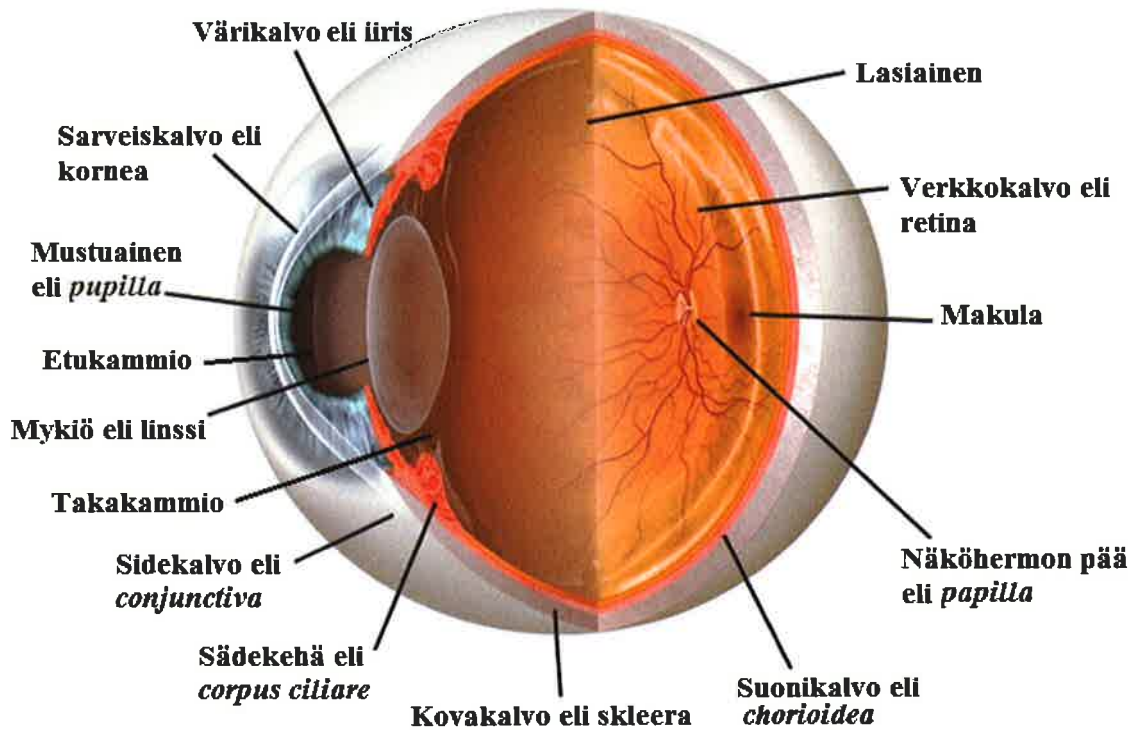
Suurimman osan silmästä täyttää lasiainen, joka on hyytelömäistä vähäsoluista ainetta. Se tukee silmänsisäisiä kudoksia, eritoten verkkokalvoa ja mykiötä, ylläpitää osaltaan silmän normaalia muotoa ja taittaa valonsäteet verkkokalvolle (Kivelä, 2011).

Silmänpohjaa päällystää verkkokalvo eli retina, hermokudoskerros, jossa näköaistinsolut sijaitsevat. Verkkokalvo muuttaa valoenergian hermoimpulsseiksi, muokkaa niitä ja välittää ne aivoihin tulkittavaksi. Verkkokalvon alla on ohut pigmenttiepiteelikerros, joka osaltaan tuo ravintoa verkkokalvolle ja huolehtii kuona-aineiden poistosta. Verkkokalvossa on erotettavissa monia kerroksia, joissa muun muassa hermosolujen aksonit ja tumat sijaitsevat eri kerroksissa toisiinsa nähden. (Kivelä, 2011) Verkkokalvo on ohuimmillaan makulan kohdalla, jonka keskiössä, *foveassa*, eli verkkokalvon keskikuopassa, sijaitsee tarkan näkemisen alue. Verkkokalvon hermosäikekerros ohenee sitä mukaa, mitä lähemmäs sädekehää tullaan. Sen sijaan näköhermon pään ympärillä hermosäikeiden säteittäisyys voi olla hyvin silmällä nähtävissä.

Näköhermon pää eli *papilla* muodostaa verkkokalvolle nystymäisen kohouman. Useimmilla nystyn keskellä on syntyjään näköhermon keskikuoppa, joka silmänpohjaa katsoessa kuvautuu kirkkaana. Yleensä keskikuoppa on kooltaan enintään puolet näköhermon nystyn halkaisijasta. Myös verkkokalvon valtimot (*a. centralis retinae*) saavat alkunsa näköhermon päästä nousten näköhermon keskikuopasta ja levittäytyen säteittäisesti verkkokalvolle kahdesta päähaarastaan. Myös ne ravitsevat verkkokalvoa. (Kivelä, 2011)

Verkkokalvon gangliosoluista kerääntyvät hermosäikeet suuntautuvat kohti näköhermoa, muodostavat näköhermon aksoneita ja kulkevat näköhermoa pitkin ulos luisesta silmäkuopasta kohti aivokuorta. Näköhermo lähtee viistosti kovakalvon nenänpuoleisesta takapinnasta. Kallon sisällä näköhermon ristin kohdalla nenänpuoleiselta verkkokalvolta tulevat aksonit risteävät saapuen vastakkaisen puolen näköaivokuorelle ohimonpuoleisten aksonien jatkaessa matkaansa saman puolen näköaivokuorelle. (Kivelä, 2011) Vastakkaisilla näköaivokuorilla muodostuvat näköaistimukset yhdistyvät kolmiulotteiseksi havainnoksi silmän havaitsemasta kohteesta.

Silmän anatominen rakenne pääpiireissään on nähtävissä kuvassa 1.



KUVA 1. Silmän anatomia.
(Eye Anatomy, 2012)

2.2 Silmänpaineen säätely

Silmässä tapahtuu jatkuvaa nestekiertoa. Silmän sädelihas erittää kammionestettä, joka kulkeutuu silmän takakammionesta etukammioon ja poistuu sieltä Schlemmin kanavan kautta takaisin verenkiertoon. Kammioneste ylläpitää silmän painetta ja muotoa, ravitsee sekä hapettaa verisuonetonta mykiötä ja sarveiskalvoa sekä osallistuu valon taittamiseen silmän sisällä. Kammionestettä erittyy keskimäärin 2,4 mikrolitraa minuutissa (Kivelä, 2011) ja sen kokonaisvolyymi on keskimäärin 250 mikrolitraa (Salmon, 2008). Kammioneste on koostumukseltaan plasman kaltaista, lukuun ottamatta matalampia proteiini-, glukoosi- ja ureapitoisuuksia, sekä korkeampia askorbaatti-, puryvaatti- ja laktaattipitoisuuksia. (Salmon, 2008)

Sädekehä (*corpus ciliare*) muodostuu kruunumaisesti poimuttuneesta etuosasta ja sileästä, litteästä takaosasta. Etuosaan kiinnittyy värikalvon tyvi ja litteään takaosaan suonikalvo. Litteästä osasta lähtevät mykiön ripustinsäikeet, jotka kulkevat takakammion kautta sädekehän kruunuosan ulokkeiden välitse kiinnittyen mykiöön. Kammionesteen erittämisen lisäksi sädekehä on lihas, joka säätelee mykiön kokoa osallistuen siten katseen tarkentamiseen kauas ja lähelle. Sädekehä myös erittää lasiaiseen mukopolysakkarideja. (Kivelä, 2011)

Kammioneste erittyy sädekehän kruunuosan epiteelistä. Sädekehän epiteelin alla on tiheä verkosto hiussuonia, joiden seinämissä on pieniä aukkoja. Sädekehän kruunuosa on poimuttunut, mikä mahdollistaa suuremman pinta-alan ja siten tehokkaamman sekreetion. (Kivelä, 2011) Kammionesteen erityy tapahtuu pääasiassa aktiivisesti, mutta myös passiivisesti. Aktiivinen erityy tapahtuu plasmasta ultrafiltroiden useiden entsyymien ja Na^+/K^+ ATPaasipumpun vaikutuksesta. Vesi seuraa elektrolyyttejä osmoottisen gradientin mukaan. Passiivinen erityy tapahtuu ultrafiltraatiolla ja diffuusiolla, ja on siten riippuvaista kapillaarien hydrostaattisesta paineesta,

onkoottisesta paineesta sekä silmänpaineesta. (Kanski, 2007)

Sädekehästä värikalvon ja mykiön rajaamaan takakammioon erittynyt kammioneste virtaa mustuaisaukon kautta värikalvon ja mykiön välistä etukammioon. Suurin osa kammionesteestä poistuu etukammion kammiokulman kautta. Kammiokulma sijoittuu suoraan edestä katsottaessa kovakalvon, sidekalvon ja limbuksen takana. Etukammion koko on suhteessa silmän muotoon: kaukotaitteisessa silmässä etukammio on matala, likitaittoisessa puolestaan syvä. Etukammion anatomia voi siis joissain tilanteissa lähtökohtaisesti vaikeuttaa kammionesteen ulosvirtausta. (Kivelä, 2011)

Etukammion kammiokulmassa sijaitsee kovakalvopieni, johon sädelihäs kiinnittyy, sekä Schwalben renkaaksi kutsuttu Descementin kalvon reunan paksunema. Näiden väliin jäävää poikkileikkaukseltaan kolmikulmaista tilaa kutsutaan trabekkelivyöhykkeeksi (*reticulum trabeculare corneoscleralis*, ansasverkko). Trabekkelivyöhyke koostuu hennoista sidekudosjuosteista ja niitä peittävästä, sarveiskalvon endoteelia muistuttavista trabekkelisoluista. (Kivelä, 2011)

Trabekkelikudos muodostaa kerroksen, jonka läpäisyyn tarvitaan terveessäkin silmässä painetta. Vallitsevan silmänpaineen vaikutuksesta noin 90 prosenttia poistuvasta kammionesteestä siivilöityy trabekkelivyöhykkeen juosteiden välistä Schlemmin kanavaan (Kanski, 2007) ja sieltä yhä kovakalvon ulosvirtauskanavien kautta sidekalvon ja kovakalvon pintakudoksen eli episkleran laskimoihin. Noin kymmenesosa kammionesteestä poistuu silmästä ns. uveoskleraalisien ulosvirtauskanavien kautta imeytyen sädekehän stroomaan ja siitä verenkiertoon. Lisäksi pieni osa kammionestettä poistuu iiriksen kautta. (Kanski, 2007)

Silmänpaine muodostuu tällä tavoin nestekierron tasapainosta, jonka nestettä erittävä sädekehä ja nestettä filtroivat kammiokulman rakenteet muodostavat. Painetta tarvitaan, jotta ulkoinen ilmakehän paine ei painaisi silmää kasaan. Normaalisti silmänpaineeksi on tilastollisesti määritelty 10-21mmHg (Glaukooma. Käypä Hoito –suositus, 2007). Paineen vuorokausivaihtelu on suurta, ja suurimmillaan se on usein aamuisin. Silmänpaineeseen vaikuttavat myös sydämen syke, systeeminen verenpaine sekä hengitys (Kanski, 2007). Normaali päivittäinen vaihtelu on keskimäärin 5mmHg (Kanski, 2007), glaukoomassa tavataan sen sijaan usein laajempaa päivittäistä vaihtelua. Normaali paine on nesteen muodostumisen ja poistumisen tasapainoa silmän sisällä, ja sen ylläpitoon osallistuu lukuisia mekanismeja. (Kivelä, 2011)

Trabekkelivyöhykkeen alueella ulosvirtauksen voimakkuuteen vaikuttavat ulosvirtauskanavien aiheuttama vastus sekä episkleraalisien laskimoiden paine. Ulosvirtaus riippuu suuressa määrin vallitsevan silmänpaineen ja episkleraalisien laskimopaineen keskinäisestä erosta, eli on paineriippuvaista. Normaali ulosvirtauksen nopeus trabekkelivyöhykkeen kautta on noin kaksi mikrolitraa minuutissa. (Kanski, 2007) Tehokkaampi kammionesteen ulosvirtaus trabekkelien läpi on mahdollista myös sädelihaksen supistuessa ja venyttäessä trabekkeliverkon aukkoja (Kivelä, 2011). Uveoskleraalisien ulosvirtaus on painetasosta riippumatonta.

2.3 Silmänsisäinen paine (intraocular pressure, IOP)

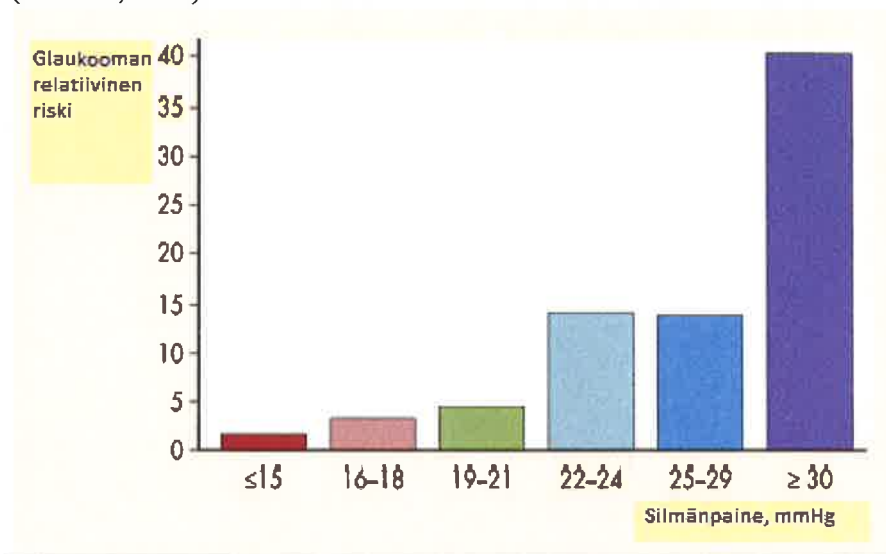
Silmänpaineella on merkittävä vaikutus glaukooman kehittymiseen. Kohonnut silmänpaine on yksi tunnetuimmista ja varmuimmista riskitekijöistä, ja harvoja niitä, joihin voimme ulkoa käsin vaikuttaa. Tämä onkin tehnyt matalamman silmänpainetason tavoittelusta hoidon kulmakiven.

Lukuisat tutkimukset, jotka ovat käsittäneet myös eri etniset ihmisryhmät, ovat osoittaneet glaukooman prevalenssin ja insidenssin kasvavan tasaisesti kohoavan silmänpaineen myötä. Yhteys

on ollut osoitettavissa aina 12mmHg silmänpaineesta asti. (Mitchell ym. 1996, Sommer ym. 1991, Leske ym. 2003) (kuvaaja 1)

KUVAAJA 1. Primaarisen avokulmaglaukooman relatiivinen riski eri silmänpaineiden suhteen.

(Sommer, 1996)

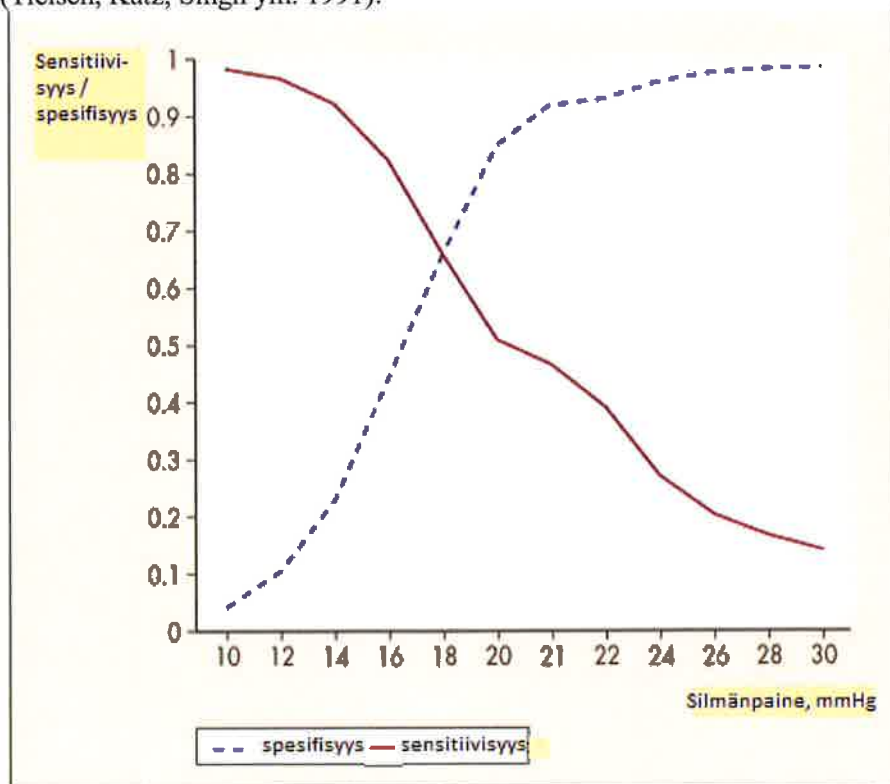


On havaittu, että henkilöillä, joilla silmänpaine on kohonnut asymmetrisesti, myös näkökenttäpuutos on yleensä vaikeampi korkeamman paineen silmässä (Crichton, Drance, Douglas, Schulzer, 1989). Useat tutkimukset ovat myös osoittaneet, että varhain alkaneessa glaukoomassa tai glaukoomalle alttiilla henkilöillä aktiivinen silmänpaineen alentaminen on hidastanut näkökenttäpuutoksen kehittymistä (Heijl ym. 2002, Leske ym. 2003 ja Kass ym. 2002)

Systeeminen diastolinen ja systolinen hypertensio ovat yhteydessä kohonneeseen silmänpaineeseen. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole voitu osoittaa merkitsevää yhteyttä systeemisen hypertension ja glaukooman välillä. (Tielsch, Katz, Sommer ym. 1995)

Vaikka kohonneella silmänpaineella ja glaukoomalla onkin vahva yhteys, ei kohonneesta silmänpaineesta ole yksinään hyväksi seulontatyökaluksi. Sen sensitiivisyys ja spesifisyys eivät ole riittäviä seulontaa silmällä pitäen. Monilla, joilla silmänpaine on koholla, ei ole, eivätkä he koskaan kehitä glaukoomaa. Toisaalta glaukooma saattaa kehittyä sinänsä normaalipaineisessakin silmässä. Eräässä yhdysvaltalaisessa latinoamerikkalaista populaatiota käsitelleessä tutkimuksessa, käytettäessä 22mmHg:n silmänpainetta raja-arvona glaukoomalle, diagnosoimatta jäi 80 % avokulmaglaukoomatapauksista (Quigley, West, Rodriguez ym. 2001). Glaukoomatapauksia siis löytää sitä spesifisemmin mitä korkeampien silmänpaineiden joukosta etsii, mutta samanaikaisesti sensitiivisyys, eli todennäköisyys tavoittaa kaikki glaukoomatapaukset, vähenee. (kuvaaja 2) Muita riskitekijöitä kohonneen silmänpaineen lisäksi ovat rotu, ikä, sukuhistoria, myopia, yöllinen hypotensio, vasospasmit (liittyen esimerkiksi migreenipäänsärkyyn ja Raynauldin tautiin), uniapnea ja diabetes mellitus. (Walker ja Piltz-Seymour, 2008)

KUVAAJA 2. Silmänpaineen (IOP) sensitiivisyys ja spesifisyys glaukooman havaitsemisen suhteen.
(Tielsch, Katz, Singh ym. 1991).



3 GLAUKOOMA

3.1 Yleistä

Glaukooma, suomeksi silmänpainetauti, on näköhermon etenevä neuropatia, jonka seurauksena papillaan, hermosäikekerrokseen ja näkökenttään syntyy sairaudelle tyypillisiä rakenteellisia ja toiminnallisia vaurioita. Silmänpainetauti on siis ilmauksena harhaanjohtava, eritoten kun puolella glaukoomapotilaista kertamittauksella mitattu silmänpaine on tilastollisesti normaali (Mukesh, McCarty, Rait & Taylor, 2002 ja Walker & Piltz-Seymour, 2008). Myöskään glaukooman diagnoosiin ei aina päästä yksiselitteisesti, ja usein diagnoosin asettamiseen kuuluu useampi vuosi. Useimmiten tauti etenee hitaasti ja näkökenttäpuutosten etenemistä voidaan hidastaa lääkkein, laser-hoidoin ja leikkauksin.

Glaukooma voidaan luokitella eri perustein tiettyihin alaryhmiin. Glaukooma voi olla synnynnäinen (kongenitaalinen) tai ns. hankittu. Se voidaan jakaa avo- ja sulkukulmaglaukoomaan sen mukaan, millä mekanismilla kammionesteen kulku on vaikeutunut. Glaukooma voi olla myös primaarista tai sekundaarista sen mukaan, liittyykö silmänpaineen nousuun muita tekijöitä vai ei. Primaarissa glaukoomassa kohonneeseen silmänpaineeseen ei liity muita osatekijöitä, kun taas sekundaarisessa glaukoomassa jokin silmänsisäinen tai -ulkoinen tekijä vaikuttaa silmänpaineeseen. Sekundaarinen glaukooma voi myös olla hankittu tai kongenitaalinen, avo- tai sulkukulmaglaukooma. (Kanski, 2007)

Kapsulaari- ja pigmenttigliaukooma ovat sekundaarisen avokulmaglaukooman muotoja. Niiden patofysiologinen mekanismi on esitelty lyhyesti kappaleessa 3.3 (Glaukooman mekanismit). Primaarisen ja sekundaarisen avokulmaglaukooman lisäksi avokulmaglaukooman määritelmään voidaan lukea myös normaalipaineinen glaukooma. (Glaukooma. Käypä Hoito -suositus, 2007)

3.2 Kansanterveydellinen merkitys

Glaukooma on maailmanlaajuisesti toiseksi yleisin sokeuden syy ja yleisin sokeuden syy Euroopassa (EUGS, 2008 ja Ramulu & Friedman, 2008). Suomessa avokulmaglaukooma on silmänpohjarappeuman jälkeen yleisimpiä rekisteröidyn näkövammaisuuden syitä (Ojamo, 2010). On arvioitu, että vuoteen 2020 mennessä glaukoomaa sairastaa maailmanlaajuisesti 80 miljoonaa ihmistä, ja 11.2 miljoonaa sokeutuu molemminpuolisesti taudin seurauksena (Quigley & Broman, 2006).

Niin glaukooman kuin sen aiheuttaman näkövammaisuuden esiintyvyys vaihtelee populaatioittain ja glaukoomatyypeittäin. Avokulmaglaukoomaa tavataan eniten mustilla afrikkalaisilla ja afrikkalaistaustaisilla väestöillä: prevalenssi afrikkalaisessa väestössä on 3,1 %, kun eurooppalaisilla prevalenssi on 1,9 % (Coffey ym. 1993 ja Buhrmann ym. 2000). Esimerkiksi irlantilaisen tutkimuksen (Coffey, Reidy, Wormald ym. 1993) mukaan kaikkien glaukoomatyypien prevalenssi yli 50-vuotiaassa eurooppalaisessa väestössä oli 2,4 %. (taulukko 1)

Sulkukulmaglaukooman prevalenssi on merkittävästi suurempi kiinalaisilla ja jopa 35 % väestön glaukoomaa sairastavista on molemminpuolisesti sokeita (Foster, Oen, Machin ym. 2000). Pseudoekfoliatiiivista glaukoomaa näyttäisi esiintyvän eniten skandinaavisessa väestössä (Ramulu & Friedman, 2008).

Glaukooma on ennen kaikkea ikääntyvien sairaus. Esiintyvyyden nousu iän myötä on todettu useissa tutkimuksissa (Sommer ym. 1991, Mitchell ym. 1996, Bonomi ym. 1998, Mukesh ym. 2002, Jonasson, 2003). Alle 40-vuotiailla tauti on hyvin harvinainen, yli 50-vuotiaista sitä sairastaa

1,5 % ja 80-vuotiaista jo yli 5 % (Toikkanen, 2008). Käytännössä glaukooman iänmukainen riski kaksinkertaistuu joka 10. vuosi (Glaukooma. Käypä Hoito -suositus, 2007).

TAULUKKO 1 – Avokulma- ja sulkukulmaglaukooman prevalenssi populaatiopohjaisissa tutkimuksissa.
(Ramulu & Friedman, 2008)

Etnisyys	Eurooppalainen	Afrikkalainen	Latino	Eteläaasialainen	Kiinalainen
Tutkimus (Maa)	Roscommon, West Ireland	Kongwa, Tanzania	Proyecto Ver, United States	Aravind, India	Tanjong Pagar, Singapore
Ikä (vuosia)	50+	40+	40+	40+	40–79
Prevalenssi, kaikki glaukoomat (%)	2.4	4.2	2.1	2.6	3.7
Prevalenssi, primaari avokulmaglaukooma (%)	1.9	3.1	2.0	1.7	1.8
Prevalenssi, primaari sulkukulmaglaukooma (%)	0.1	0.6	0.1	0.5	1.1
Prevalenssi, kohonnut silmänpaine (%)	4.2	2.7	2.3	1.1	N/A

Kohonnut silmänsisäinen paine on glaukooman tunnetuin ja tärkein riskitekijä, mutta vain pieni osa okulaarisesta hypertensiosta johtaa manifestiin glaukoomaan. Yli puolella glaukoomapotilaista silmänpaine on tilastollisesti normaali (10–21 mmHg) (Mukesh ym. 2002 ja Virta ym. 2009). Siitä huolimatta paineen alentaminen on ainut tunnettu glaukooman hoitomuoto. Iän ja korkean silmänpaineen lisäksi myös suku on kiistaton riskitekijä. Hollantilaisessa aineistossa (Wolfs, Klaver, Ramrattan ym. 1998) glaukoomaa sairastavien sisaruksilla oli 9-kertainen riski sairastua glaukoomaan verrattuna verrokkien sisaruksiin.

Huolimatta glaukooman kiistattomasti merkittävästä kansanterveydellisestä merkityksestä esiintyvyytensä ja invalidisoivan lopputulemansa vuoksi, ei glaukooman seulontaan tai diagnosointiin ole onnistuttu toistaiseksi löytämään tehokasta keinoa. Kehittyneissä maissa edelleen alle puolet glaukoomaa sairastavista tietää sairastavansa glaukoomaa (Mukesh ym. 2002 ja Virta ym. 2009). Väestöpohjan yhä ikääntyessä ja elinajan pidentyessä glaukooman ja mahdollisesti myös sen aiheuttaman näkövammaisuuden esiintyvyys tulee lisääntymään ja siten kansanterveydellinen merkitys yhä korostumaan.

3.3 Glaukooman mekanismit

3.3.1 Mistä korkea paine aiheutuu?

Silmänpaineen nousu aiheutuu yleensä nesteen ulosvirtauksen vaikeutumisesta trabekkelivyöhykkeen alueella (Kivelä, 2011). Hypersekreettion aiheuttamaa silmänpaineen nousua ei juuri esiinny tai se on hyvin harvinaista (Kivelä, 2011).

Eri glaukoomatyyppien patofysiologiset mekanismit eroavat toisistaan. Sulkukulmaglaukoomassa ulosvirtauskanavat tukkiutuvat fysikaalisesti sädelihaksen pullistuessa etukammiota kohti aiheuttaen siten kammiokulman sulkeutumisen. Kongenitaaliglaukooma selittyy pääosin ulosvirtauskanavan rakenteellisilla sikiökautisilla kehityshäiriöillä (Wax, Clark & Civan, 2008), jotka ovat usein perinnöllisiä (Kivelä, 2011).

Avokulmaglaukooman useissa eri muodoissa nesteenpoistumisen patofysiologiaa on selitetty trabekulaarivyöhykkeeseen kertyvällä pigmenttiaineksella, jonka vuoksi matriksi tukkeutuu ja kammionesteen poistuminen häiriintyy (Wax ym. 2008). On olemassa myös muita patofysiologisia selitysmalleja. Pseudoeksfoliatiivisessa glaukoomassa etukammion rakenteisiin, eritoten linssin kapseliin, kammiokulmaan ja korneaan, kertyy vaaleaa, säikeistä materiaalia. Glaukoomatyyppin tarkempi patogeneettinen mekanismi ei ole tiedossa. (Riedel & Samuelson, 2008)

Pigmentti-glaukoomassa iiriksen epiteelistä irtoava hienojakoinen pigmenttiaines saostuu etukammion rakenteisiin aiheuttaen siten kammiokulman ulosvirtausjärjestelmän vähittäistä tukkeutumista (Shields, 2008). Yllämainittuja tiloja esiintyy kuitenkin myös silmissä, joihin ei kehity glaukoomaa (Riedel & Samuelson, 2008 ja Shields, 2008). Ulosvirtauskanavan tukkeutuminen saati kohonnut silmänpaine eivät siis selitä kuin osan glaukooman syntymekanismeista. Aina ei myöskään ole täysin selvää, missä kohdassa nesteen ulosvirtaus tarkalleen ottaen vaikeutuu glaukooman kehittyessä.

Fysiologinen ikääntyminen vaikuttaa silmän paineensäätelyjärjestelmään. Tiedetään, että iän myötä trabekkelivyöhykkeen solukkuus vähenee, ja ekstrasellulaariset kertymät lisääntyvät sekä trabekkelivyöhykkeessä että uveoskleraalisessa ulosvirtauskanavassa. Vähentämällä nesteen ulosvirtausta nämä tekijät altistavat silmää glaukooman kehittymiselle. (Wax ym. 2008)

Myös glukokortikoidit voivat aiheuttaa glaukoomaa samantapaisin mekanismein kuin primaarissa avokulmaglaukoomassa. Ne vähentävät kammionesteen ulosvirtausta ja järjestävät trabekkelivyöhykkeen mikrofilamentteja uudelleen aiheuttamalla siten trabekkelivyöhykkeen solukkoon toimintavajaus, ja nostavat täten silmänpainetta. (Clark, Wilson, McCartney ym. 1994) Myös useita glaukoomaan liittyviä proteiineja sekä geenejä ja niiden mutaatioita on tunnistettu. Esimerkiksi myosilliini- ja optineuriini-geenimutaatioiden ajatellaan olevan vastuussa autosomaalisesti dominantisti periytyvästä primaarista avokulmaglaukoomasta. (Rezaie ym. 2002 ja Forsman ym. 2011)

3.3.2 Mitä korkea paine aiheuttaa?

Kohonnut silmänpaine on glaukooman synnyn ja progression kausaalinen riskitekijä, oli paineennousun syy tiedossa tai ei. (Gordon ym. 2002 ja Heijl ym. 2002) Glaukomatoottisten vaurioiden kehittymisessä vallitsee kaksi hypoteesia. Ensimmäisen mukaan pitkittyneen kohonneen silmänpaineen vaikutuksesta retinan gangliosolukkoon kohdistuu painetta, joka mekaanisesti vaikeuttaa solujen ravinnonsaantia, ja siten aiheuttaa solukuolemaa. (Flammer, 1994) Toisen keskeisen hypoteesin mukaan heikentyneellä verenkierrolla ja siten kroonisella hypoksialla tai iskemialla on merkittävä osansa näköhermon neuropatian kehittymisessä. (Tielsch ym. 1995 ja Johnson ym. 2000) Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näköhermon vaurioiden on arvailtu voivan syntyä tai edetä esimerkiksi oksidatiivisen stressin, eksitotoksisuuden, vapaiden radikaalien, neurotrofiini-vajauksen, inflammatoristen sytokiinien, poikkeavan immuunivasteen tai muiden vielä tuntemattomien tekijöiden vaikutuksesta. (Wax ym. 2008)

Yksinkertaisemmin voisi sanoa, että glaukoomaattisen silmän neuroneissa, retinan glia-soluissa ja näköhermossa on siis syystä tai toisesta ylimäärin fysiologista stressiä, joka johtaa solukkojen ennenaikaiseen kuolemaan, ja jonka seurauksena glaukomatoottinen optinen neuropatia kehittyy.

(Wax & Tezel, 2002)

Glaukooman patogeneesin solutason mekanismeja ei edelleenkään täysin ymmärretä. On epätodennäköistä, että yksittäinen patofysiologinen mekanismi selittäisi glaukooman synnyn tai progredioimisen kaikilla potilailla. Todennäköisesti sairauden puhkeamisen ja etenemisen mekanismeja on useita, ja jokaisella mekanismilla on kliiniseen fenotyyppiin vaihtelevia vaikutuksia.

Glaukoomalle tyypillinen optinen neuropatia syntyy ja etenee vaivihkaa vuosien kuluessa pääosin oireettomana. Patofysiologisen prosessin ajatellaan tapahtuvan retinan gangliosoluissa hitaan, degeneratiivisen apoptoosin kautta (Wax ym. 2008). Glaukoomamuutosten kehittyessä näköhermon päässä voidaan havaita ekskavaatiota, eli keskikuopan laajenemista, ja nystyä ympäröivän neuronien aksonipuuston ohenemista. Hermosäiekerroksessa voidaan usein havaita muutoksia jo ennen kuin ne ovat todettavissa näköhermon päässä tai näkökentässä, ja näköhermon päänkin muutokset yleensä edeltävät näkökenttämuutoksia (Glaukooma. Käypä Hoito -suositus, 2007). Tyypillisesti ensin heikkenee perifeerinen näkökyky, ja vähitellen näkökenttäpuutoksia ilmaantuu myös keskeisen näön alucelle. Joskus keskeisiä näkökenttäpuutoksia ilmaantuu jo taudinkulun alkuvaiheessa. Glaukooma johtaa, hoitamattomana ja usein hoidettunakin, aikanaan näkökyvyn osittaiseen tai totaaliseen menetykseen.

3.4 Diagnostiikka ja hoitovaihtoehdot

3.4.1 Diagnostiikka

Glaukooman diagnoosikriteereistä ei tieteellisessä kirjallisuudessa ole esitetty yksiselitteistä ja yleisesti hyväksytyä määritelmää. Käytännössä diagnoosi perustuu useiden eri tutkimusmenetelmien avulla saadun informaation yksilölliseen tulkintaan. Suomalaisen glaukooman Käypä Hoito -suosituksen (2007) mukaan diagnoosi perustuu näköhermon pään, hermosäiekerroksen, näkökentän, silmänpaineen ja kammiokulman tutkimiseen.

Näöntarkkuuden ja silmänpohjan tutkiminen kuuluvat silmän perustutkimuksiin. Yleislääkäri voi lisäksi mitata silmänpaineen: käytännössä toistetuksi todettu kohonnut silmänpaine edellyttää tarkempaa glaukoomaselvittelyä. Diagnoosin tekee lähes aina silmälääkäri. Tutkimuksia määrättäessä on otettava huomioon potilaan ikä, glaukooman vaikeusaste ja muut mahdolliset silmäsairaudet. (Glaukooma. Käypä Hoito -suositus, 2007)

Diagnostiikan osuvuus kasvaa, kun yhdistetään usealla eri tutkimusmenetelmällä saatua tietoa. Silmänpaineen lisäksi suositellaan glaukoomadiagnoosin tueksi vähintään gonioskopiaa ja näkökenttätutkimusta. Näkökenttä ja silmänpaine suositellaan tutkittaviksi toistetuksi. Näköhermon pään ja hermosäiekerroksen valokuvaus helpottaa ja varmentaa glaukooman diagnostiikkaa antaen objektiivisemmin arvioitavaa informaatiota näköhermon pään ja hermosäiekerroksen tilasta. Myös uudet hermosäiekerroksen paksuutta mittaavat menetelmät voivat antaa viitteitä kehittyvästä glaukoomavauriosta, vaikka näkökenttäpuutoksia ei olisikaan dokumentoitavissa (Zangwill ym. 2005 ja Nukada ym. 2012) Kammiokulman tutkiminen eli gonioskopia on välttämätön diagnostinen tutkimus avo- ja sulkukulmaglaukooman erottelua varten. (Glaukooma. Käypä Hoito -suositus, 2007)

3.4.2 Hoitovaihtoehdot

Glaukoomaa hoidetaan alentamalla silmänpainetta lääkityksen, laserhoidon, syklofotokoagulaation tai leikkaushoidon avulla. Yleensä aloitetaan lääkehoidolla, jolloin vaihtoehtoja eri lääkeryhmien

suhteen on runsaasti. Lasertrabekuloplastia eli kammiokulman laserhoito (LTP) on hyvä vaihtoehto ensilinjan hoidoksi lääkityksen sijaan tai jatkossa, mikäli yksinkertaisella lääkityksellä ei todennäköisesti päästä tavoitepaineeseen ja halutaan välttää polyfarmasiaa tai leikkausta, tai jos lääkehoidon toteutuksessa ilmenee motivaatio-ongelmia (Kanski, 2007 ja EUGS, 2008). Euroopan glaukoomaseuran suosituksen (2008) mukaan on syytä harkita toimenpiteitä, mikäli hoitotasapainon saavuttamiseksi tarvitaan enemmän kuin kaksi lääkettä. Aloitettaessa hoito LTP:lla noin puolet potilaista ei tarvitse lääkitystä 1-2 vuoden kuluttua (Glaukooma. Käypä Hoito -suositus, 2007). Hoidon silmänpainetta laskeva vaikutus heikkenee noin 8% vuosittain (Eendebak ym. 1990 ja Chung ym. 1998), ja yleensä lääkitys joudutaan aloittamaan muutamien vuosien kuluttua.

Erityisen korkean silmänpaineen tapauksissa voidaan harkita hoidon aloittamista myös leikkaushoidolla eli yleisimmin trabekulektomiolla, jossa kovakalvoon tehdyn läpän alle tehdään reikä etukammioon kammionesteen johtamiseksi reiän kautta episkleraalisiiin laskimoihin. Iridotomia on ahdaskulmaglaukoomassa tehtävä toimenpide, jossa tehdään laserilla aukkoja värikalvoon etu- ja takakammion paine-eron tasoittamiseksi. Leikkaushoitoon voidaan päätyä myös, mikäli lääkehoidolla tai LTP:lla ei ole päästy tavoitepaineeseen, tai mikäli potilas ei sovellu lasertrabekuloplastiaan (Kanski, 2007). Leikkaushoito laskee silmänpainetta tehokkaammin kuin lääkitys ja laserhoito ainakin korkeapaineisissa silmissä, mutta sen riskit ovat lääke- ja laserhoitoa vakavampia. (Glaukooma. Käypä Hoito -suositus, 2007) Syvä sklerotomia edustaa ei-invasiivista filtraatiokirurgiaa ollen toimenpiteenä trabekulektomiaa turvallisempi, muttei yllä samoihin tuloksiin vaikuttavuudessaan. (Walker & Piltz-Seymour, 2008) Syklofotokoagulaatiolla ja jäädytyshoidolla voidaan vähentää kammionesteen muodostusta tuhoamalla *corpus ciliarea* silmän pinnalta käsin.

Ennen glaukooman hoidon aloitusta arvioidaan ja asetetaan tavoitepainetaso, joka hoidolla pyritään saavuttamaan. Suomessa silmänpaineen minimitaloitetaso on 25% lähtötasoa matalammalla. Periaatteessa tavoitellaan sitä painetasoa, jolla glaukomaattisia vaurioita ei synny, tai jolla olemassa olevat vauriot eivät etene. (Glaukooma. Käypä Hoito -suositus, 2007) Oletuksena siis useimmiten toimii se, että hoidon aloitusta edeltänyt silmänpaineen taso on aiheuttanut glaukomaattisia vaurioita, ja on siten liian korkea. Hoidon alussa pyritään myös arvioimaan kunkin potilaan yksilöllinen taudin etenemisnopeus, mieluiten ensimmäisten 2-3 vuoden aikana (EUGS, 2008). Hoidon tavoitteena on myös riittävä hoidon tehon monitorointi, jolloin myös taudin etenemisnopeutta voidaan arvioida. Hoidon aikana seurataan näköhermon päätä ja näkökenttää, ja mikäli näissä havaitaan taudin etenemistä, on hoidon tavoitepainetaso asetettava alemmas. (Kanski, 2007)

4 GLAUKOOMAN LÄÄKEHOITO

4.1 Yleistä

Pääasialliset tavoitteet glaukooman hoidossa ovat funktionaalisen näkökyvyn sekä elämänlaadun ylläpito. Laajat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että silmänpohjamuutosten etenemisen ehkäiseminen glaukomaattisissa silmissä kohonnutta silmänpainetta alentamalla on hyödyllistä. (Walker & Piltz-Seymour, 2008) Tämä onkin toistaiseksi ainut hoitokeino kaikissa glaukoomatyypeissä ja pääosin painetta pyritään alentamaan lääkehoidolla. Tietyillä glaukoomalääkkeillä on esitetty olevan myös verenvirtausta parantavia tai neuroprotektiivisia ominaisuuksia. Väitteiden tueksi ei ole kuitenkaan esitetty kattavia kliinisiä tutkimuksia. (Määttä & Puska, 2009)

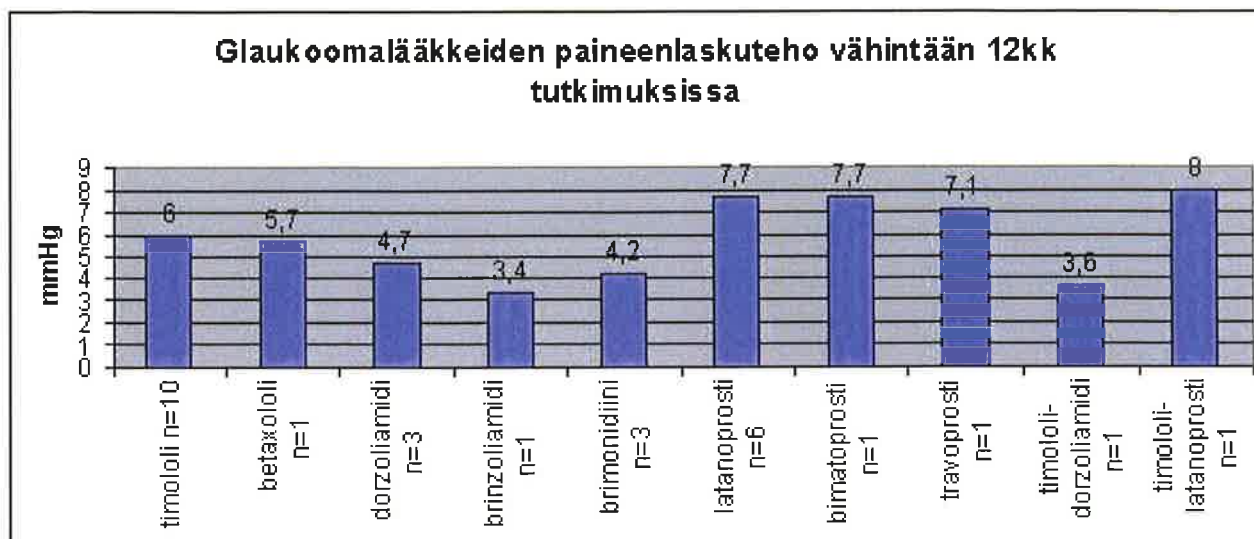
Glaukooman lääkehoito toteutetaan pääosin paikallisilla tippa- ja geelivalmisteilla, joita käytetään säännöllisesti ja jatkuvasti. Lääkityksen tarve ja laatu tulisi suunnitella yksilöllisesti potilaan ikä, perussairaudet ja glaukooman vaikeusaste sekä lääkityksellä todennäköisesti saavutettava teho huomioon ottaen. Pääperiaatteina tulisi valita lääke, jolla on vähäisimmät sivuvaikutukset. Valittua lääkehoitoa tulisi käyttää pienimmällä mahdollisella annoksella ja mahdollisimman harvoin annosteltuna. Lääkehoito tulisi aloittaa pääasiassa yhdellä lääkkeellä, useimmiten hyviä vaihtoehtoja alkajaiseksi ovat prostaglandiiniainalogi tai beetasalpaaja. (Kanski, 2007 ja Walker & Piltz-Seymour, 2008)

Lääkehoidon vaikuttavuutta ja toteutumista tulisi kontrolloida riittävän tiheästi. Suomalainen Käypä Hoito – suositus (2007) ei ole antanut lääkehoidon tehon ja sivuvaikutusten kontrolloimisesta erillistä aikataulusuositusta. Sen mukaan suositeltava paineenlasku lähtötilanteesta on vähintään 25 %. Uuden lääkkeen aloittamisen jälkeen yli neljän elohopeamillimetrin silmänpaineen lasku voidaan tulkita merkitseväksi. Jos merkitsevää silmänpaineen laskua ei ole tapahtunut, voidaan lääkeaine vaihtaa toiseen tai lisätä rinnalle toinen lääkeaine. Glaukooman Käypä Hoito -suosituksen (2007) mukaan tulisi ensisijaisesti kokeilla vaihtoa toiseen lääkeaineeseen lääkityksen lisäämisen sijaan. Käypä Hoito -suosituksen mukaisia paikallislääkkeiden tehoeroja voi tarkastella taulukosta 2. Eri lääkkeiden silmänpainetta alentava teho voi vaihdella myös potilaskohtaisesti. Kun glaukoomaa on päätetty alkaa hoitaa, on lääkehoito käytännössä elinikäinen. Tarkemmin lääkehoidon kohdentamista ja seuranta käsitellään kappaleessa 4.4.3.

Tässä luvussa käsitellään kunkin glaukoomaan käytettävän lääkeaineryhmän vaikutusmekanismeja, tehoa ja sivuvaikutuksia erikseen, seuraavia poikkeuksia lukuun ottamatta. Ainoa oraalista glaukoomalääkettä asetatsoliamidia käytetään edelleen, mutta sen systeemiset sivuvaikutukset rajaavat käytön lähinnä hankaliin glaukoomatapauksiin, lyhytaikaiseen käyttöön sekä ensiaputilanteisiin esimerkiksi sulkukulmaglaukoomakohtauksessa, jossa sitä voidaan käyttää myös suonensisäisesti. Harvoin systeemisenä lääkkeenä voidaan akuutissa glaukoomakohtauksessa käyttää myös mannitolia, joka laskee silmänpainetta poistamalla kammionestettä osmoottisen paineen avulla. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011)

Silmänpainetta alentavat lääkkeet joko vähentävät kammionesteen muodostusta, helpottavat sen ulosvirtausta tai vaikuttavat molemmiin tavoin. Kammionesteen muodostumista sädekehän epiteelissä voidaan vähentää sekä adrenergisillä agonisteilla että antagonistilla: sekä alfa2-reseptorien stimulaatio että beeta-reseptorien antagonisointi vähentävät kammionesteen muodostumista. Tällä tavoin vaikuttavia lääkeaineita ovat beetasalpaajat, sympatomimeetit sekä hiilihappoanhydraasin estäjät. Kammionesteen ulosvirtaukseen vaikuttavia glaukoomalääkkeitä ovat sekä parasympato- että sympatomimeetit ja prostaglandiinijohdokset. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011) Viime vuosien ajan glaukooman lääkehoidon perustan ovat muodostaneet prostaglandiiniainalogit ja beetasalpaajat.

TAULUKKO 2. Glaukoomalääkkeiden paineenlaskuteho ja lääkitysvaihtoehtojen erot.
(Glaukooma. Käypä Hoito –suositus, 2007)



4.2 Paikallislääkkeiden vaikutusmekanismit ja teho

4.2.1 Beetasalpaajat

Beetasalpaajat ovat olleet oleellinen osa glaukooman hoitoa 70-luvulta saakka, jolloin ensimmäiset paikalliset beetasalpaajavalmisteet tulivat markkinoille. (Gross, 2008) Beetasalpaajat alentavat silmänpainetta vähentämällä kammionesteen muodostumista sädekehän epiteelissä salpaamalla siellä adrenergisia β -reseptoreita. (Gross, 2008 ja Ylitalo ym. 2011) Suomessa glaukooman hoidossa ovat käytössä epäselektiivinen beetasalpaaja timololi sekä β_1 -selektiivinen betaxololi. Ne alentavat silmänpainetta sekä paikallisesti että systeemisesti käytettyinä. Glaukooman hoidossa beetasalpaajia käytetään paikallisesti tippoina. Tavallisesti molempia annostellaan kahdesti päivässä (2,5 tai 5 mg/ml), mutta depottippoina (1 mg/ml) timololia voidaan annostella kerran päivässä (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011). Usein jo lääkeaineen alhaisemmilla konsentraatioilla saadaan valtaosalle potilaista riittävä hoitovaste. (Gross, 2008) Timololia on myös useissa yhdistelmävalmisteissa ja se kuuluukin glaukooman lääkehoidon perusarsenaaliin.

Timololi on betaxololia käytetympi glaukooman paikallishoidossa epäselektiivisyydestään huolimatta. Se on betaxololia hieman tehokkaampi (taulukko 2), alentaen tutkimusten mukaan silmänpainetta ainakin 20-25% silmän painetasosta riippuen. (Glaukooma. Käypä Hoito –suositus, 2007, EUGS, 2008 ja Gross, 2008) Maksimaalinen paineenlaskuteho saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua lääkkeenotosta. Systeeminen beetasalpaus heikentää paikallisen beetasalpaajan tehoa. Glaukoomalääkkeistä erityisesti beetasalpaajien teho voi myös hiipua ajan myötä. (Määttä & Puska, 2009) Beetasalpaaja on hieman prostaglandiinijohdoksia turvallisempi aloituslääke leikkaus- ja tulehduspotilailla. Beetasalpaajien käytön vasta-aiheita ovat II- ja III-asteen eteis-kammiokatkos, matala verenpaine tai hidas syke, hoitamaton sydämen vajaatoiminta ja krooninen ahtauttava keuhkosairaus tai astma. (Gross, 2008)

4.2.2 Prostaglandiiniainalogit

Prostaglandiiniainalogit kuuluvat glaukoomalääkkeiden nuorempaan sukupolveen, joka on osoittanut lupaavia tuloksia glaukoomalääkityksen saralla ja sivuuttanut nopeasti timololin paikan glaukooman ensilinjan lääkkeenä. Prostaglandiinijohdannaiset, toisin kuin beetasalpaajat, lisäävät

kammionesteen ulosvirtausta uveoskleraalisin reitin kautta. Tämän ajatellaan selittävän niiden silmänpainetta alentavan vaikutuksen. Prostaglandiini-analogeista yleisimmin on käytössä latanoprosti. Uudempia ryhmän lääkkeitä ovat bimatoprosti, travoprosti ja tafluprosti. Kaikki ryhmän lääkkeet annostellaan kerran vuorokaudessa ja ne ovat varsin hyvin siedettyjä sivuvaikutustensa puolesta (Gross, 2008). Kaikki prostaglandiini-analogit tafluprostia lukuun ottamatta ovat saatavina myös yhdistelmävalmisteina timololin kanssa. Tafluprostista on markkinoilla säilöntäaineeton kerta-annospipetillinen valmiste. (Pharmaca Fennica, 2012)

Latanoprosti laskee silmänpainetta noin 3-4 tunnin kuluttua annostelusta, enimmäisvaikutus saavutetaan 8-12 tunnin kuluttua ja lääkkeen tehon vaihtelu on vähäistä vaikutusaikaan nähden. Toisaalta alan kirjallisuuden mukaan prostaglandiini-analogien täyden tehon saavuttamiseen menee jopa 4-6 viikkoa (Määttä & Puska, 2009). Prostaglandiini-johdokset näyttävät alentavan silmänpainetta jonkin verran timololia tehokkaammin (taulukko 2). 6-12 kuukauden seurannassa latanoprosti alensi silmänpainetta 1-2 mmHg enemmän kuin timololi (Glaukooma. Käypä Hoito – suositus, 2007). Euroopan glaukoomaseuran suosituksen (2008) mukaan latanoprosti alensi silmänpainetta lähtötasosta jopa 31 %. Myös bimatoprosti ja travoprosti näyttävät olevan vaikutuksiltaan ja teholtaan latanoprostin kaltaisia. (Glaukooma. Käypä Hoito – suositus, 2007, Gross, 2008, EUGS, 2008 ja Ylitalo ym. 2011)

4.2.3 Hiilihappoanhydraasin estäjät

Kammionesteen aktiivisessa erityksessä tärkeä entsyymi on hiilihappoanhydraasi, joka katalysoi hiilidioksidin ja veden yhtymistä bikarbonaatiksi. Hiilihappoanhydraasin estäjät puuttuvat nimensä mukaisesti tähän katalyysiin todennäköisesti estämällä bikarbonaatin muodostumista hiilidioksidista, ja siten vähentäen kammionesteen eritystä. Hiilihappoanhydraasin estäjien vaikutusmekanismi glaukoomassa on kuitenkin vielä osittain selvittämättä. Hiilihappoanhydraasin estäjiä käytetään sekä akuutissa että kroonisessa glaukoomassa. Paikallisesti käytettäviä hiilihappoanhydraasin estäjiä ovat brintsoliamidi ja dortsoliamidi, ja ne ovatkin osittain korvanneet systeemisesti annettavan asetatsoliamidin. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011)

Paikalliset hiilihappoanhydraasin estäjät laskevat ilmeisesti silmänpainetta timololia heikommin. Glaukooman Käypä Hoito – suosituksen (2007) mukaan silmänpaine laskee niillä 1-2 mmHg timololia vähemmän (taulukko 2). Euroopan glaukoomaseuran suosituksen (2008) mukaan saavutetaan parhaimmillaan 20 % lasku lähtötasosta. Brintsoliamidin ja dortsoliamidin tehot vastasivat toisiaan käytettäessä niitä yksittäislääkityksinä 2-3 kertaa päivässä tai kahdesti päivässä timololin lisänä. Tutkimukset ovat myös osoittaneet hiilihappoanhydraasin estäjien soveltuvan saavutettavan lisätehon puolesta hyvin yhdistelmä-lääkityksen osaksi (Gross, 2008).

4.2.4 Sympatomimeetit – parasympatomimeetit

Sympatomimeeteistä paikallisina glaukoomalääkkeinä Suomessa tunnetaan apraklonidiini sekä brimonidiini. Näistä käytetympi brimonidiini on hyvin selektiivinen adrenergisten alfa₂-reseptorien agonisti. Se vähentää silmänpainetta hidastamalla kammionesteen muodostumista sekä mahdollisesti helpottaa myös kammionesteen poistumista. Apraklonidiini toimii samalla tavoin. Brimonidiinia (2 mg/ml) tiputetaan kahdesti päivässä. (Gross, 2008 ja Ylitalo ym. 2011) Teholtaan brimonidiini on ilmeisesti hieman timololia heikompi ja se on huomattavasti lyhytvaikutteisempi. Haettaessa tasaisempaa ja tehokkaampaa vaikutusta brimonidiinia voidaan annostella kolmasti päivässä. (Määttä & Puska, 2009) Glaukooman Käypä Hoito – suosituksen (2007) mukaan 12 tuntia lääkkeen tiputtamisen jälkeen mitattuna brimonidiini alentaa silmänpainetta keskimäärin 1,9 mmHg vähemmän kuin timololi (taulukko 2). Sympatomimeetit soveltuvat lähinnä avokulmaglaukooman hoitoon, eikä apraklonidiinia juuri käytetä kroonisen glaukooman hoidossa (Gross, 2008 ja Ylitalo ym. 2011). Brimonidiinilla on arveltu olevan myös

potentiaalisia neuroprotektiivisiä vaikutuksia, joskaan tuloksia sen suhteen ei tutkimuksissa toistaiseksi ole saatu. (Gross, 2008)

Parasympatomimeeteistä glaukooman hoidossa käytetään vielä pilokarpiinia, joka alentaa silmänpainetta supistamalla siliarilihasta, ja siten helpottamalla kammionesteen poistumista trabekkelivyöhykkeen kautta. Miootit olivat ensimmäisiä glaukooman hoidossa käytettyjä lääkkeitä, mutta pilokarpiinin asema glaukooman hoidossa on vähentynyt huomattavasti viimeisen vuosikymmenen aikana suositeltavampien lääkevalmisteiden tultua markkinoille. Pilokarpiini on nimittäin suhteellisen lyhytvaikutteinen ja sen aiheuttamat paikalliset sivuvaikutukset ovat kohtalaisen yleisiä. Paikallisia pilokarpiinitippoja käytetään vielä ajoittain sulkukulmaglaukooman hoidossa tai yhdistelmälääkityksen osana sitä sietäville. Pilokarpiini laskee silmänpainetta noin 20–30 %, ja sitä voidaan käyttää myös yhdistelmälääkityksen osana esimerkiksi beetasalpaajien kanssa hoidon tehostamiseksi. (Gross, 2008)

4.2.5 Yhdistelmävalmisteet

Glaukoomalääkkeiden paikalliset yhdistelmävalmisteet ovat tällä hetkellä timololin ja toisen glaukooman hoidossa käytettävän lääkkeineen yhdistelmiä. Tänä päivänä saatavilla olevia lääkkeiden yhdistelmävalmisteita ovat pilokarpiinin, brimonidiinin, hiilihappoanhydraasin estäjän (brintsoliamidi, dortsoliamidi) tai prostaglandiini-analogin (latanoprosti, bimatoprosti, travoprosti) kombinaatiot timololin kanssa. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011) Yhdistelmävalmisteita annostellaan lääkeaineyhdistelmästä riippuen kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa. (Glaukooma. Käypä Hoito – suositus, 2007)

Glaukooman Käypä Hoito – suosituksen mukaan timololin ja latanoprostin yhdistelmälääkitys laskee silmänpainetta keskimäärin 1,1 mmHg enemmän verrattuna latanoprostiin yksinään ja keskimäärin 2,4 mmHg enemmän verrattuna timololiin yksinään. Timololin ja travoprostin yhdistelmävalmiste on lähes yhtä tehokas kuin timololia ja latanoprostia sisältävä valmiste, ja yhtä tehokas kuin lääkkeineet erikseen käytettyinä. Dortsoliamidin ja timololin yhdistelmävalmiste laskee ilmeisesti silmänpainetta yhtä tehokkaasti kuin kyseiset lääkkeineet erikseen käytettyinä. Brimonidiinin ja timololin yhdistelmävalmiste ilmeisesti laskee silmänpainetta 1 mmHg enemmän kuin timololi ja keskimäärin 1,8 mmHg enemmän kuin brimonidiini yksinään. (Glaukooma. Käypä Hoito – suositus, 2007)

4.3 Lääkkeiden sivuvaikutukset

4.3.1 Yleistä

Glaukooman hoidossa käytettävillä lääkkeillä on sekä paikallisia että systeemisiä sivuvaikutuksia, joista yleisimmät eivät uhkaa henkeä tai näkökykyä. Joitain potentiaalisesti jopa henkeä tai näkökykyä uhkaavia sivuvaikutuksia on glaukoomalääkkeilläkin olemassa. Niiden välttämiseksi oikea potilasvalinta, sekä oikean lääkkeen valinta oikealle potilaalle, on olennaista. Sivuvaikutukset vaihtelevat lääkkeineen ja myös potilaan mukaan, ja tietyt erityisryhmät, kuten ikääntyneet potilaat, ovat alttiimpia kokemaan sivuvaikutuksia. Toisaalta tiettyjä lääkkeitä ei sivuvaikutustensa vuoksi suositella käytettäväksi tiettyjen potilasryhmien kohdalla. Esimerkiksi paikallisiakaan beetasalpaajia ei ole perusteltua määrätä astmaa tai sairastavaa sinus -oireyhtymää sairastavalle potilaalle. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011)

Allergiset reaktiot voivat ilmetä vain paikallisina tai systeemisinä reaktioina aina anafylasiaan saakka. Yleisimmin allergiaa aiheuttavat brimonidiini ja hiilihappoanhydraasin estäjät. Useimmat sulfa-allergikot saattavat sietää brintsoliamidia ja dortsoliamidia, mutta niitä tulisi välttää, jos

potilas on saanut aikaisemmin anafylaktisen reaktion sulfasta. (Määttä & Puska, 2009) Myös paikallisten lääkeaineiden apuaineet voivat allergisoida tai aiheuttaa joillekin sivuvaikutuksia. Muun muassa säilöntäaineena käytetyn bentsalkoniumkloridin on todettu aiheuttavan toksisia, tulehduksellisia, degeneratiivisia ja allergisia reaktioita (Pharmaca Fennica, 2012).

Suurin osa potilaista sietää kuitenkin yhtä tai useampaa paikallislääkitystä ilman havaittavia sivuvaikutuksia. (Walker & Piltz-Seymour, 2008) Silmälääkkeet myös aiheuttavat harvoin systeemisiä haittoja, kun niiden käytössä vain noudatetaan annettuja ohjeita. (Salminen, 2010)

4.3.2 Paikalliset sivuvaikutukset

Käytännössä kaikkia paikallisia glaukoomalääkkeitä käytettäessä esiintyy paikallisina sivuvaikutuksina ajoittain silmien punoitusta, ärsytystä, kirvelyä, silmien vetistystä, roskan tunnetta silmässä ja hetkellistä näön sumentumista. Yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat sidekalvon punoitus, kirvely ja kuivuus. Herkkäsilmäiset ja allergiset potilaat saavat usein ärsytysoireita. (Määttä & Puska, 2009) Ärsyttäviä paikallisoireita ilmoitetaan olevan muun muassa apraklonidiinilla, brimonidiinilla, beetasalpaajilla ja paikallisesti annosteltavilla hiilihappoanhydraasin estäjillä. (Pharmaca Fennica, 2012) Ne johtuvat pääpiirteissään siitä, että paikalliset lääkeaineet muuttavat kyynelnestettä ja haittaavat sarveiskalvon ja silmämunan sekä -luomien pintakerroksen toimintaa. (Salminen, 2010)

Silmätippojen säilöntäaineena käytettävän bentsalkoniumkloridin on Käypä Hoito -suosituksessa (2007) todettu voivan aiheuttaa allergisia sekä toksisia reaktioita. Hatisen ym. (1985) tutkimuksessa todettiin bentsalkoniumkloridin aiheuttavan kontaktiallergiaa 3.7 %:lla säilöntäaineellisten silmätippojen käyttäjistä. Brimonidiinista maailmalla markkinoille viime vuosina tullut valmiste, jossa bentsalkoniumkloridi-säilöntäaine on vaihdettu *Purite*-säilöntäaineeseen, on vähentänyt paikallisen brimonidiinivalmisteen aiheuttamien allergisten reaktioiden määrän puoleen (Gross, 2008). Suomessa ei tätä valmistetta myydä. Sen sijaan Suomessakin myytävän travoprostivalmisteen ja travoprosti-beetasalpaaja-yhdistelmävalmisteen säilöntäaine on hiljattain vaihdettu bentsalkoniumkloridista *polyquadiin*.

Myös beetasalpaajilla on raportoitu paikallisia allergisia reaktioita. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011) Muutoin niitä siedetään paikallisten sivuvaikutusten osalta hyvin. Prostaglandiiniainalogien aiheuttamat haitat ovat pääasiassa paikallisia ja myös varsin vähäisiä. (Gross, 2008) Ainakin latanoprosti voi pitkään käytettäessä lisätä värikanalon ruskeaa pigmentaatiota. Sidekalvon verestystä esiintyi eräässä tutkimuksessa jopa 45 prosentilla bimatoprostin käyttäjistä, mutta se aiheutti potilaille useimmiten vain vähäistä haittaa. (Higginbotham, Schuman, Goldberg ym. 2002) Lisäksi voi ilmetä silmäripsien ja ympäröivien ihokarvojen muutoksia sekä paikallista ärsytystä. Prostaglandiiniainalogit saattavat aiheuttaa myös ripsien kasvamista, sivuvaikutusta jota myös kauneusteollisuus on maailmalla käyttänyt hyväkseen (Kalliokoski, 2009). Muiden prostaglandiiniainalogien sivuvaikutukset ovat samankaltaisia. (Ylitalo ym. 2011 ja Pharmaca Fennica, 2012)

Erot hiilihappoanhydraasin estäjien brintsoliamidin ja dortsoliamidin sivuvaikutusten suhteen ovat pieniä ja sivuvaikutukset rajoittuvat yleensä paikallisiin ärsytysoireisiin. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011) Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (Strahlman, Tipping & Vogel, 1996) dortsoliamidia käyttäneistä potilaista noin 1/3 koki paikallisina sivuvaikutuksina polttelua, pistelyä tai epämiellyttävää tuntemusta. Kuitenkin vain viisi % potilaista lopetti paikallisen dortsoliamidin käytön sivuvaikutusten takia, joista valtaosa oli paikallisia.

Brimonidiini näyttää aiheuttavan paikallista ärsytystä ja kirvelyä, mutta merkittävimpänä paikallisena haittana lääkeaineen kohdalla lienee silmän pinnan kuivuminen (Pharmaca Fennica,

2012). Pilokarpiinin yleisimpiä paikallisia sivuvaikutuksia ovat yleisten ärsytysoireiden lisäksi mustuaisen supistumisesta seuraavat näön hämärtyminen, heikkeneminen tai näköhäiriöt, lasiaismuutokset sekä paikallinen ärsytys ja silmäluomikipu. (Gross, 2008 ja Pharmaca Fennica, 2012) Pilokarpiinin harvinainen, mutta vakava paikallinen sivuvaikutus on verkkokalvon irtauma. (Pharmaca Fennica, 2012)

4.3.3 Systemiset sivuvaikutukset

Kaikilla paikallisesti käytettävillä glaukoomalääkkeillä on potentiaalisesti myös systeemisiä sivuvaikutuksia, jotka kuitenkin ovat suhteellisen harvinaisia. Prostaglandiiniainalogien kohdalla systeemisiä sivuvaikutuksia esiintyy erittäin harvoin, joskin niiden on epäilty yksittäistapauksissa pahentaneen muun muassa astmaa tai hengenahdistusta. (Gross, 2008 ja Pharmaca Fennica, 2012) Glaukooman hoito silmäspesifisin, minimaalisen määrän lääkettä sisältävin ja verenkierrossa inaktivoituvien prostaglandiini johdoksien onkin ratkaisevasti vähentänyt glaukoomalääkkeiden systeemisiä haittoja. (Salminen, 2010)

Merkittävimpiä paikallislääkitysten systeemisiä sivuvaikutuksia lienee beetasalpaajilla. Timololin paikallisen annostelun jälkeen on dokumentoitu keskushermosto-oireita, bradykardiaa, johtumishäiriöitä, sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja muita sydänoireita sekä keuhko-obstruktion pahenemista. Beetasalpaajien aiheuttama bronkospasmi on potentiaalisesti hengenvaarallinen haittavaikutus (Kanski, 2007). Beetasalpaajien paikallisessa käytössä tulisikin noudattaa samoja kontraindikaatioita kuin systeemisessä käytössä (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011), eikä täten aloittaa beetasalpaajalääkitystä astmatikolle tai keuhkokroonikolle. β_1 -selektiivinen betaksololi aiheuttaa systeemisiä haittoja timololia vähemmän (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011), mutta on heikomman tehonsa vuoksi Suomessa ”isoveljeään” selvästi vähemmän käytetty glaukoomalääke.

Myös pilokarpiini saattaa lisätä astmaoireita. Lisäksi pilokarpiinin mahdollisia, joskin suhteellisen harvinaisia systeemisiä sivuvaikutuksia ovat muun muassa päänsärky, pahoinvointi ja huimaus. (Pharmaca Fennica, 2012) Paikallisen pilokarpiinilääkityksen aiheuttamat systeemiset kolinergetiset haitat ovat varsin harvinaisia (Gross, 2008). Brimonidiini sen sijaan voi aiheuttaa muun muassa suun kuivumista ja väsymystä, joista väsymys voi joillakin potilailla jopa hankaloittaa autolla ajoa. (Ylitalo ym. 2011)

Hiilihappoanhydraasi-entsyymiä on silmän lisäksi muuallakin kehossa, joten eritoten systeemisesti käytettävän asetatsoliamidin systeemiset haittavaikutukset ovat merkittäviä. Asetatsoliamidi aiheuttaa tavallisimmin muun muassa metallista makua suuhun, raajojen pistelyä, ihon tunnottomuutta, suolisto-oireita ja väsymystä. Harvinaisempina sivuvaikutuksina on todettu muun muassa metabolista asidoosia ja munuaiskiviä. Paikallisen dortsoliamidin on raportoitu aiheuttaneen systeemisinä haittoina päänsärkyä, pahoinvointia, väsymystä ja parestesioita. (Uusitalo, 2001, Ylitalo ym. 2011 ja Pharmaca Fennica, 2012) Paikallisten hiilihappoanhydraasin estäjien ainoana varsin yleisenä sivuvaikutuksena voidaan pitää makuhäiriöitä. (Gross, 2008) Hiilihappoanhydraasin estäjät voivat molekyyliarakenteen samankaltaisuuden johdosta aiheuttaa ristiallergiaa mikrobilääkkeenä käytettyjen sulfonamidien kanssa. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011) Asetatsoliamidilla on kuvattu vakavia anafylaktisia reaktioita, joihin liittyy muun muassa hengitysvaikeuksia, urtikariaa ja verenpaineen laskua (Pharmaca Fennica, 2012). Hiilihappoanhydraasin estäjistä ainakin asetatsoliamidilla on potentiaalisesti henkeä uhkaavia, joskin harvinaisia, sivuvaikutuksia kuten trombosytopeniaa, agranulosytoosia ja aplastista anemiaa. (Walker & Piltz-Seymour, 2008 ja Pharmaca Fennica, 2012) Mannitoli saattaa aiheuttaa punasolujen agglutinoinumista. Liian nopea mannitoli-infuusio pahentaa sydämen vajaatoimintaa ja voi johtaa jopa dehydraatioon ja elektrolyyttien menetykseen. (Ylitalo, Salminen & Huupponen, 2011)

4.3.5 Sivuvaikutuksiin vaikuttaminen ja erityisryhmät

Päivitetyn Glaukooman Käypä Hoito -suosituksen (2007) mukaan taudin lääkehoidon aiheuttamiin paikallisiin ja systeemisiin haittavaikutuksiin on puututtava aktiivisesti. Lääkityksestä aiheutuvat silmän pinnan voimakkaat ärsytysoireet heikentävät elämänlaatua ja ovat yhteydessä huonompaan hoitomyyöntyvyyteen. (Määttä & Puska, 2009) Niitä onkin syytä hoitaa tehokkaasti. On myös huomattavaa, että pitkäaikainen sidekalvoärsytys heikentää filtroivan kirurgian onnistumista, joten hoitomuutokset on tehtävä ajoissa. (Walker & Piltz-Seymour, 2008 ja Määttä & Puska, 2009)

Tarkkanen (2006) kirjoittaa Suomen Lääkärilehdessä, että potilaan räpytellessä silmiään silmän kehälihas, *musculus orbicularis oculi*, supistuu jokaisen räpytyksen aikana, mikä lisää kyynelteihin syntyvää alipainetta ja edistää kyynelneesten pikaista joutumista niihin. Tarkkanen mukaan yllä olevalla mekanismilla tavalliseen tapaan tiputettaessa jopa 80% lääkkeestä voi joutua 20 sekunnissa kyynelteihin ja sieltä nenänielun limakalvon kautta verenkiertoon. Silmien pitäminen kiinni, räpyttämättä tiputuksen jälkeen ja kyynelteiden komprimointi 3-5 minuutin ajan ei ainoastaan merkittävästi vähennä systeemistä absorptiota, vaan myös parantaa silmä-lääke kontaktia ja lääkkeen terapeuttista vaikutusta. Nämä toimet myös vähentävät systeemistä absorptiota jopa 67-71 %. (Tarkkanen, 2006)

Tiputus makuulla vähentää huuhtoutumista kyynelteihin (Määttä & Puska, 2009). Jos potilas tiputtaa itse, Tarkkanen (2006) suosittelee tiputtamaan lääkkeen selällään maaten ensin vain toiseen silmään, minkä jälkeen molemmat silmät pidetään suljettuina ilman räpyäytyksiä vähintään 3 minuutin ajan. Vasta tämän jälkeen tiputetaan lääke toiseenkin silmään. Jos toinen henkilö huolehtii tiputuksesta, potilas voi esimerkiksi asettua selälleen ja painaa etusormillaan kyynelpussien seutuja nenän tyvessä. Tipat tiputetaan molempiin silmiin, jonka jälkeen potilas sulkee silmänsä 3 minuutin ajaksi jatkaen kompressiota. Paras tulos saadaan, jos aikaa käytetään 5 minuuttia. Yllämainitut toimintatavat ehkäisevät tehokkaasti systeemisiä sivuvaikutuksia. (Tarkkanen, 2006) Myös 1-2 minuutin kyynelteiden painaminen voi riittää (EUGS, 2008).

Paikallisia ärsytysoireita voivat helpottaa säännöllisesti käytettyinä kostutustipat ja toisinaan myös kromoglikaattitipat. Vaikeimmissa tapauksissa luomien ärsytystä voidaan yrittää helpottaa limuusivoiteilla. Ärsytysoireiden taustalla on usein sarveis- ja sidekalvon epiteelisoluihin kohdistuva suora toksinen vaikutus, jota silmän pinnan kuivuminen voi vain pahentaa. Usein lääkitystä joudutaan kuitenkin vaihtamaan. Herkkäsilmäisten hoidossa kannattaa siirtyä säilöntäaineettomiin pipettivalmisteisiin. Erityisesti prostaglandiini johdosten aiheuttamassa ärsytyksessä ovat vaihtoehtoina pipettimuotoinen säilöntäaineeton tafluprosti ja travoprostivalmiste, jossa säilöntäaineena on bentsakoniumkloridin sijaan *polyquad*. (Määttä & Puska, 2009 ja Pharmaca Fennica, 2012) Pilokarpiinin tapauksessa sivuvaikutuksia voi vähentää aloittamalla niin pienellä lääkeannoksella kuin mahdollista, nostaen annosta hitaasti asteittain hoitotasolle. On myös havaittu, että kaihileikatut potilaat sietävät mioottilääkitystä paremmin. (Gross, 2008)

Etenkin iäkkäillä tulisi beetasalpaajia käyttää varoen, ja niiden vasta-aiheet on huomioitava. Mikäli potilas saa tavanomaisesta timololisilmätipasta lieviä systeemisiä sivuvaikutuksia, voi yksinkertainen ratkaisu olla myös vaihto timololin depot-valmisteeseen. Tutkimusten mukaan depottippoina timololin pitoisuus seerumissa jää kymmenesosaan tavanomaiseen timololivalmisteeseen verrattuna. Myös prostaglandiini analogien ja timololin yhdistelmävalmistetta otetaan vain kerran päivässä, mikä voi myös vähentää beetasalpauksesta aiheutuvia haittoja. (Määttä & Puska, 2009) Peroraalisesti käytössä olevan beetasalpaajalääkityksen kanssa käytettynä voi beetasalpaajasilmätipoista ilmaantua additiivisina vaikutuksina bradykardiaa ja hypotensiota. Joskus muiden alojen lääkärit voivat hoitaa potilasta lääkkeillä, joita ei suositella käytettävästi glaukoomalääkkeiden kanssa. Esimerkiksi alfa2-adrenergiset lääkkeet ovat vasta-aiheisia tiettyjen

psykelaäkkeiden, kuten trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa. (Toikkanen, 2008) Näitä lääkkeitä käytetään myös ikäihmisillä krooniseen kipuun ja uniongelmiin, ja ne saattavat siten hyvinkin löytyä myös glaukoomapotilaan lääkelistalta. Glaukoomalääkityksen yhteisvaikutukset potilaan muiden lääkkeiden kanssa on siis hyvä ottaa huomioon sivuvaikutusten minimoimiseksi.

Samoin potilaan mahdollinen raskaus tai imetys on huomioitava. Raskaus tai imetys ei ole este paikallisen beetasalpaaja-lääkityksen käytölle, mutta tuolloin ensisijaisia valintoja ovat selektiivisempi betaksololi tai timololi geelitippuna, sekä huolellinen lääketeen systemisen imeytymisen minimointi kyynelteitä komprimoimalla (Määttä & Puska, 2009 ja Pharmaca Fennica, 2012). Raskaana olevilla potilailla prostaglandiinijohdannaiset ovat vasta-aiheisia. Imetyksen aikana prostaglandiinijohdokset ja paikalliset hiilihappoanhydraasin estäjät ovat sallittuja, joskin lääke on syytä annostella imetyksen jälkeen ja huolehtien kyynelteiden puristuksesta. Asetatsoliamidia ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana eikä lapsilla. (Määttä & Puska, 2009)

Lasten glaukooman hoidossa voidaan käyttää beetasalpaajia samoin ehdoin kuin raskauden ja imetyksen aikana, mutta lapset voivat olla herkkiä beetasalpaukselle. Pilokarpiinia lapset eivät yleensä siedä. Uudempia paikallisia glaukoomalääkkeitä on tutkittu lapsipotilailla suhteellisen vähän tai ei ollenkaan. Prostaglandiini-analogeja voidaan nykyisen tiedon valossa käyttää kuudesta ikävuodesta lähtien. Brimonidiinia tulisi välttää 6-12 ikävuoteen saakka. Brintsoliamidi ja dortsoliamidi ovat lapsipotilaille periaatteessa mahdollisia lääkityksiä. (Määttä & Puska, 2009 ja Pharmaca Fennica, 2012)

4.4 Lääkehoidon haasteet

4.4.1 Hoitoon sitoutuminen ja hoitomotiivisuus

Kaikista glaukoomapotilaista noin 50 % käyttää enemmän kuin yhtä lääkettä. (Gross, 2008) Lääkityksen hyödyt eivät useimmiten heti näy potilaalle, mutta paikallisia sivuvaikutuksia ilmenee useilla ja ne saattavat haitata potilasta päivästä toiseen. Mitä useampaa lääkettä samanaikaisesti käytetään, sitä todennäköisemmin potilaalle aiheutuu niistä sekä sivu- että yhteisvaikutuksia. Lisäksi itse glaukooma ei useinkaan aiheuta potilaalle subjektiivista haittaa, mikäli näkökenttäpuutokset eivät ole edenneet kyllin pitkälle. Nämä seikat yhdessä selittävät hyvin glaukooman huonoa hoitomotiivisuutta.

Kansainvälisen kirjallisuuden mukaan komplianssiongelmaa on ainakin 25 prosentilla potilaista (Kanski, 2007). Suomalaisen Käypä Hoito – suositusten (2007) mukaan eri kriteereillä arvioiden 5–80 % potilaista jättää noudattamatta lääkkeiden käytöstä annettuja ohjeita. Sovitulle seurantakäynnille voi jäädä tulematta jopa neljäsosa potilaista, joille lääkitys on aloitettu (Gurwitz ym. 1993, Virran ym. 2009 mukaan). Lunnelan (2011) tutkimuksessa glaukoomapotilaista 67 % raportoi sitoutuneensa hoitoonsa hyvin ja yli puolet (59 %) toteutti lääkkeitään sovitusti. Toisaalta on todettu, että tutkittaessa potilaiden hoitoon sitoutumista saadaan erilaisia tuloksia riippuen siitä, ovatko tiedot saatu potilaan itsensä tai lääkärin arvioina vai lääketietokannasta (Lunnela, 2011).

Suurin osa glaukoomadiagnoosin saaneista potilaista siis aloittaa ja jatkaa lääkityksellä, kenties elämänsä loppuun saakka. Lääkehoidon mielekkään toteutumisen kannalta onkin olennaista, että potilas itse otetaan alusta saakka mukaan hoidon suunnitteluun ja toteutukseen. Potilaalle pyritään löytämään yksinkertaisin mahdollinen lääkehoito. On tärkeää, että potilas itse hyväksyy lääkityksen ja muutokset sekä hoitosuunnitelman. Häntä informoidaan ja häneltä tiedustellaan lääkkeiden haittavaikutuksista, kustannuksista ja siitä, kuinka lääkehoito ja glaukooma vaikuttavat hänen elämänlaatuunsa. Hoitokomplianssi kohenee mielekkään potilasopastuksen

myötä. (Glaukooma. Käypä Hoito –suositus, 2007 ja Walker & Piltz-Seymour, 2008) Hoitomyöntyvyyttä parantavat myös säännölliset käynnit erikoislääkärillä (Salminen, 2010). Potilaat ovat itse arvioineet, että saadulla ohjauksella on ollut paljon vaikutusta, se on lisännyt tietoa sekä vastuunottoa ja parantanut asennoitumista hoitoon (Lunnela, 2011).

Sosiaalisen tuen on todettu edistävän hoitoon sitoutumista. (Hoevenaars ym. 2008 ja Lunnela, 2011) Lunnelan (2011) mukaan hoitajilta ja lääkäreiltä saatu tuki edistää hoitoon sitoutumista. Hänen tutkimuksessaan hyvin hoitoon sitoutuneista noin puolella glaukooma ei aiheuttanut haittaa jokapäiväisessä elämässä. Sivuvaikutukset ja lääkkeenoton ongelmat näyttivät vaikuttavan huonontavasti elämänlaatuun ja hoitomotivaatioon. Potilaiden huonoa hoitoon sitoutumista ennustaa lääkkeenotto yli kaksi kertaa päivässä ja potilaan runsas muu lääkitys (Gurwitz ym.1993, EUGS, 2008 ja Lunnela, 2011). Lisäksi huonoon hoitoon sitoutumiseen saattaa vaikuttaa esimerkiksi tieto siitä, että glaukooma on hitaasti etenevä sairaus ilman parantavaa hoitoa, eli parantunut yleinen tietämys sairaudesta ei aina välttämättä edistä potilaiden hoitoon sitoutumista (Hoevenaars ym. 2008). Iällä tai sukupuolella ei tutkimuksissa ole havaittu yhteyttä hoitoon sitoutumiseen (Gurwitz ym.1993), toisaalta miehillä komplianssiongelmia on raportoitu useammin (EUGS, 2008). Sen sijaan hoidon onnistumiseen vaikuttavat muun muassa samanaikaiset systeemiset sairaudet ja lääkkeiden yhteis- sekä sivuvaikutukset (Walker & Piltz-Seymour, 2008). Hoevenaarsin (2008) mukaan sosiaalisen tuen tarve on suurin huonosti hoitoonsa sitoutuneilla glaukoomapotilailla.

4.4.2 Lääkkeenottoon liittyvät ongelmat

Etenkin ikääntyneillä voi ilmetä ongelmia myös itse lääkkeenottotilanteessa. Lääkitystä voi olla vaikea saada osumaan silmään, jos hienomotoriikassa on puutteita tai jos kädet tärisevät. Tiputtaminen voi hankaloitua myös näkökyvyn heikennyttyä. Reumaatikoilla voi olla vaikeuksia tippapullon avaamisessa. Toisaalta dementikolta saattavat päivittäiset tiputukset unohtua kokonaan. Potilaalla voi myös olla ongelmia selviytyä useiden lääkkeiden annostelusta. Mikäli toimintakyky on laskenut tai näkökyky heikentynyt niin, ettei tiputtaminen onnistu normaaliin tapaan, saattavat monet ikääntyneet tarvita ulkopuolisen apua tiputukseen. Silmätippojen tiputus esimerkiksi työpaikalla, ulkona tai ulkomailla voidaan kokea myös hankalaksi. Kaikki nämä voivat olla syitä lääkehoidon epäonnistumiseen ja huonoon hoitoon sitoutumiseen. Ikääntyneet tarvitsevatkin usein konkreettista tukea hoitonsa onnistumiseen ja elämänlaatunsa ylläpitämiseen niin glaukooman kuin kokonaistoimintakykynsäkin osalta. (Lunnela, 2011)

4.4.3 Lääkehoidon kohdentaminen, seuranta ja seulonta

Todellinen glaukooman hoidon tavoite ei oikeastaan olekaan silmänpaineen alentaminen tai glaukooman aiheuttamien vaurioiden tai näkökenttäpuutosten täydellinen ehkäiseminen. Hoidon päätavoitteena voidaan pitää ennen kaikkea potilaan elämänlaadun säilyttämistä. Sen toteutus voi tarkoittaa toki funktionaalisen näkökyvyn säilyttämistä, mutta myös glaukooman hoidosta aiheutuvien haittojen minimoimista. (Walker & Piltz-Seymour, 2008) Täten iäkäs potilas, jonka näkökyky on vielä ikään nähden hyvä ja jolla ei ole merkittävästi glaukooman riskitekijöitä, voi selvittää seurannalla ja ilman lääkitystä, joka tarpeettomasti hankaloittaisi potilaan elämää tuomatta siihen liiemmin hyötyjä. Toisaalta aggressiivisesti etenevää glaukoomaa voi olla syytä hoitaa myös normaalia aggressiivisemmin, hyväksyen myös hoidosta aiheutuvat haitat.

Lääkehoidon kohdentaminen ei aina ole yksinkertaista, ja lääkehoito vaatii usein yksilöllistä suunnittelua. Huomioon otettavia tekijöitä lääkehoitoa suunnitellessa ovat esimerkiksi potilaan systeemiset sairaudet ja lääkitykset, glaukooman riskitekijät, odotettu elinikä ja odotettu hoitokomplianssi. Etenkin iäkkäillä on lääkehoitoa syytä miettiä tarkoin, sillä he saavat lääkkeistä myös herkemmin sivuvaikutuksia. (Walker & Piltz-Seymour, 2008) Oleellista on kohdentaa

diagnoositiikka-, hoito- ja seurantaressurssit oikeisiin potilaisiin oikea-aikaisesti ja arvioida kunkin potilaan kohdalla glaukooman etenemisen riski. Käytännön haasteeksi jää vähäisen ja suuren riskin potilaiden erottaminen toisistaan. (Virta, Tuulonen & Klaukka, 2009) Edellä mainittua vieläkin haastavampaa on hoidon tarpeen arvioiminen potilaalla, jolla epäillään glaukoomaa, muttei sitä ole vielä voitu todentaa. Erityisesti näiden potilaiden kohdalla on tärkeää ottaa potilas mukaan päätöksentekoprosessiin. (Walker & Piltz-Seymour, 2008) Lunnelan (2011) mukaan potilaita, joilla glaukoomaa vasta tutkitaan, joilla ei vielä ole näkökenttäpuutoksia ja joilla epäillään normaalipaineista glaukoomaa, on haasteellista myös saada saapumaan kontrollikäynneille, ja siten sitoutumaan hoitoonsa.

Merkittäväällä osalla potilaista glaukoomamuutokset etenevät seurannan aikana, useimmiten hitaasti, mutta etenemisnopeus vaihtelee suuresti. Etenemisen ilmaantuvuutta lisäävät ennen kaikkea potilaan ikääntyminen, taudin vaikeusaste ja seurannan pituus. (Glaukooma. Käypä Hoito – suositus, 2007) Lääkehoitoa saavilla potilailla tavataan huomattavaa silmänpainetason vaihtelua, mikä asettaa myös omat haasteensa lääkehoidon seurannalle (Kanski, 2007). Taudin etenemisnopeus kullakin potilaalla voidaan käytännössä määrittää vain peräkkäisten mittauksien avulla ja ajan kanssa (EUGS, 2008). On arvioitu, että jos esimerkiksi näkökenttätutkimus tehdään kerran vuodessa, etenemisen havaitseminen kestää 5 vuotta (Glaukooma. Käypä Hoito – suositus, 2007). Käypä hoito –suositus suosittelee glaukooman seurantaan vuosittaisen näkökenttätutkimuksen lisäksi hermosäiekerroksen ja näköhermonpään valokuvausta vähintään joka toinen vuosi. Toisaalta Euroopan glaukoomaseuran uusimman suosituksen (2008) mukaan ensimmäiset 2 vuotta glaukoomaa seurataan jopa 3 kertaa vuodessa näkökenttätutkimuksin, ja seurantaa harvennetaan, mikäli glaukoomamuutokset eivät ole edenneet tai eteneminen on ollut niin hidasta, ettei se ole vaikuttanut potilaan elämänlaatuun. Lisäksi seuranta olisi suositeltavaa toteuttaa aina samoilla laitteilla kalibrointierojen vaikutuksen välttämiseksi.

Valtakunnallista glaukooman joukkoseulontaa ei Suomessa toistaiseksi ole järjestetty. Merkittävimpana esteenä on sopivan seulontamenetelmän puuttuminen. Käytännössä ainoa keino glaukooman havaitsemiseen ajoissa on silmälääkärin tekemä säännöllinen terveystarkastus, jota suositellaan ensimmäisen kerran kaikille ikänäköoireiden tultua 40 - 45 -vuotiaana, sitten 5 vuoden välein 60 vuoden ikään saakka ja sen jälkeen 2-3 vuoden välein. (Glaukooma. Käypä Hoito – suositus, 2007, Pasternack, 2008 ja Toikkanen, 2008)

5. KOKEELLINEN OSA

5.1 Johdanto

Lääkehoito on keskeinen osa glaukooman hoitoa. Lääkehoidon onnistumisella on sekä potilaskohtaisesti että kansanterveydellisesti suotuisa vaikutus glaukoomamuutosten etenemisen estämiseen. Lääkehoito voi kuitenkin heikentää potilaan elämänlaatua. Aina potilas ei välttämättä ymmärrä, miksi tulisi hoitaa hänelle kenties lähes oireetonta sairautta lääkkeillä, jotka aiheuttavat usein vähintään paikallisia haittavaikutuksia. Tästä syntyvät hoitomotivaation ongelmat. Jokaisen potilaan kohdalla on mietittävä erikseen, ovatko lääkehoidon haitat suurempia kuin hyödyt, vai toisinpäin. Todellinen glaukooman hoidon tavoite onkin siis potilaan elämänlaadun säilyttäminen. Kunkin potilaan kohdalla se voi tarkoittaa joko aggressiivista lääkitsemistä näkökyvyn heikkenemisen ehkäisemiseksi tai lääkityksestä pidättäytymistä seurannan ohella, sekä kaikkea siltä väliltä.

Oheinen yksinkertainen otantatutkimus tehtiin retrospektiivisesti Kuopion Yliopistollisen sairaalan (KYS) silmätautien poliklinikalla vuosina 2008–2009 glaukoomadiagnoseilla H40.10 (*glaucoma capsulare*), H40.11 (*glaucoma normotensivum*), H40.12 (*glaucoma pigmentosum*) ja H40.13 (*glaucoma simplex chronicum*) hoidossa olleiden potilaiden väestöpohjasta. Tarkoituksena oli kartoittaa tuolloin erikoissairaanhoidon piirissä olleiden glaukoomapotilaiden lääkehoidon tehoa, ensisijaisia lääkevalintoja sekä lääkityksestä aiheutuneita sivuvaikutuksia ja muita lääkehoidon ongelmia. Tämä oli pilottitutkimus.

5.2 Tutkimuksen aineisto ja menetelmät

Tutkimuspopulaatio poimittiin yksinkertaisella otannalla KYS:n silmätautien poliklinikalla vuosina 2008–2009 hoidetuista glaukoomapotilaista. Aineisto kerättiin potilasasiakirjojen perusteella tutkimusta varten laaditulle tiedonkeruulomakkeelle. Oros tiedonkeruun alussa oli 95 potilasta, josta lopulliseen tutkimukseen valikoitui 64 potilasta. Potilas rajattiin pois tutkimuksesta, mikäli riittäviä tietoja ei potilasasiakirjojen perusteella ollut saatavilla tai ne olivat mikrofilmillä, potilasasiakirjat eivät olleet saatavilla tai potilas oli menehtynyt. Lisäksi tutkimuksen ulkopuolelle rajattiin yksi juveniili glaukoomatapaus. Jos lähtöpaineesta, ensimmäisestä lääkityksestä ja lääkityksen tehosta ei ollut sairauskertomuksissa selvää tietoa, potilas jätettiin pois tutkimuksesta.

Tutkimusta varten laaditulle tiedonkeruulomakkeelle (liite 1) kirjattiin potilaan diagnoosi ja diagnoosipäivämäärä, silmänpaine ennen lääkityksen aloitusta, aloitettu glaukoomalääkitys ja aloitetun lääkityksen teho, eli silmänpaine ensimmäisessä kontrollissa. Lomakkeelle kirjattiin myös lääkityksen mahdolliset sivuvaikutukset tai muut ongelmat, lääkemuutokset syineen, sekä silmänpaineen alentamiseksi suoritettavat operatiiviset toimenpiteet. Havaintoaika oli aika potilaan lääkityksen aloituksesta tai kohonneen silmänpaineen toteamisesta siihen päivään, kun havainnot kunkin potilaan kohdalla kirjattiin lomakkeelle.

Lomakkeilta tutkimusaineisto siirrettiin Windows SPSS versio 18.0 -tilastointiohjelmalle. Oikean ja vasemman silmän data kirjattiin ensin erillisine muuttujineen ja yhdistettiin sitten mahdollisuuksien mukaan yhdeksi muuttujaksi. Kahden silmän tautia sairastavien silmät käsiteltiin erillisinä, jolloin otoskooksi saatiin 100, kun taas tutkimukseen valikoitujen potilaiden määrä oli 64. Tällä tavoin ei myöskään hävitetty dataa, mikäli muuttujan tiedot eivät molemmissa silmissä olleet samat. Mikäli lääkkeen aloituspäivämäärä puuttui, merkittiin aloituspäivämääräksi diagnoosipäivämäärä. Mikäli tarkkoja päivämääriä ei ollut tiedossa, merkittiin tiedossa olleen kuukauden 1. päivä tai tiedossa olleen vuoden puoliväli. Mikäli tarkkaa vuottakaan päivämäärien suhteen ei ollut selvillä, jätettiin kyseinen arvo tyhjäksi. Toimenpiteet kirjattiin ensimmäisen ja toisen toimenpiteen osalta, ja siitä

ylöspäin erittelemättä useina tehtyinä toimenpiteinä.

Lopulliseen aineistoon valikoitui 64 potilasta, joista oli 24 miestä (37%) ja 40 naista (63%). Yhteensä analysoitiin 100 silmää. Näistä 11 potilaan 15 silmän osalta puuttuivat tiedot saavutetusta paineesta ja paineen muutoksesta, eikä niitä niiltä osin voitu sisällyttää analyysiin. Edellä mainittujen osalta analyysin kohteeksi jäi siis 85 silmää. Diagnoosi puuttui kolmesta silmästä. Kahden potilaan eri silmissä oli eri diagnoosit (*glaucoma capsulare* ja *glaucoma simplex chronicum*), joten diagnoosit analysoitiin silmien lukumäärän (n=97) mukaan. Tietyt analyysit olikin mielekkäämpää tehdä potilaskohtaisesti, toiset silmäkohtaisesti, ja nämä on erotettavissa kussakin tapauksessa mainitusta otoskoon suuruudesta.

Aineistoanalyysin tavoitteena oli selvittää, millä lääkeaineella hoito tavallisimmin aloitettiin, mikä lääkeaineryhmä alensi tehokkaimmin painetta aloituksen jälkeen ja paljonko havaintoaineistossa ilmeni sivuvaikutuksia. Haluttiin myös arvioida lääkeaineiden siedettävyyttä, sekä sitä, kuinka usein lääkityksiä jouduttiin lisäämään tai vaihtamaan. Aineistoa analysoitiin osin SPSS versio 18.0 -tilastointiohjelmalla.

5.3 Tulokset

Potilaista (n=64) 10–20 -luvuilla syntyneitä oli 31 %, 30-luvulla syntyneitä 39 %, 40-luvulla syntyneitä 22 % ja 50–60 -luvuilla syntyneitä 8 %, eli potilaat olivat pääosin varsin iäkkäitä. Tutkimuspopulaation keski-ikä sairastumishetkellä oli 67 vuotta. Kahden silmän tauti lääkitystä aloitettaessa oli noin 53 prosentilla potilaista ja havaintoajan lopussa noin 77 prosentilla potilaista. Silmänpaine (n=100) lääkitystä aloitettaessa oli keskimäärin 29 mmHg ja se vaihteli 12 ja 60 elohopeamillimetrin välillä (taulukko 3). Silmänpaine oli ennen lääkityksen aloitusta tilastollisesti määritellen normaali (10–21 mmHg) 16 prosentilla silmistä, 43 prosentilla lähtöpaine oli välillä 22–30 mmHg ja 41 prosentilla hyvin korkea, eli yli 30 mmHg. Diagnoosien jakauma aineistossa on nähtävissä taulukosta 3.

TAULUKKO 3. Tutkimuspopulaation taustatietoja.

Ominaisuus	tunnusluku ¹
Ikä sairastumishetkellä, v	67 (10)
Naisia, %	63
Silmänpaine ennen lääkityksen aloittamista, mmHg ²	29 (9), 12-60
Kahden silmän tauti, lääkitystä aloitettaessa, %	53
<i>Glaucoma capsulare</i> (H40.10), % ³	42
<i>Glaucoma normotensivum</i> (H40.11), % ³	9
<i>Glaucoma pigmentosum</i> (H40.12), % ³	2
<i>Glaucoma simplex chronicum</i> (H40.13), % ³	44

1 Luvut ovat keskiarvoja (keskihajonta), ellei erikseen mainittu prosenteiksi ja n=64, ellei toisin mainittu

2 n= 100. Tunnuslukuina keskiarvo (keskihajonta), vaihteluväli.

3 n=97.

Aloitusslääkitys jakautui sadan silmän havaintoaineistossa seuraavasti: Lääkehoito oli aloitettu beetasalpaajilla 21 %:ssa, prostaglandiini-analogeilla 44 %:ssa, yhdistelmillä 31 %:ssa ja muilla lääkityksillä 4 %:ssa tapauksista. Edellä mainittua silmäkohtaista jakaumaa vastasi hyvin myös potilaskohtainen aloituslääkitysjakauma (n=64): beetasalpaajat 23 %, prostaglandiini-analogit 42 %, yhdistelmät 30 % ja muut lääkehoidot 5 %. Taulukosta 4 voidaan tarkastella aloituslääkityksen jakaumaa potilaiden diagnoosien (n=97) suhteen, ja taulukosta 5 iän vaikutusta aloituslääkityksen valintaan.

Iän ja lähtöpaineen välillä ei havaittu merkitsevää yhteyttä toisiinsa (t-testi, p=0,216) eli kaikenikäisillä tavattiin keskimäärin yhtä korkeita ja matalia lähtöpaineita. Taulukosta 5 voidaan nähdä, että sekä ikä (p=0,035) että lähtöpaine (p=0,000) vaikuttivat lääkeryhmän valintaan: Yhdistelmä-lääkitys valittiin muita lääkityksiä todennäköisemmin aloituslääkitykseksi mitä korkeapaineisempi silmä oli. Nähdään myös, että yhdistelmä-lääkitys valittiin sitä herkemmin mitä iäkkäämpi potilas oli. Kaikissa lääkeryhmissä silmänpaine laski mielekkäästi.

TAULUKKO 4. Tutkimuspopulaation silmien jakauma aloituslääkitysten ja diagnoosien mukaan.

Lääkehoitoryhmä	Diagnoosinumero ¹				Yhteensä
	H40.10	H40.11	H40.12	H40.13	
Beetasalpaajat	6	4	0	11	21
Prostaglandiini-analogit	15	3	0	24	42
Yhdistelmät	14	2	2	12	30
Muut lääkehoidot	3	0	0	1	4
Yhteensä	38	9	2	48	97

1 n=97 (silmiä). H40.10 glaucoma capsulare (n=38), H40.11 glaucoma normotensivum (n=9), H40.12 glaucoma pigmentosum (n=2), H40.13 glaucoma simplex chronicum (n=48). Kolmesta silmästä puuttui diagnoosi.

TAULUKKO 5. Iän, lähtöpaineen ja loppupaineen keskiarvo (95 % luottamusväli) eri lääkehoitoryhmissä.

Muuttuja	lääkehoitoryhmä ¹			
	B	PG	KOMB	MUUT
Ikä sairastumishetkellä, v ²	65 (59, 71)	66 (62, 70)	72 (67, 76)	59 (51, 67)
Lähtöpaine, mmHg ³	25 (21, 28)	26 (25, 28)	35 (31, 39)	33 (22, 44)
Loppupaine, mmHg ⁴	18 (16, 20)	18 (17, 19)	21 (17, 25)	23 (16, 30)

¹ B=beetasalpaajat, PG=prostaglandiiniainalogit, KOMB=yhdistelmät, MUUT=muut lääkehoidot

² n=64 (potilaita).

³ n=100 (silmää). Silmänpaine ennen lääkityksen aloittamista

⁴ n=85 (silmää). Silmänpaine 1. kontrollissa lääkityksen aloituksen jälkeen

Sukupuolen (χ^2 -testi) tai ikäluokkien (varianssianalyysi) suhteen ei löydetty merkitsevää eroa saavutetuissa paineissa. Diagnoosien suhteen tarkasteltuna havaittiin keskimäärin matalampia paineita *glaucoma normotensivumissa* verrattuna *glaucoma simplex chronicumiin* sekä lähtö- (11 mmHg, $p=0,000$, $n=97$) että saavutetun paineen (6 mmHg, $p=0,005$, $n=85$) suhteen (varianssianalyysi). *Glaucoma capsulara*ssa havaittiin *glaucoma normotensivumiin* nähden keskimäärin 16 mmHg ja *glaucoma simplex chronicumiin* nähden 7 mmHg korkeampia lähtöpaineita. Silmänpaine laski *glaucoma capsulara*ssa keskimäärin 13 mmHg enemmän kuin *glaucoma normotensivumissa* (varianssianalyysi, $p=0,000$) ja keskimäärin 8 mmHg enemmän kuin *glaucoma simplex chronicumissa* ($p=0,023$). Toisin sanoen *glaucoma capsulara*ssa tavattiin kaiken kaikkiaan korkeimpia painelukemia, jotka myös laskivat tehokkaasti. Usein kapsulaariglaukoomaan aloitettiin yhdistelmähoito, joka selittää edellämainitun tehokkaan paineenlaskun. Ymmärrettävästi normotensiivisessä glaukoomassa lähtöpaineet olivat jo diagnoosivaiheessa matalia, eikä suurta paine-eroa voitukaan hoidolla siksi saavuttaa. Tämä on nähtävissä myös taulukosta 6, josta edellämainitun lisäksi nähdään iän jakautuminen eri diagnoosiryhmissä. Tulokinnassa on huomioitava, että diagnooseilla H40.11 ($n=9$) ja H40.12 ($n=2$) otoskoot ovat huomattavan pieniä verrattuna diagnooseihin H40.10 ($n=38$) ja H40.13 ($n=48$).

TAULUKKO 6. Iän, lähtöpaineen ja paine-eron keskiarvo (keskihajonta) eri diagnoosiryhmissä.

Muuttuja	Diagnoosinumero ¹			
	H40.10	H40.11	H40.12	H40.13
Ikä sairastumishetkellä, v	70 (6)	73 (13)	40 (0)	65 (11)
Silmänpaine ennen lääkityksen aloittamista, mmHg	33 (8)	17 (2)	28 (3)	28 (7)
Paine-ero, mmHg ²	16 (12)	3 (4)	9 (1)	7 (6)

¹ $n=97$ (silmää). H40.10 *glaucoma capsulare* ($n=38$), H40.11 *glaucoma normotensivum* ($n=9$), H40.12 *glaucoma pigmentosum* ($n=2$), H40.13 *glaucoma simplex* ($n=48$). Kolmesta silmästä puuttui diagnoosi.

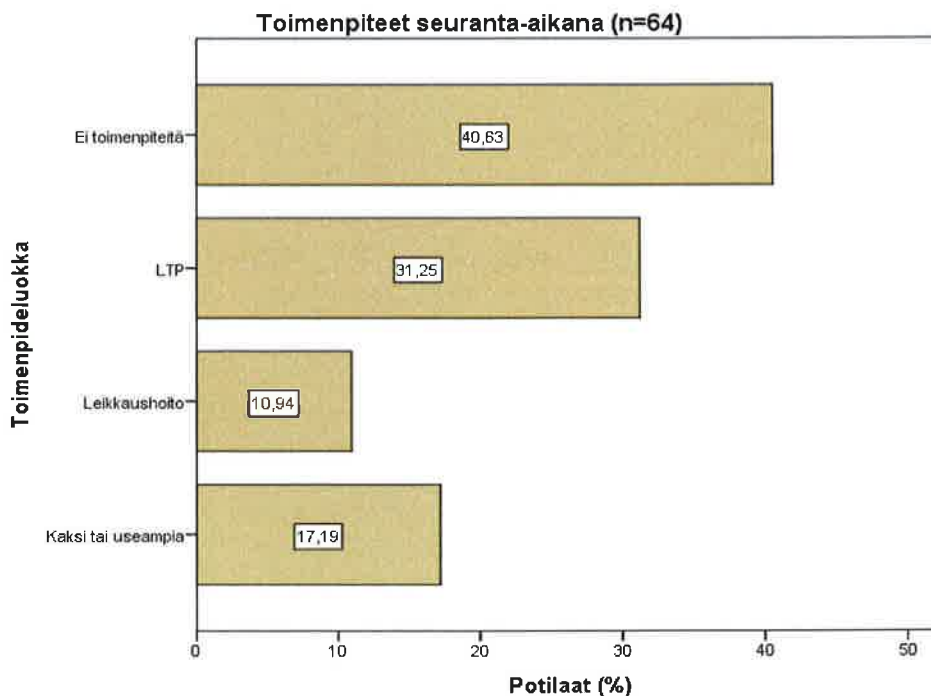
² Lähtöpaineen ja saavutetun paineen erotus

Glaukooman hoito oli aloitettu lasertrabekuloplastialla (LTP) tai LTP oli tehty lääkityksen aloituksen yhteydessä 23 %:lla potilaista. Yksinomaan lääkehoidolla hoito oli aloitettu 73 %:lla potilaista (3 %:lla tietoa ei ollut saatavilla). Tehdyt toimenpiteet jakautuivat potilaiden kokonaispopulaatiossa ($n=64$) seuraavasti: Toimenpiteitä ei tehty 41 %:lle potilaista, LTP oli tehty 31 %:lle kerran, leikkaushoitoon oli päädytty 11 %:ssa ja enemmän kuin yksi toimenpide oli tehty 17 %:lle potilaista (kuvaaja 3). Kaiken kaikkiaan siis toimenpiteitä oli tehty havaintoaikana

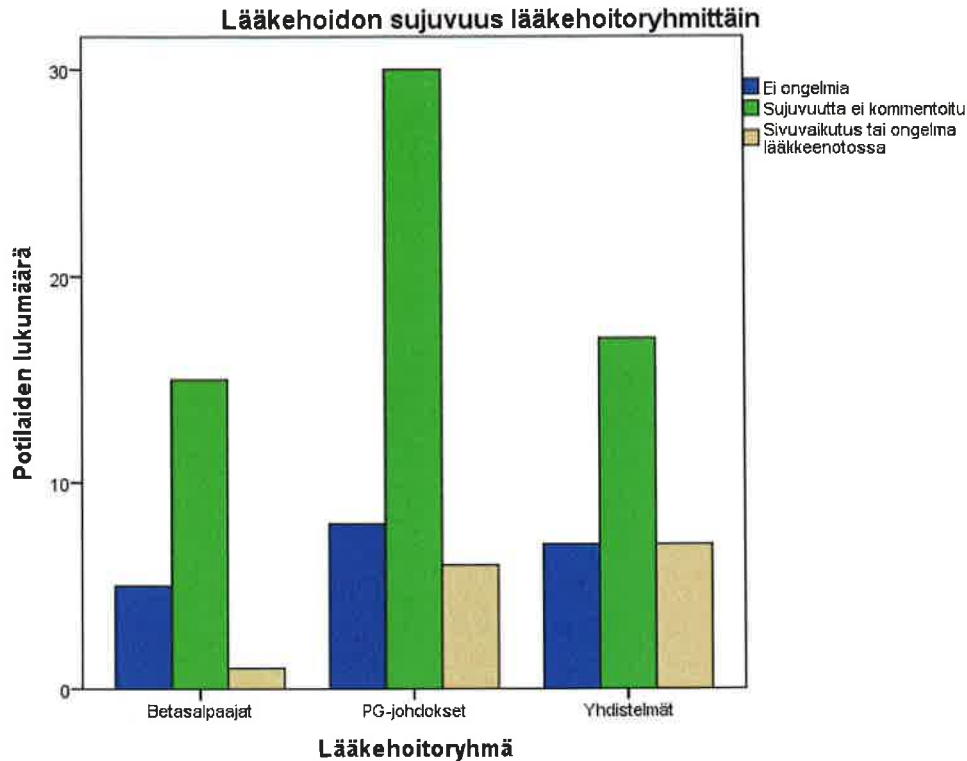
keskimäärin kolmelle viidestä potilaasta. Yksittäisille potilaille oli tehty useita eri toimenpiteitä, toistetusti ja molempiin silmiin. Näillä potilailla oli nähtävissä myös lukuisia lääkitysmuutoksia. Toimenpiteitä tehtiin 100 silmän joukosta 56 silmään. Tässä joukossa havaintoaikana tehtiin useampi kuin yksi toimenpide 23 %:lle, kun yksittäisenä ja ensimmäisenä toimenpiteenä LTP tehtiin 54 %:lle, syvä sklerektomia 16 %:lle ja iridotomia 7 %:lle silmistä. Trabekulektomiaa ei ollut tehty kenellekään ensimmäisenä tai toisena toimenpiteenä. Leikkauksella hoidettiin kaikkiaan 15 potilasta (23 % kokonaispopulaatiosta). Leikkaushoidon jälkeen paikallislääkitykset yleensä lopetettiin. Lääkehoitoa jatkettiin keskeytyksettä leikkaushoidonkin jälkeen 20 prosentilla (n=3) potilaista. Lääkitys jouduttiin ajan myötä aloittamaan uudelleen 73 prosentilla (n=11) leikkaushoidetuista potilaista, ja yli puolelle (53 %, n=8) leikkaushoidetuista potilaista tehtiin enemmän kuin yksi leikkaustoimenpide samaan silmään.

Potilaiden kokonaismäärästä (n=64) ensimmäiseen kontrollikäyntiin mennessä havaittuja sivuvaikutuksia tai ongelmia lääkkeen annostelutilanteessa oli 14 prosentilla. Lääkitykseen liittyviä ongelmia ei ollut 21 prosentilla potilaista. 65 prosentilla potilaista lääkitykseen liittyviä ongelmia ei ensimmäisellä kontrollikäynnillä ollut kommentoitu. Ensimmäisellä kontrollikäynnillä sivuvaikutukset tulivat harvemmin ilmi, vaikka lääkitys niiden vuoksi vaihdettiin myöhemmin toiseen lääkkeeseen. Muutamalla potilaalla monet lääkkeet aiheuttivat hankalia sivuvaikutuksia ja hoito oli haasteellista. Beetasalpaajilla näytti ilmenevän suhteessa vähemmän sivuvaikutuksia tai ongelmia lääkkeenottotilanteessa kuin muilla lääkeryhmillä, joskaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (χ^2 -testi) (kuvaaja 4). Sivuvaikutustapahtumia rekisteröitiin havaintoaikana yhteensä 62 kappaletta 31 potilaalla (48 %) 64 potilaan kokonaispopulaatiosta. Tutkimuksessamme yleisimpiä raportoituja sivuvaikutuksia olivat paikalliset, yleisesti tunnetut, sivuvaikutukset: kirvely (24%, n=15), punoitus (18%, n=11), ärsytys (11%, n=7), silmäsärky (8%, n=5), kuivasilmäisyys (8%, n=5) ja roskantunne (6.5%, n=4). Näön sumenemista, rähmintää ja kutinaa ilmeni 3-5 % kutakin.

KUVAAJA 3. Potilaille tehdyt toimenpiteet seuranta-aikana.



KUVAAJA 4. Lääkehoidon sujuvuus lääkkeitöryhmittäin.



Yksittäistapauksia kunkin paikallislääkeaineryhmän erityisominaisuuksista ja sivuvaikutuksista oli havaittavissa. Timololin epäiltiin pahentaneen astmaa astmapotilaalla, samoin latanoprostin ja dortsoliamidin oli epäilty pahentaneen astmaa. Brimonidiini aiheutti kuivasilmäisyyttä (n=2). Bimatoprosti aiheutti ripsien ja ihon tummumista (n=2) ja timololin ja pilokarpiinin yhdistelmävalmiste päänsärkyä ja hämmäystä (n=1). Latanoprostin epäiltiin aiheuttaneen uveiitin (n=1). Latanoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteet näyttivät onnistuvan paineen alentamisessa ja siedettävyydessä parhaiten. Systemiset sivuvaikutukset olivat peroraalista asetatsoliamidia käytettäessä yleisiä. Paikallisilla glaukoomalääkkeillä ei tutkimuksessamme havaittu muita systeemisiä sivuvaikutuksia kuin astman paheneminen. Lääkkeenottoon liittyviä ongelmia oli raportoitu muutamalla potilaalla (n=4), johon sisältyi lääkkeenoton muistamattomuus yhdellä potilaalla.

Useimmiten hoito aloitettiin lääkehoidolla. Aiempina vuosina aloitettiin hoito useammin LTP:lla kuin myöhemmin. Lääkehoito aloitettiin useimmiten latanoprostilla ja vaihdettiin yhdistelmälääkitykseen, mikäli latanoprostin teho ei riittänyt. Aloitettaessa lääkitys latanoprostin vaihtoehtona oli usein bimatoprosti tai travoprosti. Suosituttuja olivat myös edellä mainittujen yhdistelmävalmisteet timololin kanssa. Potilaiden (n=64) lääkitystä päädyttiin vaihtamaan tai lisäämään usein. Yhtään lääkemuutosta ei ollut 20 %:lla potilaista. Yksi lääkevaihto oli 10 %:lla ja yksi lääkelisäys tai -vähennys 22 %:lla potilaista. Useampia lääkkeenlisäyksiä tai -vaihtoja oli jopa 48 %:lla potilaista. Potilailla, joilla oli lukuisia lääkevaihtoja tai -lisäyksiä, oli myös keskimääräistä korkeammat paineet. Lisäksi toistuvia lääkevaihdoiksi aiheutti eniten käytetyn lääkityksen riittämätön teho. Lääkitystä vaihdettiin myös paikallisten sivuvaikutusten kuten kirvelyn takia. Muut syyt lääkevaihtoihin olivat harvinaisia (e.m. tiputuksen ongelmat) tai huonommin dokumentoituja. Lääkevaihtoja näytti olevan keskimäärin enemmän niillä, jotka olivat sairastaneet tutkimushetkellä jo pitkään.

Aikaisemmin ensisijainen aloituslääke oli timololi tai pilokarpiini. Pilokarpiinin käyttö väheni nykypäivää kohden nopeasti. Oraalista asetatsoliamidia käytettiin lähinnä glaukooman akutisoituessa ja sairaalahoidossa tai tarvittaessa erityisen paljon tehoa silmänpaineen alentamiseen.

Aiheellisesti lähdettiin hoitamaan potilaan parempaa silmää vähäisenkin silmänpaineen nousun johdosta, mikäli potilaan toinen silmä oli jo sokeutunut tai lähes sokeutunut. Usein tapana oli kontrolloida erikoissairaanhoidossa aloitettu lääkitys yksityisellä silmälääkärillä, ja sen vuoksi tietoa lääkityksen tehosta ei aina ollut saatavilla. Toisaalta toisinaan potilas oli jättänyt saapumatta kontrolliin tai ei ollut käyttänyt lääkitystään.

6 POHDINTA

Ikäjakaumansa puolesta tutkimuksen otos kuvasi hyvin glaukoomaa sairastavien potilaiden kokonaisväestöä. Aineistomme oli naisvaltainen (naisia 63 %), ja tiedetään, että esimerkiksi Virran ym. (2009) tutkimuksen mukaan vuonna 2007 glaukoomalääkitys oli naisilla kaksi kertaa niin yleinen kuin miehillä. Aineistosta oli mahdollista arvioida lääkevalintoja eri ryhmien suhteen, lääkehoidon sujuvuutta, sivuvaikutuksia, toimenpiteitä sekä lääkelisäyksiä ja -vaihtoja. Analyysiä vaikeutti kuitenkin pieni otoskoko eritoten tietyissä alaryhmissä. Tuloksia voidaankin tarkastella lähinnä koosteena glaukoomapotilaiden hoitokäytännöistä ja arjesta KYS:n alueella kyseisenä aikana.

Verrattuna muihin lääkityksiin yhdistelmä-lääkitys valittiin sitä todennäköisemmin aloituslääkitykseksi mitä korkeapaineisempi silmä oli. Tätä havaintoa tukee Glaukooman Käypä Hoito –suositus, jonka mukaan yksi lääke ei korkeapaineisilla yleensä riitä laskemaan painetta riittävästi. Korkealla iällä näytetään suosivan selvästi enemmän yhdistelmä-lääkitystä ja prostaglandiini-johdoksia kuin beetasalpaajia tai muita glaukoomalääkkeitä. Yhdistelmä-lääkitys valittiin ensilääkitykseksi sitä todennäköisemmin mitä vanhempi potilas oli. Voidaankin miettiä, onko yhdistelmä perusteltu lääkevalinta iäkkäämmille. Beetasalpaajat eivät ole yleisesti ikäihmisille suositeltavin lääkeryhmä. Yhdistelmähoidossa beetasalpaajaa kuitenkin annostellaan vain kerran päivässä kahden annostelukerran sijaan ja siten saavutetaan myös pienempi lääkeaineen pitoisuus elimistössä. Tämä saattaa vähentää beetasalpauksesta aiheutuvia systeemihaittoja sekä muita paikallisiakin sivuvaikutuksia, joita ilmaantuu kaiken kaikkiaan herkemmin ja hankalampina ikäihmisille kuin väestölle yleensä.

Yhden silmän tauti oli lääkitystä aloitettaessa hieman alle puolella (47 %) potilaista. Havaintoaikana monella glaukoomamuutoksia ilmaantui ajan myötä myös toiseen silmään, mikä onkin glaukooman taudinkululle ominaista. Havaintoajan lopussa suurin osa potilaista (77 %) sairasti kahden silmän tautia.

Tutkimuksessa analysoitiin sivuvaikutukset ja lääkityksen sujuvuus ensimmäisen kontrollin osalta sekä kokonaisuudessaan. Harva potilas raportoi sivuvaikutuksista ensimmäisen kontrollin yhteydessä. Pidemmillä aikavälillä yhä useammilla oli todettavissa paikallisia sivuvaikutuksia tai hankaluuksia lääkkeen annostelussa, erityisesti vanhemmissa ikäryhmissä. Edellä mainittujen seikkojen vuoksi tehtiin herkästi lääkevaihtoja. Lääkevaihtoja enemmän tehtiin kuitenkin lääkelisäyksiä ja yleisimmin syynä lisäykseen oli riittämätön paineenlaskuteho tai glaukoomamuutosten eteneminen. Glaukooman Käypä Hoito -suositus (2007) kuitenkin myös kehottaa kokeilemaan ensin toisen lääkeryhmän lääkettä, mikäli ensimmäisellä lääkeryhmän lääkkeellä ei ole saavutettu tyydyttävää painetasoa, eikä heti lisäämään lääkitystä. Kliinisesti voisi tuki ajatella kyseisessä tilanteessa lääkityksen lisäämisen olevan tehokkaampi ja nopeampi keino saada paine hallintaan. Näin lisätään kuitenkin myös potilaan lääkekuormaa ja sivuvaikutusten mahdollisuutta.

Tutkimuksemme kenties merkittävimäksi ongelmaksi hahmottui jo alussa pieni otoskoko. Sen johdosta tutkimus ei ole kovin kattava. Pienessä otoksessa populaation sisällä esiintyi vaihtelua, joka olisi tasoittunut suuremmissa otoksissa. Monen potilaan kohdalla potilasasiakirjoista ei ollut löydettävissä riittäviä tietoja tutkimukseen otettavaksi ja useilla tutkimukseen otetuillakin potilailla data oli osin puutteellista.

Koska tutkimuksemme perustui täysin sairauskertomuksista kerättyyn tietoon, oli se myös altis sairauskertomuksissa esiintyville puutteille ja virhelähteille. Potilasasiakirjojen perusteella toteutetun tutkimuksen voitiin todeta olevan mittausten menetelmänä huono ainakin sivuvaikutusten ja lääkkeenoton sujuvuuden mittaamiseen. Arvojen oikeellisuuteen ja täsmällisyyteen ei voitu vaikuttaa, jolloin koejärjestely altistui systemaattisille ja satunnaisille virhelähteille kenties herkemmin kuin kokeellinen, kontrolloitu tutkimus. Tietoa löytyi huonosti ja sen kirjaaminen osoittautui yllättävän hankalaksi. Esimerkiksi sivuvaikutusten tai saavutetun paineen suhteen muuttujan arvon määrittäminen potilasasiakirjojen perusteella ei aina ollut mahdollista. Sivuvaikutuksia tai niiden olemattomuutta ei useinkaan ollut kommentoitu. Sivuvaikutusten kommentoinnin vähyyks voi yhtäläisesti johtua joko siitä, että paikallisia sivuvaikutuksia pidetään itsestäänselvyyspotilaan tai lääkärin toimesta, tai siitä, ettei sivuvaikutuksia ole esiintynyt. Toisaalta kommentoinnin vähyyks oli myös yksi merkittävästä tutkimuksen tuloksista.

Etenkin lääkemuutosten kokonaismäärää tarkastellessa heräsi kysymys siitä, aiheuttaako kahden silmän erottaminen eri muuttujikseen harhan. Kahden silmän tautia sairastavien kunkin silmän lääkevalinta esimerkiksi todennäköisesti vaikutti myös toisen silmän lääkevalintaan, tehoon ja sivuvaikutuksiin. Toisaalta kahden silmän erottaminen omiksi havaintoyksilöikseen mahdollisti lisää dataa. Samanlainen konversio on toteutettu aiemmin muissakin tutkimuksissa.

Silmänpainearvojen tuloksin osalta on huomioitava, etteivät yksittäiset painelukemat ole deterministisiä mittaustuloksia, vaan samankin yksilön silmänpaine tunnetusti vaihtelee niin vuorokaudenajan, päivän kuin mittauksen mukaan. Erityisesti pienen otoskoon tutkimuspopulaatioissa yllä olevat seikat on otettava huomioon mahdollisina virhelähteinä. Lisäksi aineistossa oli yksittäisiä tapauksia, joissa potilas oli toteuttanut paikallislääkityksen ohjeen vastaisesti, esimerkiksi tiputtaen lääkitystä vain yhden tipan kuhunkin silmään, sillä kahdesti tiputtaminen tuntui hankalalta. Kyseessä on täten tietenkin hoidon sujuvuuden ongelma, joka myös aineistossa kirjattiin sellaiseksi. Virhelähteenä tilanne on kuitenkin otettava myös huomioon, sillä hoito-ohjeesta poikkeamisen voidaan olettaa vaikuttavan myös lääkityksen tehosta saataviin arvoihin.

Yhtenä tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, kuinka sivuvaikutukset jakautuivat eri lääkitysten suhteen. Kyseessä oli pilottitutkimus, ja alun perin tarkoituksena oli käydä laajempi aineisto läpi useamman henkilön toimesta. Tämän pilottitutkimuksen perusteella sairauskertomustiedot osoittautuivat niin epäsystemaattisiksi ja puutteellisiksi, että suuremman potilasmäärän

selvittämisestä kyseisellä menetelmällä luovuttiin. Lopullinen aineisto osoittautui liian niukaksi tarkempaa sivuvaikutusten jakautumisen ja lääkkeiden käytön onnistumisen analysoimista varten. Vaikka prospektiivinen tutkimus olisikin antanut täsmällisempää tietoa tšekäläisestä tilanteesta, kuvaa tutkimuksemme kuitenkin hyvin kontrolloimattomia arjen hoitokäytäntöjä ja glaukooman hoitoa kyseisinä vuosina Kuopion Yliopistollisen sairaalan (KYS) alueella.

Hoitokäytännöt ovat muuttuneet viime vuosien aikana paljonkin. Esimerkiksi säilöntäaineeton tafluprosti ja ehkä myös travoprostin ja sen yhdistelmävalmisteen säilöntäaineen vaihto *polyquadiiksi* ovat vaikuttaneet lääkehoitojen valintaan. Myös hoitojärjestelyihin on tullut muutoksia. Lääkäreitä on paljon, lääkäri vaihtuu usein kontrollista toiseen ja lääkärien kirjaustyylit eroavat selvästi toisistaan, jolloin olennaisiakin asioita jää joskus kirjaamatta tai jopa lääkkeen siedettävyyden tyystin kontrolloimatta. Tutkimuksemme näyttäisi myös vahvistavan aikaisempia tutkimustuloksia silmänpainetaudin hoitokäytäntöjen ja hoitoon käytettävien lääkeaineiden sivuvaikutusten suhteen. Tutkimuksen iäkkään ja naisvaltaisen tutkimuspopulaation voidaan myös ajatella edustavan hyvin glaukoomaa sairastavaa kokonaispopulaatiota, joten otos voidaan katsoa siltä osin onnistuneeksi.

Hoitoon sitoutumista tällä tutkimuksella ei voitu arvioida. Jatkossa olisikin mielenkiintoista tutkia systemaattisemmin ja laajemmalla kotimaisella tutkimuspopulaatiolla esimerkiksi sitä, miksi glaukoomapotilas lopettaa lääkkeen käytön, mitkä sivuvaikutuksista hankaloittavat käyttöä eniten, ja miten lääkkeiden annostelu ylipäätään väestössä onnistuu sekä miten säännöllisesti lääkitystä todellisuudessa käytetään. Oheiset kysymykset ovat varsin olennaisia ottaen huomioon glaukooman klassisesti huonon hoitomyöntyvyyden. Terveystieteiden tutkimuskeskityksen kannalta potilaan hoitoon sitoutumisen edistäminen on kuitenkin keskeistä ja on selvää, että glaukooman hoidossa ongelma on korostunut. Näyttää siltä, että oheisten kysymysten pohjalta tulisi toteuttaa kontrolloitu tutkimus valmiine kysymyksineen ja laajempine tutkimuspopulaatioineen.

LÄHTEET

Airaksinen PJ, Tuulonen A. Glaukooma. Kirjassa: Saari KM, toim. Silmätautioppi. Helsinki: Kandidaattikustannus, 6. uuditettu painos, 2011, s. 280-99.

Bonomi L, Marchini G, Marraffa M ym. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998;105:209-15.

Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y ym. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:40-48.

Chung PY, Schuman JS, Netland PA ym. Five-year results of a randomized, prospective, clinical trial of diode vs. argon laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:185-90.

Clark AF, Wilson K, McCartney MD ym. Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 1994;35:281-94.

Coffey M, Reidy A, Wormald R ym: Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol*, 1993;77:17-21.

Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M. Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology*, 1989;96:1312-14.

Davson H. The Aqueous humour and the intraocular pressure. Kirjassa: Davson's Physiology of

the Eye. London: The Macmillan Press LTD, 5. painos, 1990, s.3-53.

Eendebak GR, Boen-Tan TN, Bezemer PD. Long-term follow-up of laser trabeculoplasty. *Doc Ophthalmol*, 1990;75:203-14.

European Glaucoma Society (EUGS). Terminology and guidelines for glaucoma. 2008. 3. painos.

Eye Anatomy. **Kuva 1.** Silmän anatomia. Kuva otettu 22.11.2012 osoitteesta: www.institutdeloeil.com/eye-treatment/eye-anatomy.html. Kuvaa muokattu alkuperäisestä.

Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38:S3-S6.

Forsman E, Lemmelä S, Puska P, Järvelä I. Current status of genome research on open-angle glaucoma in Finland. *Duodecim*, 2011;127(14):1426-31.

Foster PJ, Oen FT, Machin D ym: The prevalence of glaucoma in Chinese residents of Singapore: a cross-sectional population survey of the Tanjong Pagar district. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:1105-11.

Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD ym. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:714-20.

Glaukooma. Käypä Hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Glaukoomaseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2007 (päivitetty 13.3.2007). www.kaypahoito.fi

Glaukooma. Käyvän Hoidon tiivistelmät. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Glaukoomaseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2007 (päivitetty 28.8.2007). www.kaypahoito.fi

Glaukooma. Käypä Hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Glaukoomaseura ry:n asettama työryhmä. **Taulukko 2.** Glaukoomalääkkeiden paineenlaskuteho ja lääkitysvaihtoehtojen erot. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2007 (päivitetty 13.3.2007). www.kaypahoito.fi

Gross RL. Current Medical Management of Glaucoma. Kirjassa: Yanoff M, Duker J S, toim. *Ophthalmology*. Elsevier, 3. painos, 2009, s. 1220-26.

Gurwitz JH, Glynn RJ, Minane M ym. Treatment of glaucoma: adherence by the elderly. *Am J Public Health*, 1993;83:711-16.

Hatinen A, Teräsvirta M, Fraki JE. Contact allergy to components in topical ophthalmologic preparations. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1985;63:424-26.

Heijl A, Leske MC, Bengtsson B ym. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT). *Arch Ophthalmol*, 2002;120:1268-79.

Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I ym. One-year randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:1286-93.

Hoevenaars, JG, Schouten JS, van de Borne B, Beckers HJ, Webers CA. Will improvement of knowledge lead to improvement of compliance with glaucoma medication? *Acta Ophthalmol (Oxf)*, 2008;86(8),849-55.

Johnson EC, Deppmeier LM, Wentzien SK. Chronology of optic nerve head and retinal responses to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:431-42.

Jonasson F, Damji KF, Arnarsson A ym. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye*, 2003;17:747–53.

Kalliokoski A, Idänpään-Heikkilä JE. Haittavaikutuksista käyttöaiheiksi. *Suomen Lääkärilehti*, 2009;64:2687 – 90.

Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology – a systemic approach*. Edinburgh ym: Elsevier, 6. painos, 2007, s.371-440.

Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ ym. The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS): a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:701-13.

Kivelä T. *Silmän rakenne ja toiminta*. Kirjassa: K.Matti Saari, toim.: *Silmätautioppi*. Keuruu: Kandidaattikustannus, 6. uudistettu painos, 2011, s.11-36.

Kuvaaja 1. Primaarisen avokulmaglaukooman relatiivinen riski eri silmänpaineiden suhteen. Teoksessa: Sommer A. Doyne lecture. *Glaucoma: facts and fancies*. *Eye*, 1996;10(3):295–301.

Kuvaaja 2. Silmänpaineen (IOP) sensitiivisyys ja spesifisyys glaukooman havaitsemisen suhteen. Teoksessa: Tielsch JM, Katz J, Singh K ym. (1991). A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*, 1991;134:1102–10.

Leske MC, Heijl A, Hussein M ym. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:48-56.

Lunnela J. *Internet-perusteisen potilaohjauksen ja sosiaalisen tuen vaikutus glaukoomapotilaan hoitoon sitoutumisessa*. Väitöskirja. Oulun Yliopisto, 2011.

Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1996;103:1661-69.

Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma. The Visual Impairment Project, Melbourne. *Ophthalmology*, 2002;109:1047-51.

Määttä M, Puska P. Glaukooman lääkehoito. *Duodecim*, 2009;125:1657-63

Nukada M, Hangai M, Mori S ym. Imaging of Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Preperimetric Glaucoma Using Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma* 2012 Oct 10; (Epub ahead of print).

Ojamo M. *Näkövammarekisterin vuosikirja 2010*. Stakes. Näkövammaisten keskusliitto ry.

Pasternack I. Glaukooma – tauti ja diagnoosi eivät kohtaa. *Finohta*. *Impakti*, 2008;5:18-20.

Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 2006;90:262-7.

Quigley HA, West SK, Rodriguez J ym. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1819-26.

Pharmaca Fennica. *Lääkeluokitus: Glaukoomalääkkeet*. Kustannus Oy Duodecim. (Luettu: 14.11.2012.) www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti

Ramulu P, Friedman DS. Epidemiology of glaucoma. Kirjassa: Yanoff M, Duker J S, toim. *Ophthalmology*. Julkaisija, 3. painos, 2009, s.1095-101.

Ramulu P, Friedman DS. **Taulukko 1.** Avokulma- ja sulkukulmaglaukooman prevalenssi populaatiopohjaisissa tutkimuksissa. Kirjassa: Yanoff M, Duker J S, toim. Ophthalmology. Julkaisija, 3. painos, 2009, s.1095.

Rezaie T, Child A, Hitchings R ym: Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. Science 2002;295:1077-79.

Riedel PJ, Samuelson TW. Pseudoexfoliative Glaucoma. Kirjassa: Yanoff M, Duker J S, toim. Ophthalmology. Julkaisija, 3. painos, 2009, s.1172-77.

Salminen L. Silmälääkkeiden haittavaikutukset ja systeemilääkkeiden silmähaitat. Suomen Lääkärilehti, 2010;65:4104-07.

Salmon JF. Glaucoma. Kirjassa: Riordan-Eva P, Whitcher JP, toim. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. Lange Medical Books, The McGraw-Hill Companies, 17. painos, 2008, s.212-27.

Shields MB. Pigmentary Glaucoma. Kirjassa: Yanoff M, Duker J S, toim. Ophthalmology. Julkaisija, 3. painos, 2008, s.1175-77.

Sommer A, Tielsch JM, Katz J ym. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol, 1991;109:1090-5.

Strahlman ER, Tipping R, Vogel R. A six-week dose-response study of the ocular hypotensive effect of dorzolamide with a one-year extension. Am J Ophthalmol, 1996;122:183-94.

Tarkkanen A. Glaukoomalääkkeiden systeemisiä haittavaikutuksia voi vähentää. Suomen Lääkärilehti, 2006;61:4444.

Taulukko 1. Glaukoomalääkkeiden paineenlaskuteho ja lääkitysvaihtoehtojen erot. Teoksessa: Glaukooma. Käypä Hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Glaukoomaseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2007. (päivitetty 13.3.2007). www.kaypahoito.fi

Tielsch JM, Katz J, Sommer A ym. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. Arch Ophthalmol, 1995;113:216-21.

Toikkanen U. Riskianalyysistä apua glaukoomapotilaiden tunnistamiseen. Suomen Lääkärilehti, 2008;63:604.

Uusitalo H. Glaukooman uudistuva lääkehoito. Tabu, 2001;6-8.

Virta L, Tuulonen A, Klaukka T. Glaukooman lääkehoidon haasteena oikea kohdentaminen. Suomen Lääkärilehti 2009;64:724-7.

Walker RS, Plitz-Seymour JR. When to treat glaucoma. Kirjassa: Yanoff M, Duker J S, toim. Ophthalmology. Julkaisija, 3. painos, 2009, s.1211-15.

Wax M, Clark A, Civan MM. Mechanisms of glaucoma. Kirjassa: Yanoff M, Duker J S, toim. Ophthalmology. Julkaisija, 3. painos, 2009, s.1108-16.

Wax MB, Tezel G. Neurobiology of glaucomatous optic neuropathy; divergent cellular events in glaucomatous neurodegeneration and neuroprotection [Review]. Mol Neurobiol., 2002;26:45-55.

Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, ym. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol, 1998;116:1640-45.

Ylitalo P, Salminen L, Huupponen R. Silmätautien kliininen farmakologia. Kirjassa: Saari KM, toim.: Silmätautioppi. Keuruu: Kandidaattikustannus, 6. uudistettu painos, 2011, s. 424-38.

Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA ym. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. Arch Ophthalmol, 2005;123:1188-97.