

Korištenje analoga prostaglandina u terapiji uveitičkog glaukoma

Arsić, Vitomir

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:324722>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet



Vitomir Arsić, dr.med.

**KORIŠTENJE ANALOGA PROSTAGLANDINA U TERAPIJI
UVEITIČKOG GLAUKOMA**

Završni specijalistički rad

Zagreb, rujan 2016.

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za očne bolesti

Voditelj rada: prof. dr.sc. Nenad Vukojević, dr.med.

CILJ ZAVRŠNOG RADA

Uveitisi su heterogena skupina očnih bolesti koji se često javljaju kao dio šire kliničke slike sustavnih imunoloških bolesti, ali se isto tako mogu javiti kao izolirane bolesti. Kompleksnu etiologiju i kliničku sliku uveitisa dodatno komplicira i nerijetka pojava uveitičkog glaukoma koji može dodatno oštetiti ionako kompromitiranu vidnu funkciju. U svakodnevnom radu često se zazire od terapije analozima prostaglandina obzirom na mogućnost njihovog dodatnog proinflamatornog djelovanja i pogoršanja primarnog procesa kod uveitisa.

Specifični ciljevi ovog rada su:

1. istražiti znanstvene publikacije i na jednom mjestu prikazati novije podatke o mogućnostima primjene analoga prostaglandina kod pacijenta sa uveitičkim glaukomom.
2. sažeti podatke o eventualnim rizicima njihove primjene kod pacijenta s navedenom dijagnozom

MATERIJALI I METODE

Obzirom da je naše istraživanje pregledni rad, dostupnu znanstvenu literaturu pronalazili smo pretraživanjem PubMeda. Promatrali smo publikacije u vremenskom razdoblju od 2000. do 2016. godine. Kao kriterij za pretraživanje baze podataka odabrali smo navedene ključne riječi: terapija uveitisa, uveitički glaukom, analozi prostaglandina.

U istraživanju smo koristili članke koji sadrže meta-analize, pregledne članke, istraživanja te prikaze slučajeva. U izradi rada korišten je ukupno 61 članak, a za raspravu je izdvojeno ukupno 15 članaka publiciranih u navedenom vremenskom razdoblju. Izdvojeni radovi sadržavali su ključne riječi koje smo istaknuli i koje su nam bile bitne za istraživanje.

UVOD

Povezanost uveitisa i glaukoma odavno je poznata, a Joseph Beer među prvima opisuje pojavu glaukoma i sljepoće kod pacijenta s iritisom još daleke 1813 godine^[1]. Uveitisi predstavljaju potencijalnu prijetnju vidnoj funkciju bolesnika, pa je pravovremena i točna dijagnoza presudna za pravilno liječenje, a nerijetko i za očuvanje vida. Unatoč napretku znanosti, liječenje uveitičkog glaukoma i danas je izazov za kliničare.

Klasifikacija uveitisa

Termin uveitis označava upalu struktura srednje očne ovojnice (*lat. uvea*) koja se sastoji od šarenice, zrakastog tijela i žilnice. U kliničkoj praksi često vidimo da upalna zbivanja kod uveitisa ne ostaju strogo izolirana u području srednje očne ovojnice već zahvaćaju i druge dijelove oka poput prednje očne sobice, mrežnice, vidnog živca, staklovine ili bjeloočnice.

Kao osnova za klasifikaciju i praćenje uveitisa danas se koristi međunarodni konsenzus postignut 2005. godine od strane radne skupne pod nazivom *Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group (SUN Working Group)*^[2]. Radna skupina je doradila ranije klasifikacije uveitisa koje osnovu imaju u anatomske lokalizaciji upale te definirala značajke bazirane na kliničkim karakteristikama, tijeku i trajanju bolesti. Uz samu klasifikaciju, radna skupina predlaže i terminologiju za uporabu pri određivanju stupnja aktivnosti upale, označavanje i praćenje pojave i tijeka bolesti. Međunarodna radna skupina pod nazivom *International Uveitis Study Group (IUSG)* objavila je 2008 godine klasifikaciju uveitisa baziranu na etiološkim kriterijima^[3]. Dodatni prijedlozi za standardiziranje terminologije korištene kod uveitisa objavljeni su 2013 godine kako bi se olakšalo unošenje podataka u kompjuterske baze podataka^[4].

Način pojave simptoma i klinički tijek bolesti razlikuje se kod pojedinih tipova uveitisa. Bolest može nastupiti iznenadno ili postupnim početkom razvoja simptoma. Prema trajanju uveitisa se označava kao limitirani (koji traje kraće od 3 mjeseca) ili perzistentni (koji traje dulje od 3 mjeseca).

Akutne uveitise karakterizira iznenadni nastup simptoma bolesti i limitirano trajanje. Rekurentne uveitise karakterizira ponavljanje epizoda bolesti između kojih su razdoblja bez prisutnosti aktivnosti bolesti. Značajka kroničnog uveitisa je perzistentno prisutna upala određenog stupnja koju prati brzi relaps nakon prestanka terapije. Prema patohistološkoj slici uveitisi se dijele na granulomatozne i ngranulomatozne.

Podjela upala srednje očne ovojnice prema anatomske lokalizaciji procesa:

1. *Prednji uveitis*
2. *Intermedijarni uveitis*
3. *Stražnji uveitis*
4. *Panuveitis*

1. Prednji uveitis

Prednji uveitis (*lat. uveitis anterior*) je najčešći u kliničkoj praksi, a upalom su zahvaćeni prednji dijelovi srednje očne ovojnice odnosno šarenica (*lat. iritis*), zrakasto tijelo (*lat. cyclitis*) ili oboje (*lat. iridocyclitis*). Od kliničkih znakova prednjih uveitisa najlakše uočljiva je miješana injekcija spojnice. Zbog narušavanja funkcije hemato-okularne barijere u prednjoj očnoj sobici uočava se pojava upalnih stanica, proteinska eksudacija (*engl. flare*) te pojava precipitata na endotelu rožnice. Kako je ranije navedeno *SUN Working Group* predložila je standardiziranu metodu za procjenu upalne reakcije u prednjoj sobici. Količina upalnih stanica u prednjoj očnoj sobici ocjenjuje se pri pregledu biomikroskopom u polju veličine 1x1 mm i označava kao: 0 (0 stanica), 0.5+ (1-5 stanica), 1+ (6-15 stanica), 2+ (16-25 stanica), 3+ (26-50 stanica), 4+ (>50 stanica). Stupanj proteinske eksudacije (*engl. flare*) u prednjoj sobici označava se kao: 0 (ništa), 1+ (blijeda), 2+ (umjerena, šarenica i leća jasno vidljivi), 3+ (izražena, šarenica i leća mutno vidljivi) i 4+ (intenzivna). Kada je upala jače izražena dolazi do taloženja upalnih stanica i detritusa u dnu prednje očne sobice (*lat. hypopyon*).

Upalni proces može se dodatno komplicirati pojavom priraslica između zjeničnog ruba šarenice i prednje površine leće ili u iridokornealnom kutu između korijena šarenice i rožnice. Zahvaćanje šarenice upalnim procesom može se manifestirati pojavom čvorića poput Koeppe-ovih čvorića vidljivih uz zjenični rub šarenice, Busacca čvorića unutra strome šarenice te Berlin-ovih čvorića u iridokornealnom kutu. Može biti vidljiva pojava granuloma u šarenici, područja atrofije ili heterokromije.

2. Intermedijarni uveitis

Kod intermedijarnog uveitisa (*lat. uveitis intermedialis*) po užoj definiciji je upalom primarno zahvaćen ravni dio zrakastog tijela (*lat. pars plana*), ali u kliničkoj praksi upala često zahvaća i staklovinu te periferni dio mrežnice. Pri kliničkom pregledu oko je obično bez injekcije spojnice, a vidljiva je pojava upalnih stanica i opaciteta u staklovinu. Nakupljanje upalnih elemenata daje izgled sličan obliku snježnih kuglica (*engl. snowball opacities*). Može se vidjeti i pojava eksudata u području ravnog dijela zrakastog tijela (*engl. snowbank*) te periflebitis terminalnih krvnih žila mrežnice. Uz ove promjene, kao dodatne komplikacije mogu se vidjeti sekundarna katarakta, cistoidini makularni edem te ablacija mrežnice.

3. Stražnji uveitis

Stražnji uveitis (*lat. uveitis posterior*) lociran je u pozadini oka i u užem smislu se radi o upalnom procesu koji zahvaća žilnicu (*lat. chorioiditis*), no nerijetko se upala širi i u područje mrežnice (*lat. chorioretinitis*). Klinički znakovi stražnjeg uveitisa vidljivi su u obliku upalnih infiltrata žilnice i mrežnice koji mogu biti lokalizirani na jednom mjestu (fokalni) ili na više mjesta (multifokalni) te difuzno raspoređeni. Obično se vidi i pojava upalnih stanica i opaciteta u staklovinu. Može se vidjeti odljepljenje stražnje staklovine, vaskulitis krvnih žila mrežnice, pojava neovaskularizacija te ablacija mrežnice.

4. Panuveitis

Termin panuveitis se koristi kada upala zahvaća čitav uvealni trakt. Kao u o ranije navedenim oblicima uveitisa i panuveitis uglavnom ne ostaje strogo ograničen na strukture

uvealnog trakta već se upalni proces širi i zahvaća druge dijelove oka poglavito mrežnicu i staklasto tijelo.

Podjela upala srednje očne ovojnice prema etiologiji:

1. *Infektivni uveitisi*
2. *Neinfektivni uveitisi*
3. *Bolesti koje oponašaju uveitise (engl. masquerade sy.)*

1. *Infektivni uveitisi*

Infektivni uveitisi mogu biti uzrokovani virusima, bakterijama, gljivicama i parazitima. Ovisno o vrsti mikroorganizma varira i klinička slika bolesti. Među moguće uzročnike infektivnih uveitisa ubrajaju se *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira interrogans*, *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bartonella henselae*, *Tropheryma whipplei*, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Onchocerca volvulus*, *Histoplasma capsulatum*, HSV (Herpes simplex virus), VZV (Varicella-zoster virus), CMV (Cytomegalovirus), EBV (Epstein-Ban virus), LCMV (Lymphocytic Choriomeningitis Virus), WNV (West Nile Virus), HTLV-1 (Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1), virus rubeole, a okularne manifestacije opisuju se i kod groznice Rift Valley, Denga groznice i Chikungunya groznica ^[5-25].

2. *Neinfektivni uveitisi*

Neinfektivni uveitisi predstavljaju one oblike uveitisa kod koji je isključen mikrobiološki uzročnik bolesti. Oni se mogu pojaviti povezani s poznatim sustavnim bolestima ili bez poznate povezanosti sa sustavnim bolestima^[26-31]. Među sustavne bolesti povezane s uveitisima ubrajaju se sarkoidoza, ankilozantni spondilitis, Chronova bolest, ulcerozni kolitis, reumatoidni artritis, psorijatični artritis, juvenilni artritis, Reiterov sindrom, Vogt Koyanagi Harada sindrom, Behçetov sindrom.

3. *Bolesti koje oponašaju uveitise*

Uz infektivne i neinfektivne uveitise postoji i skupina bolesti koje oponašaju uveitise (*engl. masquerade sy.*). Iako one primarno nisu uveitisi u užem smislu, elementi njihove kliničke slike mogu imati karakteristike slične uveitisima poput prisutnosti stanica^[32]. Među ove bolesti mogu se svrstati neki neoplastični procesi poput intraokularno prisutnih limfoma te bolesti koje nisu neoplastične prirode kao što je retinitis pigmentosa, sindrom okularne ishemije, intraokularne strana tijela ili dugotrajna regmatogena odignuća mrežnice.

Uveitički glaukom

Porast intraokularnog tlaka kod uveitisa može biti akutno, kronično ili rekurentno zbivanje, a intraokularni tlak može fluktuirati između normalnih i abnormalnih vrijednosti. Kod uveitisa je također moguće i sniženje intraokularnog tlaka ispod normalnih vrijednosti.

Podaci o incidenciji i prevalenciji uveitičkog glaukoma variraju u različitim radovima. Heinz et. al iznose podatak od 8.8% pacijenata koji su razvili sekundarni glaukom u njihovoj retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 1997 pacijenta s uveitisom^[33]. Herbert HM et. al. objavili su rad u kojem su promatrali porast intraokularnog tlaka kod 257 pacijenata (402 oka) s uveitisom. Prevalencija povišenog intraokularnog tlaka u njihovoj studiji iznosila je 41.8%; a porast intraokularnog tlaka primijećen je kod 26.0% pacijenata s akutnim uveitisom i 46.1 % pacijenata s kroničnim uveitisom^[34]. Kanda T et al su u svom radu obuhvatili 304 pacijenta (484 oka), a okularna hipertenzija pronađena je kod 25.4% očiju s uveitisom^[35]. Prevalencija okularne hipertenzije različita je kod različitih vrsta uveitisa, a u njihovom radu iznosila je 100% kod sindroma Posner-Schlossman, 50.0% kod iridociklitisa povezanog s varicella zoster virusom, 34.1% kod sindroma Vogt-Koyanagi-Harada, 32.1% kod Behçet-ove bolesti, 23.1% kod akutnog prednjeg uveitisa, 20.2% kod sarkoidoze^[35].

Izolirani porast intraokularnog tlaka treba razlikovati od pojma uveitički glaukom. Uveitički glaukom je stanje u kojem upalni procesi unutar oka dovode do rekurentnog ili stalnog povećanja intraokularnog tlaka što za posljedicu ima propadanje sloja živčanih vlakana i razvoj anatomskih promjena vidnog živca te poremećaj vidne funkcije^[36]. Klinička procjena svih pacijenata s povišenim intraokularnim tlakom svakako bi trebala uključivati pregled biomikroskopom, aplanacijsku tonometriju, pregled očnog fundusa, gonioskopiju, snimanje OCT-om (*engl. optical coherence tomography*) i snimanje serije vidnih polja. Propadanje sloja živčanih vlakana u praksi se najranije može detektirati OCT-om, a vremenom postaje i klinički vidljivo kao patološka ekskavacija glave vidnog živca. Ove se promjene odražavaju na vidnu funkciju i uočavaju se kao ispadi vidnog polja.

Mogućnost porasta intraokularnog tlaka i razvoja sekundarnog glaukoma primijećena je kod gotovo svih oblika uveitisa. Mehanizmi koji dovode do razvoja sekundarnog glaukoma kod pacijenata s uveitisima brojni su i složeni. Regulacija intraokularnog tlaka ovisi o održavanju stalne ravnoteže između stvaranja i otjecanja očne vodice. Kako će biti opisano u nastavku teksta, upalna zbivanja unutar očne jabučice mogu poremetiti ovu delikatnu ravnotežnu i dovesti do razvitka sekundarnog glaukoma mehanizmima otvorenog ili zatvorenog iridokornealnog kuta, a nerijetko i kombinacijama njihovih komponenti ^[36,37,38,39,40].

Glaukom otvorenog kuta kod uveitisa ima više mogućih uzroka^[38]. Može nastati radi povećanja otpora protjecanju očne vodice kroz područje trabekuluma koji radi upalnog procesa u oku biva blokiran upalnim stanicama, proteinima, derbisom ili upalnim precipitatima. Povećana količina proteina u očnoj vodici, koja je rezultat upalom uzrokovane promjene u propusnosti barijere krv-očna vodica, također pridonosi mehaničkoj opstrukciji trabekuluma. Upala može zahvatiti i samo područje trabekuluma uzrokujući trabekulitis. Kao posljedica upale nastaje edem samog trabekuluma što povećava otpor otjecanju očne vodice, a dodatno, oslobađanje nekih upalnih medijatora kao što su Rho kinaze (*engl. Rho kinases*) mogu dovesti do konstrikcije trabekularnog endotela povećavajući tako otpor otjecanju očne vodice^[41]. U kroničnim slučajevima uveitisa mogu se pojaviti fibroza i ožiljci u

području trabekuluma ili Schlemm-ovog kanala remeteći tako normalno otjecanje očne vodice.

Glaukom uskog kuta, odnosno sekundarno zatvaranje iridokornealnog kuta može biti posljedica niza zbivanja u oku zahvaćenom uveitisom^[38]. Zatvaranje iridokornealnog kuta s pupilarnim blokom može nastati kada upalni proces u prednjoj očnoj sobici dovodi do nastanka stražnjih sinehija koje blokiraju protok očne vodice od stražnje prema prednjoj očnoj sobici rezultirajući tako povišenim intraokularnim tlakom. Sljedeći mogući mehanizmi koji ometaju protok očne vodice jesu formiranje prednjih perifernih sinehija (*engl. PAS - peripheral anterior synechiae*), te pojava neovaskularizacija u području iridokornealnog kuta. Ovisno o izraženosti ovih promjena može doći i do potpune sekluzije zjenice. Uz ove mehanizme, upalno zbivanje i edem mogu dovesti do pomaka i rotacije zrakastog tijela prema naprijed i posljedičnog sekundarnog zatvaranja iridokornealnog kuta bez pupilarnog bloka.

Isto tako, samo liječenje uveitisa kortikosteroidima može dovesti do porasta intraokularnog tlaka ^[42,43,44,45]. Takav porast tlaka opisuje se kod 18–36% pacijenata, a ti pacijenti kolokvijalno se nazivaju „kortikosteroidni responderi“ ^[37]. Mehanizmi ovako uvjetovanog prorasta intraokularnog tlaka kod uveitisa nisu do kraja razjašnjeni. Primijećeno je da se pod utjecajem upale uz edem stanica trabekuluma, stvara i povećana količina razgradnih produkata koje dovode do opstrukcije trabekuluma. U normalnom oku, goniociti (fibroelastične stanice u prednjoj sobici) pod utjecajem sniženog intraokularnog tlaka proizvode polimerizirane mukopolisaharide što uzrokuje edem trabekuluma i smanjuje otjecanje očne vodice. Hijaluronidaza razgrađuje te polimerizirane mukopolisaharide, a njihova redukcija smanjuje edem u trabekulumu i posljedično povećava otjecanje očne vodice. Kortikosteroidi smanjuju oslobađanje hijaluronidaze, smanjujući tako depolimerizaciju mukopolisaharida s posljedičnim smanjenjem otjecanja očne vodice i porastom intraokularnog tlaka. Pretpostavlja se da i geni imaju važnu ulogu u određivanju kortikosteroidnih respondera. Jedan od odgovornih gena mogao bi biti i gen odgovoran za miocilin, protein koji proizvode stanice trabekuluma, a mutacije u genu za miocilin povezuju se s glaukom otvorenog kuta. Iako nije dokazana povezanost mutacija gena za miocilin s kortikosteroidnim responderima, uočeno je da ljudski trabekulociti povećavaju proizvodnju miocilina pod djelovanjem deksametazona ^[37].

Kod uveitisa se osim povišenja može vidjeti i sniženje intraokularnog tlaka odnosno hipotonija oka ^[44,46]. Upalni procesi u području zrakastog tijela mogu dovesti do hiposekrecije očne vodice što posljedično dovodi do hipotonije oka. Dugotrajne upale mogu dovesti i do nastanka atrofičnih područja u zrakastom tijelu što može rezultirati trajnom hipotonijom oka. Najozbiljnija posljedica hipotonije su ablacije mrežnice ili žilnice koji u konačnici mogu rezultirati trajnim gubitkom vida.

RASPRAVA:

Topički analozi prostaglandina danas su u širokoj primjeni za liječenje glaukoma općenito. U praksi su prepoznati i prihvaćeni kao učinkoviti lijekovi u snižavanju intraokularnog tlaka. Van der Valk R et al. objavili su 2005 godine meta-analizu o učinkovitosti sniženja intraokularnog tlaka kod najčešće korištenih antiglaukopskih pripravaka. Meta analiza je obuhvatila 28 randomiziranih kliničkih studija, a 85 % pacijenata imalo je dijagnosticiran primarni glaukom otvorenog kuta ili okularnu hipertenziju. Autori u zaključku navode kako rezultati njihove meta-analize sugeriraju da su bimatoprost, travoprost, latanoprost, te timolol najučinkovitiji lijekovi za sniženje intraokularnog tlaka kod pacijenata s primarnim glaukomom otvorenog kuta i okularnom hipertenzijom^[47].

No, unatoč porastu kliničkog iskustva, mišljenja u svezi njihove primjene kod pacijenata s uveitisom i dalje su podijeljena. Obzirom da su prostaglandini od ranije prepoznati kao upalni medijatori, teoretski, uporaba analoga prostaglandina mogla bi dovesti do pogoršanja upalnog procesa kod pacijenata s uveitisom. Objavljeni znanstveni radovi i dalje ostavljaju prostor za razmatranje jer ne upućuju na jedinstveni stav oko njihove primjene kod uveitičkog glaukoma.

Neki radovi govore u prilog hipotezi da bi uporaba analoga prostaglandina mogla bi dovesti do pogoršanja upalnog procesa kod pacijenata s uveitisom. Chiam P. objavljuje prikaz slučaja uveitisa nakon primjene travoprosta. Opisuje se slučaj 71-godišnjeg pacijenta kod kojega je zabilježena pojava granulomatoznog prednjeg uveitisa na oba oka 2 mjeseca nakon početka primjene travoprosta. Pacijent nije imao poznate ranije pojave uveitisa, a učinjena dijagnostička obrada nije ukazivala na mogući uzrok bolesti. Nakon prestanka primjene travoprosta uveitis se smirio uz primjenu topičkih kortikosteroida. Po sanaciji upale travoprost je ponovno primijenjen samo na jednom oku, nakon čega je uslijedio recidiv bolesti samo na tom oku^[48].

Babu et al. iznose prikaze dva slučaja citomegalovirusnog prednjeg uveitisa koji su uslijedili nakon topičke primjene analoga prostaglandina kod dvije imunokompromitirane pacijentice. U prvom slučaju radilo se o pacijentici s ranije dijagnosticiranim Fuchs-ovim heterokromnim iridociklitisom i sekundarnim glaukomom kod koje se pojavila reaktivacija bolesti nakon što joj je u terapiju dodan i latanoprost 0.005%. Drugi prikazani slučaj odnosio se na također imunokompromitiranu pacijenticu s primarnim glaukomom otvorenog kuta i bez ranije zabilježenih pojava uveitisa kod koje je zabilježena pojava prednjeg uveitisa nakon primjene travoprosta 0.004%. U oba slučaja je dokazana prisutnost antigena citomegalovirusa u očnoj vodici. U zaključku rada se navodi kako je potreban dodatni oprez prilikom primjene analoga prostaglandina kod imunokompromitiranih pacijenata^[49].

Packer M et al. objavili su prikaz slučaja 72-godišnje pacijentice s glaukomom, kojoj je prethodna terapija radi neučinkovitosti zamijenjena bimatoprostom. Sat vremena nakon aplikacije prve doze bimatoprosta pacijentica je počela osjećati bol i fotofobiju za koju je utvrđeno da je posljedica razvoja akutnog bilateralnog ne-granulomatoznog prednjeg uveitisa^[50].

Kako su uveitisi kompleksne i raznolike bolesti, multifaktorijalne etiologije čini se da ne samo analozi prostaglandina već i topički antiglaukopski lijekovi iz drugih skupina, mogu

pridonositi razvoju uveitisa. Byles et al. tako objavljuju prikaze četiri slučaja razvitka prednjeg uveitisa nakon topičke primjene brimonidin tartrata 0.2% ^[51].

Usporedbu primjene latanoprost naspram fiksne kombinacije dorzolamid/timolol kod povišenog intraokularnog tlaka i glaukoma kod pacijenata s prednjim i intermedijarnim uveitisom objavili su 2009 godine Markomichelakis et al. Uspoređivano je 30 pacijenata liječenih latanoprostom, sa 28 pacijenata liječenih kombinacijom dorzolamid/timolol te je promatrano sniženje intraokularnog tlaka i pojava relapsa upale. Od ukupnog broja ispitanika 10 pacijenata (34%) u skupini koja je primala latanoprost i 16 pacijenata (57%) u skupini koja je dobivala dorzolamid/timolol je imalo relaps prednjeg uveitisa. Makularni edem tijekom liječenja primijećen je kod 4 pacijenta u skupini koja je dobivala latanoprost, a u skupini koja je dobivala dorzolamid/timolol pojava makularnog edema uočena je kod 5 pacijenata. U radu autori navode kako nije uočena značajna statistička razlika u stopi pojave relapsa upalnog procesa između dvije ispitivane skupine, te u zaključku iznose mišljenje da je latanoprost jednako siguran i učinkovit u liječenju uveitičkog glaukoma kao i fiksna kombinacija dorzolamid/timolol^[52].

Retrospektivna komparativna studija koju su objavili Chang et al. obuhvaćala je 84 pacijenta (163 očiju) s uveitisom i povišenim intraokularnim tlakom kod kojih je u liječenju primijenjen analog prostaglandina provedena u dva centra, a promatrano razdoblje je bilo 3 mjeseca. Kao kontrolna skupina korišteno je drugo oko istog pacijenta koje je liječeno nekim drugim topičkim pripravkom za sniženje intraokularnog tlaka. Uz praćenje intraokularnog tlaka, uspoređivana je frekvencija pojave prednjeg uveitisa i cistoidnog makularnog edema tijekom liječenja analogom prostaglandina u usporedbi s pojavom ovih komplikacija u kontrolnoj skupini. Zapažena je značajna redukcija intraokularnog tlaka tijekom liječenja analogima prostaglandina, te nije primijećena signifikantna razlika u pojavi prednjeg uveitisa i cistoidnog makularnog edema između skupine tretirane analogima prostaglandina i kontrolne skupine. U zaključku iznose mišljenje da je studija pokazala kako su analozi prostaglandina učinkoviti lijekovi u redukciji povišenog intraokularnog tlaka kod pacijenata s uveitisom te da nisu uočili povezanost između njihove primjene i povišenog rizika od razvoja prednjeg uveitisa i cistoidnog makularnog edema^[53].

Sallam et al. objavili su retrospektivnu studiju koja je obuhvatila 891 pacijenta s uveitisom tijekom 3 mjeseca. Od ukupnog broja obrađenih pacijenata 21.4% je imalo povišeni intraokularni tlak. Navode kako se povišenje može pripisati primjeni kortikosteroida u 61.1% promatranih slučajeva. Između ostalih korištenih lijekova za kontrolu intraokularnog tlaka korišteni su i analozi prostaglandina. U zaključku studije iznose svoje mišljenje kako se većina porasta intraokularnog tlaka kod njihovih ispitanika može pripisati reakciji na kortikosteroide. Navode kako također nije primijećena pojava indukcije uveitisa prilikom primjene analoga prostaglandina^[54].

Jedan od mehanizama kojim bi analozi prostaglandina mogli pogoršati upalno zbivanje kod uveitisa je i povećanje propusnosti barijere krv-očna vodica. U prilog ovoj tvrdnji govore neki radovi poput rada koji su objavili Arcieri et al 2005 godine koji iznose rezultate svog istraživanja primjene analoga prostaglandina kod glaukoma otvorenog kuta u pacijenata s pseudofakijom i afakijom. U svom istraživanju mjerili su stupanj proteinske eksudacije (*engl. flare*) u prednjoj očnoj sobici laserskim mjernim uređajem (*engl. laser flare meter*). U radu

opisuju rezultate u kojima je stopa proteinske eksudacije veća kod pacijenata koji su primali analoge prostaglandina u odnosu na kontrolnu skupinu i iznose mišljene da analozi prostaglandina mogu dovesti do narušavanja barijere krv-očna vodica^[55].

Međutim neki radovi iznose drukčije zaključke o povećanju propusnosti barijere krv-očna vodica nakon primjene topičkih pripravaka analoga prostaglandina.

Kiuchi Y et al. objavili su 2002. godine svoju studiju u kojoj su promatrali učinak jedne kapi latanoprost na sniženje intraokularnog tlaka i propusnost barijere krv-očna vodica kod 8 pacijenata s već prisutnim uveitisom. Prije i nakon primjene latanoprost, procjenjivali su stupanj upalne aktivnosti mjerenjem intenziteta proteinske eksudacije (*engl. aqueous flare*) laserskim mjernim uređajem (*engl. laser flare cell meter*) te intraokularni tlak koji je mjereno Goldmanovom aplanacijskom tonometrijom. U radu iznose kako nisu uočili značajnu razliku u intenzitetu proteinske eksudacije prije i nakon primjene jedne kapi latanoprost^[56].

Fortuna et al objavili su 2009. svoju retrospektivnu studiju u kojoj su evaluirali podatke o stupnju proteinske eksudacije (*engl. flare-up rates*) kod pacijenata liječenih bimatoprostom. U zaključku iznose mišljenje kako je bimatoprost učinkovit za liječenje intraokularnog tlaka kod pacijenata s uveitičkim glaukomom kod kojih je uveitis kontroliran imunomodulatornom terapijom te kako ne povećava stopu proteinske eksudacije kod ovih pacijenata. Analizirani su podaci on vremenu pojave, vrsti i trajanju uveitisa, vrijeme pojave sekundarnog glaukoma, vrste ranije primjenjivanih lijekova, intraokularni tlak i stupanj proteinske eksudacije prije i nakon početka liječenja bimatoprostom te nakon tjedan dana te nakon 3 i 6 mjeseci praćenja. Od ukupno 42 promatrana pacijenta, 12 ih je prethodno koristilo drugi topički pripravak koji je potom zamijenjen bimatoprostom. Kod 23 pacijenta bimatoprost je bio dodan uz postojeći topički pripravak, a 7 pacijenata bili su novo dijagnosticirani i bimatoprost je primijenjen kao prvi pripravak za liječenje intraokularnog tlaka. Stopa proteinske eksudacije (*engl. flare-up rate*) iznosila je 52 na 100 pacijent-godina dok su ispitanici bili na drugoj vrsti antiglaukomskeg liječenja, a 32.4 na 100 pacijent-godina dok su ispitanici bili liječeni bimatoprostom^[57].

Cellini et al. su u svom radu iz 2004 godine također pokušali procijeniti koliko analozi prostaglandina narušavaju integritet barijere krv-očna vodica. Cilj rada je bio objektivirati upalno zbivanje u prednjem segmentu kod pacijenata s glaukomom, nakon primjene latanoprost, travoprost i bimatoprost. 16 pacijenata s kroničnim glaukomom otvorenog kuta u dobi između 38 i 76 godina su podijeljeni u skupine koje su dobivale latanoprost 0.005, travoprost 0.004 i bimatoprost 0.03%. Studija je trajala ukupno 6 mjeseci, a intraokularni tlak mjereno je svaka 2 tjedna. Stupanj aktivnosti upale je mjereno nakon 3 i nakon 6 mjeseci primjene lijekova instrumentom koji je objektivno mjerio količinu proteinske eksudacije (*engl. flare*) i stanica u prednjoj sobici pomoću He-Ne laserskog sustava montiranog na biomikroskop. U mjerenjima nakon 3 mjeseca i nakon 6 mjeseci skupine koje primale travoprost i bimatoprost imale su znatno manje proteinske eksudacije (*engl. flare*) u usporedbi sa skupinom koja je primala latanoprost. U usporedbi skupina koje su dobivale travoprost i bimatoprost nakon tri mjeseca uočeno je značajno manje proteinske eksudacije u skupini koja je dobivala bimatoprost, no rezultati nisu ostali takvi i nakon 6 mjeseci. U zaključku iznose mišljenje kako oči tretirane bimatoprostom i travoprostom imaju manje narušenu barijeru krv-očna vodica^[58].

Učinke analoga prostaglandina na propusnost barijere krv-očna vodica u ranoj fazi uveitisa kod pokusnih životinja induciranog lipopolisaharidima *E. coli* ispitivali su Kiuchi et al. U njihovom istraživanju je mjerena intenzitet proteinske eksudacije u oku kunića prije induciranja uveitisa, nakon indukcije uveitisa te nakon primjene 0.005% latanoprost ili 0.12% unoprostona. U zaključku iznose mišljenje da latanoprost i unoproston ne uzrokuju ekscesivnu upalnu reakciju ranoj fazi uveitisa kod pokusnih životinja ^[60].

Taylor et al. su 2012 godine objavili svoju prospektivnu studiju koja je uključivala 20 pacijenata s uveitisom i sekundarno povišenim intraokularnim tlakom. Cilj studije bio je promatrati hoće li topička primjena analoga prostaglandina promijeniti ekspresiju konjunktivalnih upalnih markera kod uključenih pacijenata. Ispitanike su podijelili u 4 skupine od po 5 pacijenata ovisno o vrsti topičkog pripravka koji je primijenjen. Prva skupina dobivala je samo analoge prostaglandina, druga skupina samo kortikosteroide, treća skupina je dobivala i analoge prostaglandina i kortikosteroide, a četvrta skupina nije dobivala topičke pripravke. Kod ispitanika je analizirana prisutnost upalnih markera (CD3, CD54, HLA-DR, CCR4, CCR5) u konjunktivalnim stanicama te prisutnost citokina (IL-12p70, IL-2, IL-10, IL-8, IL-6, IL-4, IL-5, IFN-gamma, IL-1beta, IFN-alpha, IFN-beta) u suznom filmu. U sve četiri skupine ispitanika primijećena je povišena razina upalnih markera, bez signifikantne razlike između skupina, pa u zaključku studije navode kako rezultati ne ukazuju da topička primjena analoga prostaglandina inducira konjunktivalnu inflamaciju više od razine koja je već ionako bila prisutna ^[60].

Razlike između pojedinih analoga prostaglandina također su ispitivane. U radu objavljenom 2016 godine Takeuchi et al. su uspoređivali primjenu fiksne kombinacije latanoprost/timolol s fiksnom kombinacijom travoprost/timolol kod povišenog intraokularnog tlaka povezanog s uveitisom. Retrospektivno su analizirali 36 pacijenata (55 očiju) s povišenim intraokularnim tlakom povezanim s uveitisom. Od tog broja 28 očiju je liječeno kombinacijom latanoprost/timolol, a 27 očiju je liječeno s kombinacijom travoprost/timolol. Značajna redukcija intraokularnog tlaka zabilježena je u obje skupine, s većom stopom redukcije u skupini koja je liječena kombinacijom travoprost/timolol. U zaključku rada iznose mišljenje kako su obje ispitivane kombinacije lijekova učinkovite i sigurne za liječenje povišenog intraokularnog tlaka povezanog s uveitisima, s učinkovitijim sniženjem intraokularnog tlaka u skupini koja je liječena kombinacijom travoprost/timolol ^[61].

ZAKLJUČAK:

Unatoč porastu broja znanstvenih radova i kliničkog iskustva nema jedinstvenog stava oko primjene analoga prostaglandina kod uveitičkog glaukoma. Svakako, analozi prostaglandina nisu lijekovi prvog izbora kod uveitičkog glaukoma. No, u slučajevima kada je vid pacijenta kompromitiran, a drugim oblicima liječenja ne možemo postići zadovoljavajuću kontrolu intraokularnog tlaka, možemo razmotriti i mogućnost topičke primjene analoga prostaglandina. Prije primjene bi trebalo pažljivo analizirati odnos između koristi za pacijenta i mogućeg rizika, a pacijenta bi trebalo učestalo i pažljivo kontrolirati kako bi se na vrijeme uočili mogući problemi. Ova tema i dalje ostaje zanimljiva i ostavlja prostor za nova znanstvena istraživanja.

LITERATURA:

1. Beer GJ. Die Lehre v. d. Augenkrankheiten. Vienna. 1813;1:633.
2. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep. 140(3):509-16.
3. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, et al. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. Jan-Feb 2008. 16:1-2.
4. Trusko B1, Thorne J, Jabs D, Belfort R, Dick A, Gangaputra S, et al. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf Med*. 2013 May. 7;52(3):259-65.
5. Siverio Junior CD, Imai V, Cunningham ET Jr; Diagnosis and management of herpetic anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2002;42(1):43-48.
6. Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, et al, and the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2005
7. Matoba AY, Ocular disease associated with Epstein Barr virus infection, *Surv Ophthalmol*. 1990 Sep-Oct;35(2):145-50.
8. Mets MB, Barton LL, Khan AS, Ksiazek TG. Lymphocytic choriomeningitis virus: an underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(2):209-21 S.
9. Khariallah M, Ben Yahia S, Letaief M, et al. A prospective evaluation of factors associated with chorioretinitis in patients with West Nile virus infection. *Ocul Immunol InJTamm*. 2007;15(6):435 439
10. Al-Hazmi A, Al-Rajhi AA, Abboud EB, et al. Ocular complications of Rift Valley fever outbreak in Saudi Arabia. *Ophthalmology*. 2005; 112(2):313-318.
11. Buggage RR. Ocular manifestations of human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(6),420-425.
12. Bacsal KE, Chee SP, Cheng CL, Flores JV. Dengue-associated maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125(4),501-5 10.
13. Mahendradas P, Ranganna SK, Shetty R, Balu R, Narayana KM, Babu RB, Shetty BK, Ocular manifestations associated with Chikungunya, *Ophthalmology* 2008 Feb;115(2):287-91. Epub 2007 Jul 12
14. Almony A, Thomas MA, Atebara NH, Holekamp NM, Del Priore LV. Long-term follow-up of surgical removal of extensive peripapillary choroidal neovascularization in presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Ophthalmology*. 2008; 115(3):540-545.
15. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):869-78
16. Stewart IM, Cubillan LD, Cunningham ET Jr, Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. *Retina*. 2005 Dec;25(8):1005-13.
17. Kaliaperumal S, Rao VA, Parija Sc. Cysticercosis of the eye in South India- a case series. *Indian J Med Microbiol*. 2005 Oct;23(4):227-30.
18. Ejere H, Schwartz E, Wormald R. Ivermectin for onchocercal eye disease (river blindness). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002219.

19. Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology*. 2000 Nov;107(11):2015-23.
20. Mikkilä HO, Seppälä IJ, Viljanen MK, Peltomaa MP, Karma A. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology*. 2000 Mar;107(3):581-7.
21. Rathinam SR. Ocular manifestations of leptospirosis. *J Postgrad Med*. 2005 Jul-Sep;51(3):189-94.
22. Ng EW, Zimmer-Galler IE, Green WR. Endogenous Nocardia asteroides endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(2):210-213.
23. Thompson NJ, Albert DM. Ocular tuberculosis. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jun;123(6):844-9.
24. Suhler ED, Lauer AK, Rosenbaum IT. Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patients with neuroretinitis. *Ophthalmology*. 2000;107(5):871-876.
25. Chan RY, Yannuzzi LA, Foster CS. Ocular Whipple's disease: earlier definitive diagnosis. *Ophthalmology* 2001; 108(12) ;2225-2231.
26. Chang JH, McCluskey PI, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):364-388.
27. Durrani K, Foster CS. Psoriatic uveitis: a distinct clinical entity? *Am J Ophthalmol*. 2005 Jan;139(1):106-11.
28. Paroli MP, Spinucci G, Fabiani C, Pivetti-Pezzi P. Retinal complications of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis: a microperimetry and optical coherence tomography study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Jan;18(1):54-9.
29. Pearlman RB, Golchet PR, Feldmann MG, et al. Increased prevalence of autoimmunity in patients with white spot syndromes and their family members. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(7): 869-874.
30. Herborg CP, Rao NA, Mochizuki M, and the members of the Scientific Committee of the First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 May-Jun;17(3):160-9.
31. Fang W, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Curr Eye Res*. 2008;33(7):517-533.
32. Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, Van der Lelij A, Lokhorst HM. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology*. 2001;108(2P86-399).
33. Heinz C, Koch JM, Zurek-Imhoff B, et al. Prevalence of uveitic secondary glaucoma and success of nonsurgical treatment in adults and children in a tertiary referral center. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:243–8.
34. Herbert HM, Viswanathan A, Jackson H, Lightman SL; Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis; *J glaukoma*. 2004 Apr;13(2):96-9.
35. Kanda T, Shibata M, Taguchi M, Ishikawa S, Harimoto K, Takeuchi M; Prevalence and aetiology of ocular hypertension in acute and chronic uveitis; *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul;98(7):932-6.
36. Bodh SA, Kumar V, Raina UK, Ghosh B, Thakar M. *Inflammatory glaucoma*. Oman J Ophthalmol. 2011 Jan; 4(1):3-9.
37. Baneke AJ, Lim KS, Stanford M. *The Pathogenesis of Raised Intraocular Pressure in Uveitis*. *Curr Eye Res*. 2016 Feb;41(2):137-49.
38. Siddique S. S., Suelves A. M., Baheti U., Foster C. S. glaucoma and uveitis. *Survey of Ophthalmology*. 2013;58(1):1–10

39. Sung V. C. T., Barton K. Management of inflammatory glaucomas. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2004;15(2):136–140.
40. Muñoz-Negrete FJ, Moreno-Montañés J, Hernández-Martínez P, Rebolleda G. *Current Approach in the Diagnosis and Management of Uveitic glaucoma*. Biomed Res Int. 2015;2015:742792.
41. Rao PV, Deng PF, Kumar J, et al. Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase--specific inhibitor Y-27632. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1029—37
42. Sallam A, Sheth HG, Habet-Wilner Z, Lightman S. Outcome of raised intraocular pressure in uveitic eyes with and without a corticosteroid-induced hypertensive response. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:207–213.
43. Herbert HM, Viswanathan A, Jackson H, Lightman SL. Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis. *J glaucoma*. 2004;13:96–99.
44. Aman R, Engelhard SB, Bajwa A, Patrie J, Reddy AK. Ocular hypertension and hypotony as determinates of outcomes in uveitis. *Clin Ophthalmol*. 2015 Dec 7;9:2291-8.
45. Kanda T, Shibata M, Taguchi M, Ishikawa S, Harimoto K, Takeuchi M. Prevalence and aetiology of ocular hypertension in acute and chronic uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:932–936.
46. Sen HN, Drye LT, Goldstein DA, et al. Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group Hypotony in patients with uveitis: the multicenter uveitis steroid treatment (MUST) trial. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(2):104–112.
47. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH; Intraocular pressure lowering effects of all commonly used glaucoma drugs, a meta analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1177-85.
48. Chiam P. Travoprost induced granulomatous anterior uveitis. Case Rep. *Ophthalmol Med*. 2011; 2011:507073.
49. Babu K, Murthy GJ. Cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent individuals following topical prostaglandin analogues. *J Ophthalmic Inflamm. Infect*. 2013 Jul 9;3(1):55.
50. Packer M, Fine IH, Hoffman RS. Bilateral nongranulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Nov;29(11):2242-3.
51. Byles DB, Frith P, Salmon JF. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine, *Am J Ophthalmol*. 2000 Sep;130(3):287-91
52. Markomichelakis NN, Kostakou A, Halkiadakis I, Chalkidou S, Papakonstantinou D, Georgopoulos G. Efficacy and safety of latanoprost in eyes with uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jun; 247(6):775-80.
53. Chang JH, McCluskey P, Missotten T, Ferrante P, Jalaludin B, Lightman S. Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? *Br J Ophthalmol*. 2008 Jul;92(7):916-21.
54. Sallam A, Sheth HG, Habet-Wilner Z, Lightman S.. Outcome of raised intraocular pressure in uveitic eyes with and without a corticosteroid-induced hypertensive response. *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):207-213.e1. Epub 2009 Apr 29
55. Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, et al. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: A 6-month randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2005 Feb;123(2): 186–92.
56. Kiuchi Y, Okada K, Ito N, Hayashida Y, Fukui K, Ohnishi T, Ishimoto I, Saitoh Y. Effect of a single drop of latanoprost on intraocular pressure and blood-aqueous barrier permeability in patients with uveitis. *Kobe J Med Sci*. 2002 Dec;48(5-6):153-9.

57. Fortuna E, Cervantes-Castañeda RA, Bhat P, Doctor P, Foster CS. Flare-up rates with bimatoprost therapy in uveitic glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec;146(6):876-82. Erratum in: *Am J Ophthalmol*. 2009 Mar;147(3):565. Castañeda-Cervantes, Rene A [corrected to Cervantes-Castañeda, Rene A].
58. Cellini M, Caramazza R, Bonsanto D, Bernabini B, Campos EC. Prostaglandin analogs and blood-aqueous barrier integrity: a flare cell meter study. *Ophthalmologica*. 2004 Sep-Oct;218(5):312-7.
59. Kiuchi Y, Itaya H, Shiotani Y, Nakae K, Ishimoto I, Hori Y, Sato S, Fukui K, Kubo M, Hayashida Y, Ohnishi T, Tsukamoto Y, Morioka J. Effects of topical prostaglandin analogues on the aqueous flare intensity in rabbit eyes at an early phase of endotoxin-induced uveitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2001 Apr;105(4):230-6.
60. Taylor SR, Gurbaxani A, Sallam A, Lightman S. Topical prostaglandin analogues and conjunctival inflammation in uveitic glaucoma. *Open Ophthalmol J*. 2012;6:75-8..
61. Takeuchi M, Kanda T, Taguchi M, Shibata M, Mine I, Sakurai Y. Evaluation of Efficacy and Safety of Latanoprost/Timolol versus Travoprost/Timolol Fixed Combinations for Ocular Hypertension Associated with Uveitis. *Ocul Immunol. Inflamm*. 2016 Jan 22:1-6.