

Suvremeni principi farmakoterapije glaukoma

Živković, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:235030>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Klara Živković

Suvremeni principi farmakoterapije glaukoma

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj je diplomski rad napisan u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice na Klinici za očne bolesti pod vodstvom doc. dr. sc. Mije Zorić Geber i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada : doc. dr. sc. Mia Zorić Geber

POPIS KRATICA

BAK – benzalkonijev klorid

EMA – eng. *European Medicines Evaluation Agency*

FDA – eng. *Food and Drug Administration*

IOT – intraokularni tlak

OH – očna hipertenzija

OSD – engl. *Ocular surface disease*

OT – očni tlak

OV – očna vodica

PGA – engl. *Prostaglandin analogs*

PNO – lat. *Papilla nervi optici*

RGC – engl. *retinal ganglion cells*

RNFL – engl. *retinal nerve fiber layer*

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	6
2. SUMMARY	7
3. UVOD.....	1
3.1. OPĆENITO O GLAUKOMU	1
3.2. ETIOPATOGENEZA GLAUKOMA	1
3.3. EPIDEMIOLOGIJA GLAUKOMA.....	4
3.4. KLINIČKA SLIKA GLAUKOMA	5
3.5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA GLAUKOMA	6
4. LIJEČENJE GLAUKOMA	9
4.1. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE GLAUKOMA.....	9
4.1.1. ANALOZI PROSTAGLANDINA	10
4.1.2. BETA BLOKATORI	11
4.1.3. ALFA AGONISTI	11
4.1.4. INHIBITORI KARBOANHIDRAZE	12
4.1.5. AGONISTI KOLINERGIČNIH RECEPTORA.....	12
4.1.6. OSMOTICI.....	12
4.1.7. INHIBITORI RHO-KINAZE (ROCK-INHIBITORI).....	13
4.1.8. FIKSNE KOMBINACIJE LIJEKOVA.....	14
4.1.9. NEUROPROTEKTIVNO LIJEČENJE.....	16
4.1.10. GENERIČKI LIJEKOVI.....	18
4.1.11. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE TIJEKOM TRUDNOĆE I DOJENJA.....	19
4.1.12. PRIDRŽAVANJE, SURADLJIVOST I USTRAJNOST GLAUKOMSKIH BOLESNIKA	21
4.1.13. ULOGA KONZERVANSA	22
4.2. NOVI SUSTAVI ISPORUKE LIJEKA.....	25
4.2.1. TOPIKALNI OČNI PRSTEN S BIMATOPROSTOM.....	25
4.2.2. ČEPOVI OD PROSTAGLANDINA.....	27
4.2.3. KONTAKTNA LEĆA KOJA OTPUŠTA LATANOPROST	27
4.2.4. INTRAOKULARNI IMPLANTAT BIMATOPROSTA	28
5. ZAKLJUČAK	29

6. ZAHVALE.....	31
7. LITERATURA.....	32
8. ŽIVOTOPIS.....	37

1. SAŽETAK

Glaukom je kronična, progresivna optička neuropatija koja rezultira propadanjem vidnog polja i gubitkom vidne funkcije. Drugi je najčešći uzrok sljepoće te predstavlja značajan javnozdravstveni problem diljem svijeta. Etiopatogeneza glaukoma još uvijek nije potpuno razjašnjena unatoč brojnim pretpostavkama i teorijama. Glavni čimbenik rizika za nastanak glaukoma je povišeni intraokularni tlak (IOT), a njegovo smanjenje jedina je dokazana metoda liječenja. Stoga je glavni cilj liječenja glaukoma postizanje individualne ciljane vrijednosti IOT-a da bi se priječila progresija bolesti i posljedično nastanak sljepoće.

S obzirom na to da je medikamentozno liječenje glaukoma najčešći oblik liječenja, naglasak je na odabiru vrste lijeka, njihovim kombinacijama i načinu primjene. Prvi izbor u liječenju glaukoma su analozi prostaglandina, dok u drugu liniju spadaju β -blokatori, α -agonisti, inhibitori karboanhidraze, agonisti kolinergičkih receptora te inhibitori RhO-kinaze. Zbog kroničnog karaktera glaukomske bolesti koja zahtijeva doživotnu terapiju, suvremeni pristup medikamentoznog liječenja glaukoma bazira se na individualnom pristupu i postizanju ciljanog IOT-a s najmanjim brojem lijekova i minimalnim štetnim učincima uz održivu kvalitetu života bolesnika. Suvremena farmakoterapija snažno sugerira što manji broj dnevne primjene lijeka prepisivanjem fiksni kombinacija. Također se preporučuje primjena topičke terapije bez konzervansa, jer poboljšava kvalitetu života pacijenata, pridržavanje i ustrajnost u terapiji, poboljšava ishod kirurškog liječenja, odnosno kontrolu bolesti i očuvanje vida. Današnji razvoj novih farmaceutskih oblika za primjenu lijekova uključuje ispitivanja implantata kao i kombiniranu učinkovitost više različitih implantata.

2. SUMMARY

CURRENT PRINCIPLES OF GLAUCOMA PHARMACOTHERAPY

Klara Živković

Glaucoma is a chronic, progressive optic neuropathy that results in visual field loss and loss of visual function. It is the second most common cause of blindness and is a significant public health problem worldwide. The etiopathogenesis of glaucoma is still not fully elucidated despite numerous assumptions and theories. The main risk factor for glaucoma is elevated intraocular pressure (IOP), and its reduction is the only proven method of treatment. Therefore, the main goal of glaucoma treatment is to achieve an individual IOP target value in order to prevent disease progression and consequent blindness. Since the drug treatment of glaucoma is the most common form of treatment, the emphasis is on the choice of drug type, their combinations and method of administration. Prostaglandin analogues are the first choice in the treatment of glaucoma, while the second line includes β -blockers, α -agonists, carbonic anhydrase inhibitors, cholinergic receptor agonists and RhO-kinase inhibitors. Due to the chronic nature of glaucoma disease that requires lifelong therapy, the modern approach to drug treatment of glaucoma is based on an individual approach and achieving the target IOP with the least number of drugs and minimal adverse effects with sustainable quality of life of patients. Modern pharmacotherapy strongly suggests a fewer number of daily drug intakes by prescribing fixed combinations. It also recommends the use of topical therapy without preservatives because it improves the quality of life of patients, adherence, and persistence in therapy, improves the outcome of surgical treatment and disease control and preservation of vision. Today's development of new pharmaceutical forms for drug administration includes implant testing as well as the combined efficacy of several different implants.

3. UVOD

3.1. OPĆENITO O GLAUKOMU

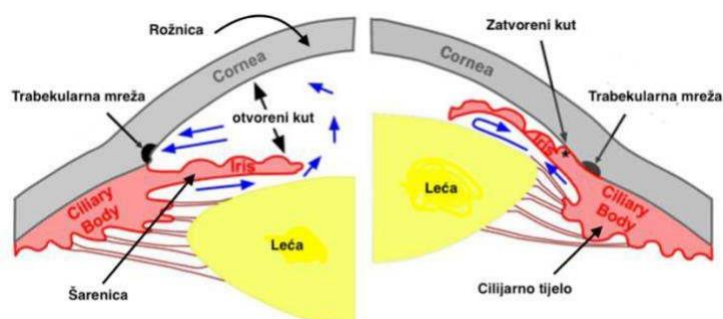
Glaukom je u medicini poznat još od antičkog vremena. Hipokrat je *glaykoseis* opisao kao sljepoću koja se javlja kod starijih osoba. Engleski oftalmolog Banister prvi je uspostavio vezu između povećane napetosti očne jabučice i glaukoma. Važni Helmholtzov izum oftalmoskop (1851.) omogućio je pregled očne pozadine i prepoznavanje promjena na glavi vidnoga živca (*papilla nervi optici*; PNO) te njihovu povezanost s povišenim IOT-om. Godine 1862. Donders je otkrio da visoki očni tlak (OT) uzrokuje sljepoću te je bolest nazvao *Glaucoma simplex*. Daljnji napredak u dijagnozi glaukoma postignut je izumom tonometra i perimetra. Razvoj tehnologije i uvođenje slikovnih metoda u dijagnostiku glaukoma rezultiralo je spoznajom da je glaukom kronična progresivna bolest očnog živca koja dovodi do propadanja ganglijskih stanica mrežnice (RGC) i stanjenja mrežničnog sloja živčanih vlakana (RNFL), što posljedično dovodi do oštećenja vidnog polja. Glaukom poznat kao „tihi ubojica vida“, zbog oskudnih simptoma, vodeći je uzrok ireverzibilne sljepoće u svijetu i veliki je javnozdravstveni problem. Povijest farmakologije glaukoma započinje 1862. izolacijom fizostigmina iz zrna kalabara. Liječenje lijekovima započelo je 1875. godine otkrićem pilokarpina. Tijekom 20. stoljeća razvoj lijekova ubrzao se uvođenjem inhibitora karboanhidraze, beta blokatora i analoga prostaglandina te lijekova drugih mehanizama (1).

3.2. ETIOPATOGENEZA GLAUKOMA

Unatoč brojnim teorijama o nastanku glaukoma etiopatogeneza još uvijek nije sasvim razjašnjena. Povišeni intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika za nastanak glaukoma. Prisustvo povišenog IOT-a bez oštećenja vidnog živca naziva se očna hipertenzija (OH). Visina

OT-a određena je ravnotežom između proizvodnje i odvodnje očne vodice (OV). Ona se stvara u cilijarnom tijelu oka, gdje arteriole resica cilijarnog tijela aktivno luče ione i hranjive tvari u stražnju očnu sobicu. Time se stvara osmotski gradijent koji navlači molekule vode i stvara najveći dio OV-a. Manji dio nastaje ultrafiltracijom međustanične tekućine nastale gradijentom tlaka između cilijarnog tijela i stražnje očne sobice. Put odvodnje OV-a je od stražnje očne sobice preko ekvatora i prednje plohe leće kroz zjenični otvor u prednju očnu sobicu. U kutu prednje očne sobice nalazi se trabekularna mreža u koju ulazi OV te Schlemmovim kanalom i vodenim venama nastavlja put do sistemske cirkulacije.

Posljedica prevelike proizvodnje OV-a ili premale odvodnje jest povišenje OT-a. Budući da nije pronađeno nijedno stanje s povišenom proizvodnjom OV-a možemo zaključiti da je povišeni IOT posljedica smanjene odvodnje OV-a. Tako postoje mnoge patološke promjene prisutne u različitim oblicima glaukoma koje mogu uzrokovati smanjenje odvodnje te povišenje OT-a. Prema tome, da bi se u konačnici postavila točna dijagnoza i provela točna terapija nužno je ustanoviti razlog i razinu ometanja otjecanja OV-a. Tako, primjerice, pomak leće unaprijed može uzrokovati nakupljanje OV-a u stražnjoj očnoj sobici te ometati protok prema zjenici i u konačnici povisiti OT. Osnovna podjela glaukoma je na glaukom otvorenog i na glaukom zatvorenog kuta, od kojih svaki može biti primarni ili sekundarni. (Slika 1)



Slika 1. Prikaz otvorenog i zatvorenog kuta prednje očne sobice
(izvor : <http://melbourneeyecentre.com.au/glaucoma/>)

Prema definiciji Europskoga glaukorskog društva glaukom otvorenog kuta je kronična, progresivna optička neuropatija koju karakteriziraju specifične morfološke promjene glave optičkog živca i sloja živčanih stanica mrežnice, uz odsutnost ostalih bolesti oka ili kongenitalnih anomalija (2).

U skupini sekundarnih glaukoma otvorenog kuta su: pseudoeksfolijativni glaukom (kod osoba s pseudoeksfolijativnim sindromom), pigmentni glaukom (kod osoba s pigmentnim sindromom), kortikosteroidni glaukom (koji nastaje kod dugotrajne uporabe kortikosteroida), neovaskularni glaukom (neovaskularizacija dovodi do opstrukcije otjecanja OV-a) , uveitični glaukom (upalni proces), glaukom nakon traume oka te glaukom uzrokovan povišenim tlakom u episkleralnim venama. Isto tako, nastanak sekundarnog glaukoma otvorenog kuta može biti posljedica kirurškog liječenja prednjeg (afakični i pseudofakični glaukom kao komplikacija operacije mrežnice) ili stražnjeg segmenta oka (nakon operacije mrežnice s tamponadom plinom ili silikonskim uljem). S druge strane karakteristika glaukoma zatvorenog kuta je naslanjanje šarenice na trabekularni sustav što posljedično dovodi do mehaničke prepreke otjecanju OV-a te progresivne trabekularne disfunkcije, stvaranja priraslica i povišenje IOT-a. Kod glaukoma zatvorenog kuta razlikujemo dva mehanizma nastanka: mehanizam pupilarnog bloka i mehanizam iris platoa. U toj skupini glaukoma najbitnije je istaknuti akutni glaukom kao jedno od hitnih stanja u oftalmologiji koje nastaje naslanjanjem šarenice na trabekularni sustav u cijelom opsegu kuta prednje očne sobice što dovodi do naglog povećanja IOT-a. To stanje karakteriziraju izrazito visoke vrijednosti OT-a koje dosežu razine 50-80 mmHg. Ako se napad akutnog glaukoma pravovremeno ne prekine, može doći do trajnog gubitka vidne oštine zbog atrofije vidnog živca. Također postoji i sekundarni oblik glaukoma zatvorenog kuta koji može biti s pupilarnim blokom ili bez pupilarnog bloka. Sekundarni glaukom zatvorenog kuta koji nastaje mehanizmom pupilarnog bloka pojavljuje se u stanjima kao što su mrena, traumatska

dislokacija leće, te kao posljedica okularnih operativnih zahvata (npr. vitrektomija). U drugu skupinu sekundarnih glaukoma bez pupilarnog bloka svrstavamo neovaskularni glaukom s formiranom fibrovaskularnom membranom u kutu prednje očne sobice, te sekundarni glaukom nastao zbog intraokularnog tumora, urastanja epitela ili upalnih membrana. Posebnu skupinu glaukoma čini dječji glaukom kao vrlo rijetka pojava (1:10000 poroda) koji se javlja kod novorođenčadi i male djece odmah nakon rođenja ili unutar nekoliko mjeseci ili godina. Nastaju zbog slabije diferencijacije određenih struktura koje formiraju kut prednje očne sobice (*trabeculodysgenesis, iridotrabeculodysgenesis, iridocorneotrabeculodysgenesis*). Pojavljuje se udružen s kongenitalnim anomalijama kao što su Marfanov sindrom, homocistinurija, neurofibromatoza i drugima (3).

3.3. EPIDEMIOLOGIJA GLAUKOMA

Globalna opterećenost glaukomom je izrazito velika. Ova kronična bolest, koja zahtijeva doživotno liječenje, diljem svijeta strahovito opterećuje zdravlje ljudi te zdravstveni sustav općenito. Primarni glaukom otvorenog kuta pojavljuje se u 2% osoba bijele rase starijih od 40 godina te je četiri puta veća kod osoba crne rase. Rezultati studije u Baltimoreu pokazuju prevalenciju glaukoma kod 1,23% Afroamerikanaca, 0,9 – 2% bijelaca u dobi 40 – 49 godina te 11,26% Afroamerikanaca u dobi od 80 i više godina. U 2000. godini broj ljudi s primarnim glaukomom bio je oko 66,8 milijuna te je 6,8 milijuna bolesnika patilo od bilateralne sljepoće (4). U narednim godinama ta je brojka strmovito rasla te se tako pretpostavljalo da će ukupan broj oboljelih do 2020. iznositi 79,6 milijuna. Rezultati pokazuju da je ta brojka trenutačno još i veća te doseže više od 80 milijuna ljudi (5). Također istraživanja predviđaju da će do 2040. u svijetu oko 111 milijuna ljudi bolovati od glaukoma (6).

Populacije afričkog podrijetla imaju najveću prevalenciju primarnog glaukoma otvorenog kuta u svim dobnim skupinama, ali je porast prevalencije veći kod bijele populacije. Primarni glaukom zatvorenog kuta je najuobičajeniji među azijskom populacijom, s izuzetkom japanske populacije gdje je dosta učestao glaukom s niskim IOT-om (7). Sekundarni kronični glaukom otvorenog kuta povezan s pseudoeksfolijativnim (PEX) sindromom čini 25% svih glaukoma i predstavlja najčešći prepoznatljivi uzrok glaukoma. Osnovni poremećaj, PEX sindrom, je generalizirani proces izvanstaničnog matriksa karakteriziran proizvodnjom i akumulacijom abnormalnoga izvanstaničnog materijala u mnogim intraokularnim i ekstraokularnim tkivima. Aktivno uključanje trabekularne mrežice u ovome procesu može dovesti do razvoja glaukoma kod 40 – 60% bolesnika. PEX sindrom povezan s glaukom otvorenog kuta predstavlja relativno tešku i progresivnu vrstu glaukoma s općenito lošom prognozom uslijed visokog IOT-a i fluktuacija dnevne krivulje tlaka (8).

U Republici Hrvatskoj, nažalost nema, organiziranog prikupljanja podataka o učestalosti glaukoma.

3.4. KLINIČKA SLIKA GLAUKOMA

Klinička slika glaukoma može varirati od bezbolnog oka bolesnika s primarnim glaukomom otvorenog kuta do bolnog, crvenog oka smanjene vidne oštine kod bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Ovisno o stupnju bolesti početna periferna oštećenja vidnog polja uglavnom se ne zamjećuju. Kod terminalne faze bolesti centralni ili temporalni ostatak vidnog polja značajno utječe na svakodnevni rad i kvalitetu života. Klinička slika ovisi, naravno, i o vrsti glaukoma, odnosno o etiologiji same bolesti. Tako primjerice pseudoeksfolijacijski glaukom karakterizira agresivniji klinički tijek bolesti te lošija prognoza nego primarni glaukom otvorenog kuta. Kod akutnog glaukoma, kao hitnog stanja, dolazi do gubitka vidne

oštrine, pojave srednje široke nereaktivne zjenice. Također se osoba žali na zamagljenje vida, pojavu haloa oko izvora svjetla, bolnost očne jabučice te glavobolju na strani zahvaćenog oka, mučninu i povraćanje. Kod dječjeg glaukoma pojavljuje se karakteristično „volovsko oko“ (*buphthalmos*), odnosno postupno povećanje očne jabučice kao posljedica rastezanja i povećanja promjera rožnice te ruptur Descemetove membrane i posljedičnog edema rožnice (3). (Slika 2)



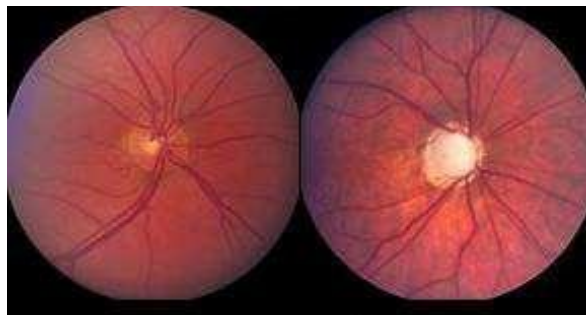
Slika 2. *Buphthalmos* kod dječjeg glaukoma

(izvor : <https://epomedicine.com/clinical-cases/ophthalmology-spot-diagnosis-buphthalmos/>)

3.5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA GLAUKOMA

Dijagnoza glaukoma temelji se na gonioskopiji, biomikroskopskom nalazu, funkcionalnim i strukturalnim promjenama vidnog živca. Gonioskopija je pregled kuta prednje očne sobice indirektnom kontaktnom lećom koji nam omogućuje diferencirati oblik glaukoma kako bismo znali odrediti primjerenu terapiju. Otvorenost kuta najčešće se stupnjuje prema Schafferovu sustavu ili prema Sheiu. Biomikroskopom se pregledava prednji segment oka gdje se mogu vidjeti promjene karakteristične za pojedine vrste glaukoma kao što su nakupine pigmenta na endotelu rožnice, dubina prednje očne sobice, promjene na šarenici, prisustvo neovaskularizacija, pseudoeksfolijacije na prednjoj kapsuli leće, prezrela mrena i drugo. Pregled papile vidnog živca (PNO) omogućuje nam da utvrdimo je li riječ o normalnom ili patološkom izgledu intraokularnog dijela vidnog živca (Slika 3). Pregledava se oftalmoskopom

ili pregledom nekontaktom ili kontaktom prizmom. Glaukomska PNO razlikuje se od normalne po boji koja je kod normalnog oka ružičaste boje te po veličini ekskavaciji koja predstavlja tzv. C/D omjer (omjer veličine diska i udubljenja). U glaukomu živčana vlakna propadaju te se povećava ekskavacije u vertikalnom smjeru te se omjer ekskavacije prema promjeru optičkog diska povećava iznad 0.6 (C/D 0.6) a na vidnom polju se pojavljuju lučni skotomi.



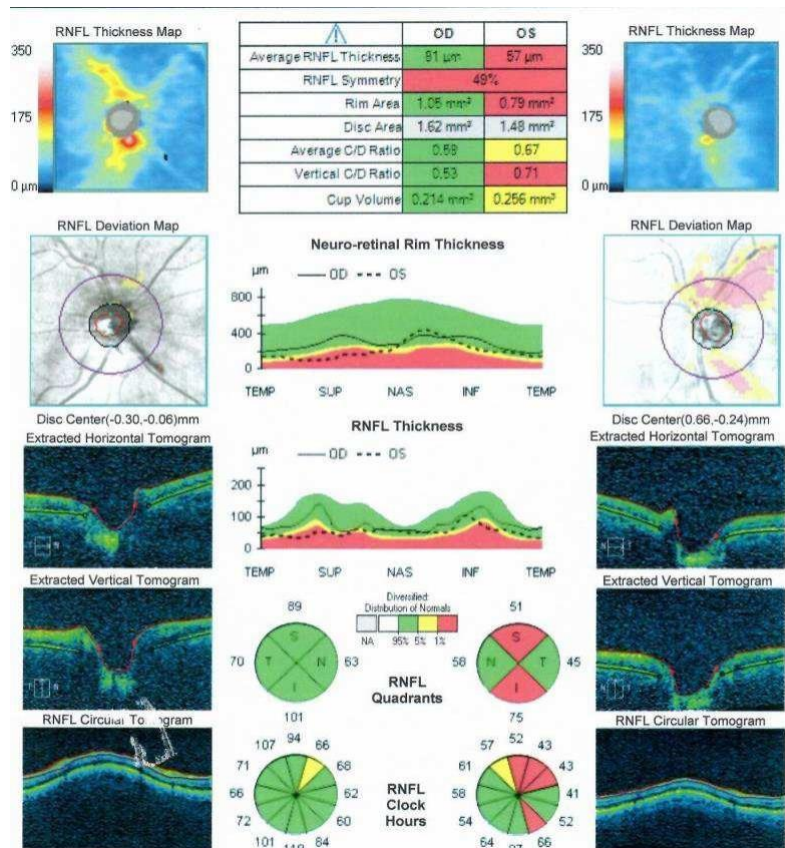
Slika 3. Usporedba zdrave PNO (lijevo) i glaukomske PNO (desno)

(izvor : <https://www.eyehelthnepal.com/2017/10/glaucomatous-optic-disc.html>)

Tonometrija se odnosi na mjerenje OT-a. Princip tonometrije je u tome da je sila primijenjena izvana, kojom aplaniramo određenu površinu očne jabučice, direktno proporcionalna visini OT-a. Danas se upotrebljavaju indentacijska tonometrija, aplanacijska te nekontaktna tonometrija. Aplanacijska Goldmannova tonometrija od 1957. zlatni je standard u mjerenju OT-a. Njome se izravna samo mali centralni dio rožnice te se tlak očitava prema sili primijenjenoj izvana koja je potrebna da izravna 3,06 mm² centralne rožnice. Goldmannov aplanacijski tonometar nalazi se na biomikroskopu. Pri pregledu koristi se plavim svjetlom, a Goldmannova prizma prisloni se na površinu rožnice koja je prethodno anestetizirana i obojena fluoresceinskim kapima. Na vrijednosti mjerenja IOT-a utječu karakteristike rožnice od kojih je najznačajnija centralna debljina rožnice koju mjerimo metodom koja se zove pahimetrija. Rožnica tanja od prosječne vrijednosti smatra se jednim od čimbenika rizika za konverziju OH-a u glaukom kao i moguću progresiju bolesti.

Pomoću funkcionalnih i strukturalnih pretraga dijagnosticira se glaukom, odnosno stupanj oštećenja vidnog živca, a isto tako i prati učinkovitost liječenja, odnosno stabilnost ili progresija bolesti. Funkcionalne pretrage u glaukomu obuhvaćaju testiranje vidnog polja. Testiranjem vidnog polja kod glaukenskog oka možemo uočiti smanjenu osjetljivost područja mrežnice koja su izgubila snopove živčanih vlakana. Također zahvaćene su i druge vidne funkcije kao što su kontrastna osjetljivost, prepoznavanje boja, skotopična mrežnična osjetljivost, vidni evocirani potencijal (VEP) te vidna oštrina (zahvaćene mrežnice i žute pjege). U početku se rabio Goldmannov perimetar no danas postoje automatski perimetri od kojih je najviše u upotrebi perimetar *Octopus* i *Humphrey visual field analyser*.

Strukturne pretrage u glaukomu, u odnosu na prethodno navedene metode, su objektivne. One omogućavaju prepoznavanje i praćenje strukturalnih promjena koje prethode funkcionalnim oštećenjima te samim time dobivaju sve više na važnosti (3). Postoji nekoliko dijagnostičkih metoda koje se baziraju na različitim tehnologijama a to su laserski polimetar (*GDX Nerve Fibre Analyzer*) koji mjeri debljinu sloja živčanih vlakana mrežnice, HRT (*Heidelberg retina tomograph*) te OCT (*Optical Coherence Tomography*) koji kvantitativno određuje debljinu živčanih vlakana. HRT-om se koristi za kvantitativno određivanje trodimenzionalne topografije glave vidnog živca i okolnog tkiva. Također, može otkriti progresiju promjena glave vidnog živca (2). OCT je neinvazivna metoda koja se koristi zrakom svjetlosti pri analizi slojeva mrežnice i danas je uvrštena u algoritam dijagnoze i praćenja glaukoma (Slika 4). Temelji se na interferometriji, a trenutačno dostupni uređaji su *Fourier-domain* (FD), *Spectral-domain* (SD) i *swept-source OCT* sustavi, koji omogućuju brzo snimanje fotografija visoke rezolucije i bolje segmentacije u odnosu na *time-domain* OCT (2).



Slika 4. OCT nalaz vidnog živca; desno uredan nalaz, lijevo uznapredovalo stanjenje RNFL-a
(izvor: KBC Sestre milosrdnice, Klinika za očne bolesti)

4. LIJEČENJE GLAUKOMA

Određivanje vrste glaukoma važno je radi odabira vrste liječenja s obzirom na mehanizam djelovanja. Glaukom je kronična bolest i jednom dijagnosticiran liječi se do kraja života. Liječenje glaukoma može biti medikamentozno, lasersko i kirurško, a ovisi o vrsti glaukoma, visini IOT-a i stupnju oštećenja vidnog živca. Najčešći oblik liječenja glaukoma je medikamentozno liječenje (3).

4.1. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE GLAUKOMA

U bolesnika s glaukomom gubitak ganglijskih stanica izravno je povezan s razinom OT-a, no postoje i drugi čimbenici koji mogu djelovati na jednak način. S obzirom na to da je smanjenje

IOT-a jedina dokazana metoda liječenja glaukoma, veliki je naglasak upravo na farmakološkoj terapiji sniženja IOT-a (3).

Sve smjernice za liječenje glaukoma preporučuju snižavanje OT-a prema ciljanoj vrijednosti koja je vrijednost ili raspon vrijednosti pri kojima kliničar vjeruje da će stopa napredovanja bolesti biti usporena dovoljno da se izbjegnu funkcionalne smetnje bolesti (9). Ciljana vrijednost IOT-a za određeno oko utvrđuje se na temelju razine tlaka prije liječenja koja je bila povezana sa stupnjem oštećenja, čimbenika rizika za napredovanje, očekivanog životnog vijeka te potencijalnih štetnih učinaka liječenja (10). Također, ciljani OT treba se postići s najmanje lijekova i minimalnim štetnim učincima. Dostupno je nekoliko različitih grupa lijekova za snižavanje tlaka, a na odabir lijekova mogu utjecati cijena, štetni učinci te rasporedi doziranja (11).

4.1.1. ANALOZI PROSTAGLANDINA

Prema preporukama smjernica EGS-a (*European glaucoma society*) analozi prostaglandina danas su prvi izbor u liječenju glaukoma otvorenog kuta (2). U ovoj su skupini latanoprost, bimatoprost, travoprost te tafluprost. Povišeni IOT snižavaju povećavajući drenažu OV-a putem uveoskleralnog odljeva. Doziraju se jednom dnevno (najčešće noću) te imaju vrlo malo sistemskih učinaka (12). Negativne nuspojave lijekova iz ove skupine najčešće su estetske prirode. Primjerice, neke od njih su hiperemija konjunktive (početna 2-4 tjedna), produljenje trepavica, povećana periokularna i irisna pigmentacija (kod osoba s plavim i svijetlo smeđim očima) te periorbitopatija (13). Hipertrichoza (gušće, duže, tamnije trepavice) javlja se u roku od 12 mjeseci u 50% bolesnika. Periokularna pigmentacija pojavljuje se češće u bolesnika tamnije puti. Međutim obje navedene nuspojave reverzibilnog su karaktera te se povlače prestankom korištenja terapijom. Druge klase topikalnih lijekova manje su učinkovite u

snižavanju OT-a od analoga prostaglandina (14). Koriste se kao sredstva druge linije ili kada postoji kontraindikacija ili netolerancija za uporabu analoga prostaglandina (2).

4.1.2. BETA BLOKATORI

Do uvođenja latanoprost (analog prostaglandina; engl. PGA) 1998. godine, β -blokatori (npr. Timolol) bili su prvi izbor terapije za smanjenje IOT-a. Oni su nadmašeni zbog superiorne učinkovitosti PGA-a i opasnosti β -blokatora da izazovu za život opasne nuspojave, poput bronhokonstrukcije, bradiaritmija i sistemske hipotenzije, kao i moguće maskiranje nadolazeće hipoglikemije u bolesnika s dijabetesom ovisnom o inzulinu. B-blokatori vežu se na β -1 i/ili β -2 adrenergične receptore u cilijarnom tijelu kako bi smanjili stvaranje OV-a. U početku se primjenjuje dva puta dnevno, a poslije jednom dnevno (ujutro) što se ispostavilo učinkovitijim te sigurnijim (11).

4.1.3. ALFA AGONISTI

Alfa-2 agonisti su najmanje podnošljivi lijekovi za snižavanje IOT-a zbog visoke stope konjunktivne hiperemije i lokaliziranih alergijskih promjena. U pogođenih bolesnika alergije se obično razvijaju u roku od nekoliko tjedana od početka liječenja, ali mogu se pojaviti i do tri godine. Suha usta i pospanost dobro su opisani potencijalni štetni učinci (15). Brimonidin purit 0.15% najčešće je korišten α -2 agonist i često je opcija liječenja treće ili četvrte linije. IOT se smanjuje dvostrukim mehanizmom: smanjujući proizvodnju OV-a i povećavajući uveoskleralni odljev (16).

4.1.4. INHIBITORI KARBOANHIDRAZE

Najmanje učinkoviti, lokalni inhibitori karboanhidraze, u snižavaju IOT smanjenjem stvaranja OV-a (17, 18). Oni su sigurni, općenito se dobro podnose i često se upotrebljavaju kao sredstva treće ili četvrte linije. Alergije na sulfonamid relativna su kontraindikacija za korištenje lijekova iz ove skupine. Suprotno tome, acetazolamid je učinkovit oralni pripravak, inhibitor karboanhidraze, s lošim sistemskim sigurnosnim profilom (19). Najčešće se njime koristi u postavljanju akutno povišenog IOT-a za kratkotrajnu kontrolu ili u bolesnika s nepokornim glaukomom ili neprikladnim za operaciju ili dok se planira operacija. Uobičajeno je da pacijenti doživljavaju periferne trnce, disgeuziju i opću slabost (11). Neravnoteža elektrolita i Stevens-Johnsonov sindrom javljaju se rijetko, ali su potencijalno opasni za život (19).

4.1.5. AGONISTI KOLINERGIČNIH RECEPTORA

Topikalne kapi za oči pilokarpina skupljaju mišiće cilijarnog tijela i mišiće šarenice kako bi povećali mogućnost trabekularnog odljeva te posljedično smanjili IOT (20). Pilokarpin se više ne koristi rutinski za dugotrajnu kontrolu IOT-a zbog lošeg profila nuspojava poput mioze (prigušeni vid), refraktivne kratkovidnosti (zamagljen vid), bolova u obrvama (od grča cilija), pa čak i odvajanja retine (11). Rijetko, sistavne nuspojave mogu uključivati povraćanje, proljev, tahikardiju i bronhospazam. Pilokarpin se danas najčešće koristi kao pripravno sredstvo prije laserskog tretmana glaukoma ili u kontekstu akutnog zatvaranja kuta (20).

4.1.6. OSMOTICI

S obzirom na način primjene osmotici se dijele u dvije skupine, a to su oralni osmotici i intravenski osmotici. Kod oralnih osmotika aktivna tvar je glicerol, izosorbid ili alkohol dok je kod intranazalnih manitol ili urea. Mehanizam djelovanja lijekova iz ove skupine je dehidracija

i smanjenje volumena staklastog tijela, pomicanje straga ravnine šarenica – leća te produbljenje prednje očne sobice. Smanjenje IOT-a koje se postiže uzimanjem osmotika iznosi 15-20% kod oralnih te 15-30% kod intravenoznih lijekova kao što je Manitol. Kao i kod drugih antiglaukopskih lijekova i lijekovi iz ove skupine uzrokuju određene nuspojave a neke od njih su mučnina, povraćanje, dehidracija (poseban oprez kod dijabetičara), povećanje diureze, te hiponatremija koja može dovesti do letargija, napadaja i kome (2).

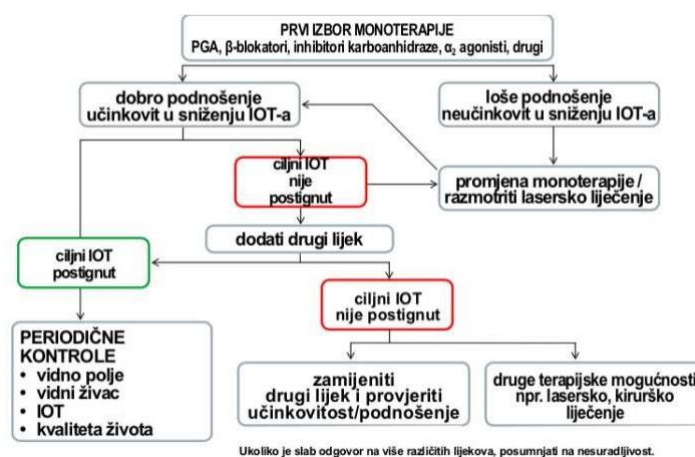
4.1.7. INHIBITORI RHO-KINAZE (ROCK-INHIBITORI)

Inhibitori Rho-kinaze ili ROCK-inhibitori pripadaju novim glaukopskim lijekovima koji su na tržištu prisutni od 2018. godine. Rhopressa (generički Netarsudil 0.02%) prvi je lijek u klasi inhibitora Rho-kinaze. Netarsudil otopina za očnu primjenu 0.02% je inhibitor Rho-kinaze indiciran za redukciju povišenog IOT-a kod bolesnika s primarnim glaukomom otvorenog kuta i OH-om. Lijekovi ove skupine doziraju se jednom dnevno i to uglavnom navečer. ROCK je prirodna serin/treonin protein kinaza koja služi za modeliranje aktinskih vlakana, te njihovom modeliranju i prijanjanju unutar trabekularne mreže. Mehanizam snižavanja IOT-a je pojačavanje otjecanja OV-a kroz trabekulum, glavno mjesto odvodnje OV-a u oku. Otjecanje OV-a povećava relaksacijom trabekuluma i kontrakcijom cilijarnog tijela. Netarsudil 0.02%, dodatno snižava IOT smanjenjem tlaka u episkleralnim venama te smanjenjem produkcije OV-a (21). U kontroliranim kliničkim studijama koje su provedene s Netarsudilom 0.02% uočava se sniženje tlaka za 4.6 mmHg od početne vrijednosti (27%) te sniženje tlaka u episkleralnim venama za 10% od početnih vrijednosti. Nuspojave lijekova iz ove skupine su hiperemija spojnice koja se pojavljuje u 53% bolesnika, te vrtložasta keratopatija (*cornea verticillata*), bol i konjunktivalno krvarenje koji se pojavljuju u 20% bolesnika. Što se tiče učinkovitosti kod bolesnika s povišenim vrijednostima IOT-a, prema istraživanjima hipotenzivni učinak ukapavanjem jednom dnevno Netarsudila 0.02% nije inferioran

ukapavanju dva puta dnevno Timolola 0.5% kroz tri mjeseca s neliječenim IOT<25 mmHg (22).

4.1.8. FIKSNE KOMBINACIJE LIJEKOVA

Pri liječenju glaukoma, preporuka je liječenje započeti s jednim lijekom, odnosno kao monoterapiju. Liječenje se smatra učinkovitim ako je uspješno snižen IOT, tj. sniženje tlaka mora biti u skladu s objavljenim prosjekom sniženja IOT-a koje taj lijek postiže u sličnoj populaciji (2). Najviše sniženje tlaka postižu analozi prostaglandina, zatim neselektivni β -blokatori, α -agonisti te selektivni β -lokatori i na kraju topički inhibitori karboanhidraze (23).S obzirom na to da sniženje IOT-a ovisi o početnom tlaku (kod početno višeg tlaka, sniženje je veće) vrlo je bitno tijekom procjene učinkovitosti terapije ili učinka lijeka uzeti u obzir početne razine IOT-a. Ako se propisanom terapijom (monoterapijom) postigne ciljani IOT i bolesnik je dobro podnosi, nastavlja se s istom terapijom uz redovite kontrole (24). Na slici 6 prikazan je algoritam liječenja glaukoma topičkom terapijom.



Slika 6. Algoritam liječenja glaukoma topičkom terapijom

(izvor: 2016.,Europsko glaukoma društvo (*engl. EGS*))

Ako početna terapija nije bila učinkovita te nije postavljen ciljani IOT (ili se lijek dobro ne podnosi) umjesto uvođenja drugog lijeka u terapiju, preporuča se zamjena drugim. To se ponajprije odnosi na analoge prostaglandina kao prvu liniju u liječenju glaukoma. S obzirom na to da postoje pacijenti koji ne reagiraju na terapiju pojedinim analogima prostaglandina, može biti korisno zamijeniti ga drugim analogom prostaglandina, ili lijekom druge skupine. Dodavanje drugog lijeka također se treba razmotriti kao opcija kada osoba ne reagira adekvatno na prvo propisani lijek (primjerice tlak smo snizili, ali nismo postigli ciljanu razinu). Pri odabiru drugog lijeka važno je u obzir uzeti sigurnost, učestalost doziranja, dodatan učinak te cijenu. Također se preporučuje davanje lijeka s drugačijim mehanizmom djelovanja od prvog propisanog (primjerice jedan utječe na odvodnju OV-a dok drugi na proizvodnju OV-a). U pravilu, kombiniranjem dvaju lijekova postizemo veće sniženje IOT-a u odnosu na monoterapiju svakim od njih (2). No važno je napomenuti kako primjena više lijekova (politerapija) nameće nekoliko kliničkih izazova kao što su ugrožavanje bolesnikova pridržavanja terapije ili smanjenje učinkovitosti lijekova zbog ispiranja („wash out“) jednog lijeka drugim te povećanje izlaganja konzervansima (25, 26). Stoga se, umjesto primjene dvaju odvojenih lijekova, preporučuje se fiksna kombinacija, ako je dostupna. (Tablica 1)

Tablica 1. Fiksne kombinacije lijekova za topičku primjenu

Fiksne kombinacije za topičku primjenu	
bimatoprost 0,03%	timolol 0,5%
latanoprost 0,005%	timolol 0,5%
travoprost 0,0004%	timolol 0,5%
brimonidin 0,2%	timolol 0,5%
darzolamid 2%	timolol 0,5%
pilocarpin 2%	timolol 0,5%
pilocarpin 4%	timolol 0,5%
pilocarpin 2%	metipranolol 0,1%
pilocarpin 2%	karteolol 2%
brinzolamid 1%	brimonidin 0,2%
tafluprost 0,0015%	timolol 0,5%

(izvor : 2016., Europsko glaukomsko društvo (*engl. EGS*))

Kao što vidimo, trenutačno sve fiksne kombinacije sadrže β -blokatore. Oni mogu imati sistemske učinke te ih je potrebno s oprezom davati bolesnicima s komorbiditetnim kardiorespiratornim bolestima (27). Također se ne preporučuje propisivanje dviju fiksnih kombinacija jer bismo na taj način podvostručili količinu β -blokatora (obje bočice sadrže β -blokator) te rizik za sistemske učinke. Fiksne kombinacije lijekova dostupne su u nekim zemljama, dok se u drugima još razvijaju. Novu fiksnu kombinaciju koja ne sadrži β -blokator već inhibitor karboanhidraze (1,0%-tni brinzolamid) i agonist α_2 -adrenergičnih receptora (0,2%-tni brimonidin tartarat) nedavno je odobrila FDA (eng. *Food and Drug Administration*) a podnesen je zahtjev EMEA-i (eng. *European Medicines Evaluation Agency*), no još nije dostupna za široku primjenu. Također, podnesen je zahtjev EMEA-i za novu fiksnu kombinaciju 0,0015%-tnog tafluprosta i 0,5%-tnog timolola. Iako vrlo učinkovita i korisna kod pojedinih bolesnika, kombinirana terapija (bilo kao politerapija ili fiksna terapija) ne preporučuje se kao prva linija izbora. No u posebnim slučajevima kao što je uznapredovali glaukom i/ili vrlo visoke vrijednosti IOT-a, učinkovitost monoterapije u postizanju ciljanog IOT-a može biti nedostatna te je potrebno uvesti kombiniranu terapiju prije ili čak odmah na početku liječenja. Ako se kombinirana terapija pokaže neučinkovitom, može se promijeniti u drugi lijek ili dodati treći fiksnoj kombinaciji (2).

4.1.9. NEUROPROTEKTIVNO LIJEČENJE

Neuroprotekcija je „terapijski pristup” kojem je cilj izravno sprječavanje ili znatno smanjivanje oštećenja živčanih stanica. Potreba za takvim pristupom liječenju glaukoma pojavila se zbog pogoršanja bolesti unatoč dobroj kontroli IOT-a. U pretkliničkim studijama nekoliko se stvari pokazalo neuroprotektivnim te su za dvije od njih provedene kliničke studije. Prva je velika, dugotrajna studija o učinkovitosti antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA), memantina, iz 2008. godine koja je pokazala negativne rezultate. Druga, nedavna, studija koja

je provedena kao multicentrično istraživanje u bolesnika s glaukomom niskog tlaka, pokazala je da Brimonidin ima neuroprotektivan učinak u odnosu na timolol (28). U ostale neuroprotektivne strategije liječenja glaukoma možemo uvrstiti genetsku terapiju, terapiju neurotrofnim čimbenicima, terapiju matičnim stanicama te bioenergetsku zaštitu. Genetskim terapijama ponajprije cilj je ispraviti temeljnu molekularnu osnovu glaukoma ili spriječiti prijenos patogenih mutacija koje dovode do bolesti kroz generacije (29).

Što se tiče neurotrofnih čimbenika, oni općenito funkcioniraju putem signalizacije tirozin-kinaze kako bi podržali rast, preživljavanje i popravak neurona (30). Također, pokazalo se da su neurotrofni faktori izrazitog neuroprotektivnog djelovanja, istodobno promičući regeneraciju aksona i poboljšavajući funkciju neuronskih stanica (31). Terapija matičnim stanicama kao jedna od neuroprotektivnih mogućnosti liječenja glaukoma dobiva sve više na važnosti. Toj je terapiji cilj obnavljanje endogenih stanica *in vivo* da bi se suzbila šteta uzrokovana različitim bolestima. Obećavajuće rezultate pokazuju mezenhimalne matične stanice u liječenju Parkinsonove bolesti, multiple skleroze, ozljede leđne moždine te Alzheimerove bolesti pa se razmatra i mogućnost liječenja oštećenja optičkog živca, kao povoljne mete terapije MSC-om, s obzirom na zaštićenost živca od sistemske imunološke reakcije (32). Bioenergetska neuroprotekcija odnosi se na potporu potrebama neuronske energije na staničnoj razini, što uključuje zaštitu stanica od metaboličkog neuspjeha nizvodno za zaobilazanje apoptoze i posljedične neurodegeneracije. Koristi od neuroprotektivnog liječenja imala bi znatna skupina bolesnika s glaukomom kod kojih pokušaji postizanja ciljanog IOT-a agresivnijim liječenjem nisu postignuti. Unatoč velikom broju laboratorijskih izvještaja o uspješnoj neuroprotekciji u modelima životinjskog „glaukoma“, klinički prijevod izuzetno je ograničen te je u kontekstu glaukoma većina ovih pristupa još uvijek u ranoj eksperimentalnoj fazi.(33).

4.1.10. GENERIČKI LIJEKOVI

Generički lijekovi na tržištu se promoviraju kao zamjena za lijekove zaštićena imena (originalne lijekove). Razlog izdavanja, odnosno zahtjeva za izdavanje zamjenskih lijekova uglavnom je mnogo niža cijena generičkih lijekova u odnosu na zaštićene lijekove. Iako je generički lijek identičan originalnom lijeku po svojem djelovanju, učinkovitosti, kvaliteti i sigurnosti mogu se razlikovati u imenu, načinu pakiranja, obliku, boji i okusu (34). U Republici Hrvatskoj generički lijekovi široko su zastupljeni u propisivanju i zauzimaju preko 60%, no podaci iz SAD-a i nekih razvijenijih zemalja EU-a govore da postoji još potencijala, budući da se u tim zemljama volumni udio penje i preko 75%. Anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija (ATK) sustav je klasifikacije lijekova koji propisuje Svjetska zdravstvena organizacija. ATK dijeli sve kategorije lijekova na pet razina. Prva razina odnosi se na glavnu anatomsku skupinu (14 različitih skupina) na koju lijek djeluje (oftalmološki lijekovi pripadaju u skupinu S – lijekovi za osjetila). Druga razina sastoji se od dvaju brojeva i označava glavnu terapijsku skupinu kojoj lijek pripada (oftalmologici S01). Treća razina označena je latiničnim slovom i bliže određuje farmakološko-terapijsku podgrupu (npr. S01A antiinfektivni). Četvrta razina predstavljena je latiničnim slovom i označava farmakološko-kemijsku podgrupu (npr. S01AA antibiotici). Peta razina sastoji se od dvaju brojeva i označava kemijsku supstanciju (npr. S01AA11 gentamicin). Svjetski podaci o potrošnji lijekova govore da je financijski udio skupine S01 (oftalmologici) oko 2% tržišnog udjela, što odgovara i podacima za Hrvatsku. Oftalmološki generički lijekovi prisutni su u Hrvatskoj od zadnjeg desetljeća prošlog stoljeća te se propisuju u velikom razmjeru, jer većini originala istječe patent (2). Među prvim oftalmološkim generičkim lijekovima na hrvatskom tržištu bio je timolol-maleat, neselektivni blokator β -adrenergičkih receptora kojim se koristi u liječenju povišenog očnog tlaka. Za latanoprost, udio propisivanog generika viši je od 65% u većine europskih zemalja. Do kojeg su stupnja ovi generički lijekovi međusobno slični po učinkovitosti i podnošljivosti nije

dovoljno istraženo. Samo je nekolicina kliničkih istraživanja usporedila učinkovitost generika i originala u snižavanju IOT-a, a prikazani su različiti rezultati ovisno o vrsti ispitivanoga generičkog lijeka (35). Druge studije pokazale su razlike u veličini i količini lijeka u bočici, strukturi i dizajnu bočice te njezina aplikatora (36). Također, u očiju s poremećajima epitela rožnice, važna je i sigurnost primjene generika s obzirom na dodatne stabilizatore koje sadržavaju (37). Prilikom promjene terapije s originalnog lijeka na generički, važno je redovito kontrolirati IOT (34)

4.1.11. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE TIJEKOM TRUDNOĆE I DOJENJA

Trudnoća kao „drugo stanje“ dovodi i do promjena u samoj fiziologiji oka koje posljedično mogu utjecati na vrijednosti IOT-a. Promjene u hormonskom statusu trudnice dovode do sniženja IOT-a koje može potrajati i mjesecima nakon porođaja. Najosjetljiviji period trudnoće je prvo tromjesečje zbog potencijalne teratogenosti antiglaukomskih lijekova (većina ih je u skupini C). Pacijentice u reproduktivnoj dobi treba upozoriti da obavijeste liječnika o svojoj trudnoći. Potencijalni rizici za plod (i novorođenče) u slučaju nastavka antiglaukomske terapije tijekom trudnoće, moraju se odvagnuti s rizikom oštećenja vida majke. Pošto se IOT tijekom trudnoće smanjuje kod nekih se pacijentica dopušta privremeni prekid terapije uz strogu kontrolu IOT-a tijekom cijele trudnoće. Ako je nastavak terapije i za vrijeme trudnoće neophodan, mora se propisati najmanja učinkovita doza lijeka (2). Također je potrebno minimizirati sistemsku apsorpciju lijeka, zatvaranjem otvora suznih kanala nakon kapanja, zatvaranjem vjeđa i uklanjanjem viška kapljica nakon kapanja (38). Lijekovi se klasificiraju u skupine od A do X na temelju procijenjenog rizika za plod (39). Iako vrlo slične, neke zemlje (Švedska, Australija, Nizozemska, Švicarska i Danska), imaju svoje klasifikacije. (Tablica 2)

Tablica 2. Klasifikacija lijekova za primjenu u trudnoći

Skupina A	Kontrolirane studije nisu pokazale rizik. Odgovarajuće dobro kontrolirane studije na trudnicama nisu dokazale rizik za plod.
Skupina B	Nema dokaza o rizičnosti u ljudi. Istraživanja na životinjama pokazuju rizik, a podaci na ljudima ne pokazuju rizik, ili nema odgovarajućih istraživanja na ljudima, a istraživanja na životinjama ne dokazuju rizik.
Skupina C	Rizik se ne može isključiti. Istraživanja na ljudima su nedostatna, a istraživanja na životinjama pokazuju štetan utjecaj ili su, također, nedostatna. Ipak, potencijalna korist može premašiti potencijalnu štetu.
Skupina D	Postoji dokaz o rizičnosti. Istraživački ili marketinški podaci pokazuju rizik za plod. Ipak, potencijalna korist može prevladati potencijalnu štetnost.
Skupina X	Kontraindiciran u trudnoći. Studije na životinjama, ljudima ili istraživački te marketinški podaci pokazuju rizik za plod koji jasno nadmašuje potencijalnu korist za majku.

(izvor : 2016.,Europsko glaukomsko društvo (*engl. EGS*))

Primjerice, lijekovi kao što su Brimonidin i Betaksolol pripadaju skupini B, no postoje radovi koji govore o nuspojavama središnjega živčanog sustava u male djece pri uzimanju Brimonidina, dok Betaksolol karakterizira veliki volumen raspodjele u fetalnoj cirkulaciji, visok stupanj vezanja za proteine seruma i manje izražene nuspojave središnjega živčanog sustava ploda (40). Timolol koji je u skupini C dopušten je u niskim dozama (0,1%) u pripravcima sa sporim otpuštanjem i primjenom jednom dnevno. Ako su indicirani β -blokatori, 0,1%-tni timolol gel može se primijeniti jednom dnevno. Primjenu analoga prostaglandina, kao najkorištenijih lijekova pri snižavanju IOT-a u bolesnika s glaukomom, treba oprezno razmotriti, jer potencijalno mogu dovesti do kontrakcija maternice. Ako se preuranjene kontrakcije pojave, potrebno je odmah prekinuti uzimanje analoga prostaglandina (2). Štetne učinke lijekova za snižavanje glaukoma tijekom trudnoće prikazuje sljedeća tablica. (Tablica 3)

Tablica 3. Štetni utjecaji lijekova za snižavanje IOT-a tijekom trudnoće i dojenja

	Skupina	Trudnoća			Dojenje
		pokus na životinjama	ljudi		
			teoretski rizik	prijavljeni slučajevi	
Parasimpatički lijekovi	C	teratogenost	teratogenost, disregulacija protoka kroz posteljicu	meningizam u novorođenčadi	napadaji, vrućica, znojenje
Simpatički lijekovi • brimonidin	B	bez značajnog učinka	produljeni porođaj, hipotonija maternice	nema prijavljenih nuspojava	depresija CNS-a, hipotenzija i apneja
analozi prostaglandina	C	velika incidencija pobačaja	kontrakcije maternice	jedan slučaj abortusa	nema prijavljenih nuspojava
β -blokatori	C	zakašnjela fetalna osifikacija, resorpcija fetusa	teratogenost (1. tromjesečje), promjene u srčanom ritmu, respiratorne smetnje	aritmija i bradikardija, otežana kontrola disanja u novorođenčeta	kontroverze oko koncentracije u mlijeku, apneja i bradikardija
Inhibitori karboanhidraze					
• topički	C	smanjena porođajna masa, malformacije kralježaka	manja masa ploda	nema prijavljenih nuspojava	nema prijavljenih nuspojava
• oralni	C	anomalije udova	anomalije udova	pojava teratoma	nema prijavljenih nuspojava

(izvor : Europsko glaukopsko društvo (*engl. EGS*))

Iako istraživanja na životinjama daju zabrinjavajuće rezultate, sveukupna razina dokaza o rizičnosti davanja antiglaukopskih lijekova trudnicama veoma je niska. Također, poseban oprez potreban je tijekom dojenja. Prema preporukama Američke pedijatrijske akademije inhibitori karboanhidraze i β -blokatori mogu se koristiti do jilje (41). To su ujedno i prvi izbori lijekova u liječenju kongenitalnog glaukoma, kad je potrebna medikamentna terapija (2).

4.1.12. PRIDRŽAVANJE, SURADLJIVOST I USTRAJNOST GLAUKOMSKIH BOLESNIKA

Glaukom kao kronična, progresivna bolest zahtijeva kontinuiranu dugoročnu suradnju bolesnika i liječnika tijekom čitavog procesa liječenja te pridržavanje propisane terapije. Međutim, iako je pacijentima dana pojednostavljena shema za uzimanje terapije (kapanje 1x dnevno) te postoji veća informiranost samih bolesnika o svojoj bolesti, stopa nepridržavanja

terapije ostala je nepromijenjena posljednjih 25 godina te iznosi od 30 do 70% (2). Mnogi su čimbenici koji dovode do nepridržavanja pacijenata terapije te posljedično progresija bolesti i smanjenja kvalitete života. Prije svega se među bolesnicima pojavljuje skepticizam prema samom gubitku vida kao posljedici glaukoma, zatim skepticizam da su lijekovi za glaukom učinkoviti, slabo znanje o glaukomu, loša samoefikasnost, zaboravljanje uzimanja lijekova, cijena lijekova, poteškoće s rasporedom uzimanja lijekova, nuspojave, poteškoće s primjenom kapi za oči, nepovjerenje u liječnika te opaženi životni stres. Ako svi pacijenti s lošim pridržavanjem terapije imaju istih nekoliko prepreka, optimalno je osmišljavanje grupnih intervencija za zdravstveno ponašanje kako bi se poboljšalo pridržavanje terapije. Ako svi pacijenti s lošim pridržavanjem imaju više različitih prepreka, važno je individualizirati strategije za podršku tim pacijentima (42). Neki od načina kojima se može poboljšati bolesnikovo pridržavanje terapije su jednostavnost terapije (npr. ne više od dvije bočice, niti primjena lijeka više od dva puta dnevno), podučavanje bolesnika kako da se pravilno koristi kapima (pisani podsjetnici o načinu primjene) te prilagođavanje terapije bolesnicima koji je ne mogu samostalno primijeniti (npr. bolesnici s artritismom prstiju). Također liječnik je dužan na svakom pregledu pitati postoje li eventualne nuspojave i po potrebi promijeniti terapiju. Bolesnik koji se žali na nuspojave, obično se ne pridržava terapije (43).

4.1.13. ULOGA KONZERVANSA

Prema randomiziranim studijama o OH-u i o početnom liječenju glaukoma više od 40% odnosno 75% pacijenata uzimaju barem dva lijeka da bi postigli ciljani tlak, odnosno spriječili progresiju bolesti. Dugotrajno kapanje više kapljica povećava svakodnevni unos konzervansa i njihovo potencijalno štetno djelovanje na oko. Razvoj upotrebe konzervansa u oftalmološkim preparatima pojavio se s problemom kontaminacije oftalmoloških solucija krajem 2. svjetskog rata. Osim antimikrobne uloge, konzervansi stabiliziraju molekule i/ili pospješuje penetraciju

aktivne molekule. Postoji nekoliko vrsta konzervansa no benzalkonijev klorid (BAK) zlatni je standard i najčešće korišten konzervans u oftalmologiji. Više od 70% oftalmoloških kapi sadrži BAK (44). BAK je odgovoran za svega 4-11% alergija no ima i toksičan učinak na prednje strukture oka. Istraživanja su dokazala da se BAK akumulira i toksično utječe na rožnicu, leću, spojnicu, šarenicu, epitel cilijarnog mišića, ali i na trabekularnu mrežu i dublje strukture. S druge strane, BAK pospješuje penetraciju oka. Ponovna i produljena upotreba konzervansa može uzrokovati reakciju preosjetljivosti i razvoj alergije (45). Iako su se akutne toksičnosti tvari poput BAK-a, novih deterdženata (poput *Polyquada*) i derivata peroksida (kao što je *Oxyd*) u prošlosti činile prihvatljivima, dugotrajna uporaba uzrokuje ozbiljne štetne posljedice na očnu površinu što uzrokuje niz očnih simptoma suhoga oka, upale spojnice, subkonjunktivalne fibroze, oštećenja površine oka, a što dovodi do rizika za neuspjeh planirane glaukomske operacije (25, 46).

Stoga, treba razmatrati u kojih bi pacijenata terapija lijekovima bez konzervansa bila prihvatljivija od one koja ih sadrži. Također, može se identificirati niz podskupina pacijenata koji su izloženi većem riziku od površinske bolesti oka (engl. *Ocular Surface Disease*) ili kod kojih bi OSD bio posebno nepoželjan. U ovu skupinu pacijenata ponajprije svrstavamo novodijagnosticirane pacijente s već postojećim OSD-om kod kojih primjena topičke terapije s konzervansom može dovesti do pogoršanja OSD-a. Druga skupina su stariji pacijenti s glaukomom kod kojih se općenito češće pojavljuje OSD i suhoća oka (47, 48). Ostali pacijenti kojima se ne preporučuje terapija s konzervansima su pacijenti mlađe dobi (s produljenim životnim vijekom i duljom izloženošću kumulativnoj toksičnosti konzervansa u svojim lijekovima), pedijatrijski pacijenti, pacijenti s medicinskim čimbenicima rizika i drugi (primjerice osoblje u kabini zrakoplova, česti putnici zrakoplovom, radnici u sušnom okruženju, profesionalni vozači) koji za vrijeme svog rada ili putovanja mogu biti izloženi riziku od prekomjerne izloženosti propuhu i suhoj atmosferi koja povećava isparavanja s

njihove očne površine i predisponirati ih za suho oko (49). Važno je obratiti pozornost i na pacijente koji se spremaju na operativni zahvat (kirurško liječenje glaukoma) jer topikalnom terapijom nisu uspjeli adekvatno kontrolirati IOT ili nisu dovoljno dobro podnosili lokalnu primjenu lijekova. Dugo se sumnja na vezu između oslabljenog ishoda trabekularne kirurgije i dugotrajne lokalne terapije s konzervansima (50). Stoga je provedeno nekoliko istraživanja upravo kako bi se pokazala potencijalna povezanost ishoda trabekulektomije i prethodne konzumacije lijekova s konzervansima. Broadway i suradnici istraživali su ishod 124 trabekulektomije (51). Otkrili su da je veća stopa neuspjeha povezana s dugotrajnom primjenom više lijekova (svi s konzervansima, uključujući miotike i simpatomimetike kojima se danas rijetko koristi) i odgovarajućim subkliničkim upalnim promjenama u konjunktivi. Boimer i Birt u retrospektivnoj studiji ispitivali su rezultate 128 trabekulektomija (52). Usporedili su izloženost BAK-u koristeći broj BAK-a koji sadrži kapi kao „proxy“ i dozu korigiranu izloženosti BAK-u dnevno (prilagođavajući se različitim koncentracijama BAK-a u različitim kapima). Oni s većim brojem preoperativnih kapi i višom dozom korigiranom izloženosti imali su veći rizik od ranog neuspjeha trabekulektomije. Nije bilo moguće izračunati kumulativnu dozu BAK-a primljenu kod svakog pacijenta. Međutim, drugo istraživanje na 215 trabekulektomija nije pronašlo vezu između broja korištenih lijekova ili duljine primjene i neuspjeha trabekulektomije (53). Broadway je izvijestio da je povlačenje lijekova četiri tjedna prije trabekulektomije i davanje topikalnih steroida niske snage (fluorometolon) smanjilo upalu konjunktive (54). Uloga toksičnih učinaka konzervansa u ubrzanju upalnih i fibrotičnih promjena na očnoj površini sada je dobro prepoznata i neki su mehanizmi razjašnjeni. Stoga bi se činilo razumnim da pacijenti kod kojih bi filtracijska kirurgija mogla biti indicirana u budućnosti budu pošteđeni dodatnog rizika od lošeg kirurškog ishoda primjenom lijekova bez konzervansa, umjesto lijekova s dodatkom konzervansa u početnim fazama njihove bolesti. Brojni su razlozi za odabir topičke terapije bez konzervansa

za glaukom umjesto liječenja s dodatkom konzervansa: poboljšanje pacijentove kvalitete života, bolje pridržavanje i ustrajnost u terapiji te poboljšanje ishoda trabekularne kirurgije. Postavlja se pitanje koje pacijente odabrati za liječenje bez konzervansa. Međutim, možda je bolje pitanje: za koje bi pacijente oftalmolozi odlučili propisivati lijek s dodatkom konzervansa (55)?

4.2. NOVI SUSTAVI ISPORUKE LIJEKA

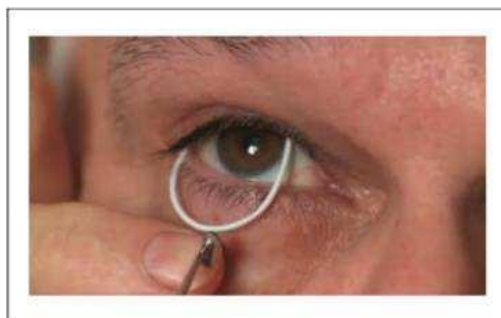
Unatoč inovativnom napretku laserskog liječenja glaukoma i kirurškim tehnikama, smanjenje IOT-a lijekovima i dalje je prva terapijska opcija u većini slučajeva (56).

Međutim, medikamentozno liječenje je jedinstveni niz izazova u dugotrajnom liječenju glaukomskih bolesnika. Da bi lijekovi za snižavanje IOT-a izazvali željeni učinak, pacijenti moraju kupiti lijek, uspješno ukapati kap u oko, dosljedno se koristiti lijekom i dozirati u odgovarajuće vrijeme (57). Upravo zbog problema neprimjerenog i nekontinuiranog korištenja i apliciranja lijeka pojavila se potreba za trajnim rješenjima, odnosno za mogućnošću trajne dostave lijekova u bolesnika s glaukomom. Razvoj novih farmaceutskih oblika lijekova za očnu primjenu relativno je složen i dugotrajan postupak kojim je potrebno potvrditi učinkovitost isporuke lijeka, sigurnost primjene te osigurati prikladnu kakvoću razvijenoga farmaceutskog oblika lijeka (11).

4.2.1. TOPIKALNI OČNI PRSTEN S BIMATOPROSTOM

Jedna od metoda je umetanje topikalnoga očnog prstena s bimatoprostom. Očni prsten, sastavljen od bimatoprost, ugrađen je u silikonsku matricu i poduprt unutarnjom polipropilenskom strukturom (Slika 7). Uređaj kontinuirano ispire bimatoprost tijekom šest mjeseci. Brzina ispiranja lijeka u suzni film tijekom tog razdoblja nije konstantna i ovisi o

svojstvima matrice silikona i lijeka. To rezultira silaznom dozom elucije bimatoprosta, koja se kreće od 35 mg/dan na dan uvođenja do 6 mg/dan u 6. mjesecu korištenja. Uređaj zamjenjuje liječnik-oftalmolog, nakon šest mjeseci terapije (58).



Slika 7. Postavljanje bimatoprostnog prstena

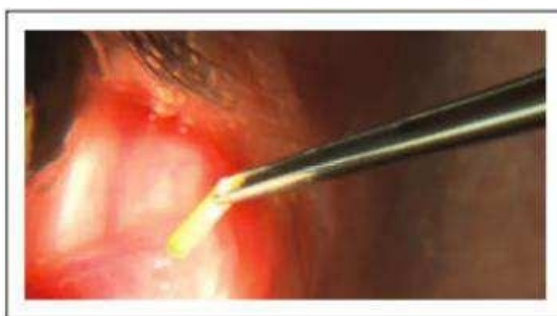
(Izvor: Aref A.A., 2017. *Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends*)

Brandt i suradnici nedavno su izvijestili o šestomjesečnim rezultatima efikasnosti i sigurnosti lokalnoga očnog umetka bimatoprosta. Iako su rezultati istraživanja pokazali kako se umetak bimatoprosta podnosio relativno dobro, ipak je primijećeno da se među 15 pacijenata dogodilo 28 pomaka uređaja te je potrebno usavršiti uređaj da bi se njime u budućnosti mogao koristiti veći broj pacijenata (59).

Sniženje IOT-a bimatoprostnim umetkom bilo je manje nego što se predviđalo kod topikalne terapije kapima. Međutim, mora se također uzeti u obzir da pacijenti koji se razmatraju za terapiju bimatoprostnim umetkom vjerojatno neće biti prikladni kandidati za terapiju kapima zbog problema s pridržavanjem. Također, vrhunska djelotvornost ovog uređaja potencijalno bi omogućila odgovarajuću terapiju kontinuiranog otpuštanja s lokalnim bimatoprostnim umetkom kod osoba s glaukomom oka (58).

4.2.2. ČEPOVI OD PROSTAGLANDINA

Čepovi od prostaglandina sastavljeni su od travoprosta koji je kapsuliran u mikročesticama polilaktične kiseline suspendiranim unutar polietilen glikol resorbirajuće hidrogelske šipke. Izlažući se suznom filmu, štapić nabubri i zauzima prostor unutar gornjeg ili donjeg kanalića. Hidroliza mikročestica mliječne kiseline odvija se tijekom 90 dana, što rezultira trajnim oslobađanjem travoprosta u suzni film. Fluorescein je također ugrađen u hidrogelnu šipku da bi pomogao u vizualizaciji uređaja (57) (Slika 8).



Slika 8. Umetanje čepa travoprosta u donji kanalić

(Izvor: Aref A.A., 2017. *Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends*)

4.2.3. KONTAKTNA LEĆA KOJA OTPUŠTA LATANOPROST

Kontaktne leće privlačna su meta za kontinuiranu isporuku lijekova s obzirom na njihovo relativno veliko vrijeme zadržavanja u oku. Meke kontaktne leće mogu se impregnirati sredstvom za snižavanje IOT-a koje rožnica može kontinuirano apsorbirati putem difuzije u suzni film. Obećavajuće rezultate daje studija koja se koristi kontaktnim lećama kao sredstvom za isporuku lijekova kod pacijenata s glaukomom ili OH-om. Međutim, moraju se razmotriti potencijalni izazovi s dugotrajnom terapijom kontaktnim lećama kod pacijenata za koje se smatra da nisu povezani s aktualnim medicinskim režimom (58).

4.2.4. INTRAOKULARNI IMPLANTAT BIMATOPROSTA

Implantat s usporenim otpuštanjem bimatoprosta je biorazgradivi implantat dizajniran za ubrizgavanje lijeka u prednju komoru pomoću prethodno napunjenog aplikatora.

Sredstvo se zatim kontinuirano oslobađa tijekom 4 – 6 mjeseci. U studiji u kojoj je 75 pacijenata dobivalo Bimatoprost SR na jedno oko (doza 6, 10, 15 ili 20 mg) i lokalni bimatoprost 0,03% dozirano dnevno u drugo oko, implantat Bimatoprost SR relativno se dobro podnosio, a kvalitativne mjere ukazivale su na pacijentovo prihvaćanje uređaja (58). Nedavna studija na životinjama sugerira da uređaj može omogućiti smanjenje episkleralnoga venskog tlaka putem vazodilatacije (60). Prednost implantiranih uređaja za primjenu terapija s produljenim otpuštanjem je ta što nije moguće nedokumentirano pomicanje ili gubitak implantata. Dramatičan porast primjene intravitrealnih injekcija za liječenje starosne degeneracije makule vjerojatno će potaknuti veće prihvaćanje injekcijske terapije i kod osoba s glaukomom (58). Također postoji i intraokularni implantat travoprosta kao biorazgradivi uređaj izrađen upotrebom nove replikacije čestica u nevlaženim predloščima tehnologijom inženjeringa mikročestica. Tehnologija omogućuje proizvodnju sterilnih nanočestica koje sadrže formulaciju travoprosta s produljenim oslobađanjem (61).

5. ZAKLJUČAK

Glaukom je kronična progresivna bolest očnog živca i vodeći je uzrok ireverzibilne sljepoće u svijetu te predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Unatoč brojnim teorijama o nastanku glaukoma etiopatogeneza još uvijek nije sasvim razjašnjena. Povišeni intraokularni tlak (IOT) glavni je čimbenik rizika za nastanak glaukoma. S obzirom na to da je smanjenje IOT-a jedina dokazana metoda liječenja glaukoma cilj liječenja je postizanje individualne ciljane vrijednosti IOT-a koja sprječava progresiju bolesti i nastanak sljepoće. Liječenje glaukoma može biti medikamentozno, lasersko i kirurško, a ovisi o vrsti glaukoma, visini intraokularnog tlaka i stupnju oštećenja vidnog živca. Najčešći oblik liječenja glaukoma je medikamentozno liječenje te je naglasak upravo na farmakološkoj terapiji sniženja IOT-a. S obzirom na to da je glaukom kronična bolest koja se liječi do kraja života, suvremeni pristup medikamentoznog liječenja glaukoma bazira se na individualnom pristupu i postizanju ciljanog IOT-a s najmanje lijekova i minimalnim štetnim učincima uz održivu kvalitetu života glaukomske bolesnika. Danas je dostupno više grupa lijekova različitih mehanizama djelovanja, a na odabir lijekova mogu utjecati troškovi, štetni učinci te rasporedi doziranja. Analizi prostaglandina danas su prvi izbor u liječenju glaukoma i doziraju se jednom dnevno što poboljšava suradljivost pacijenata. U skupine koje se doziraju dva puta dnevno spadaju β -blokatori, α -agonisti, inhibitori karboanhidraze te agonisti kolinergičkih receptora. Kod većine glaukomske pacijenata, da bi se postigao ciljani IOT, potrebno je više od jednog lijeka što dovodi do povećanog broja dnevne primjene lijekova i neredovitog trošenja terapije. Stoga suvremeni pristup preporučuje smanjiti broj kapa prepisivanjem fiksnih kombinacija lijekova što smanjuje stopu nepridržavanja prepisane terapije. Prednost fiksnih kombinacija je i smanjen unos konzervansa. Više od 70% oftalmoloških kapljica sadrži konzervans BAK. Dugotrajna primjena BAK-a dovodi do toksičnog učinka na površinu oka i nastanka površinske bolesti oka. Uzrokuje niz očnih simptoma oštećenja površine oka poput suhoga oka, upale spojnice,

subkonjunktivalne fibroze, a što dovodi i do rizika za neuspjeh planirane glaukomske operacije. Suvremena farmakoterapija snažno sugerira primjenu topičke terapije bez konzervansa jer poboljšava pacijentovu kvalitetu života, pridržavanje i ustrajnost u terapiji, poboljšava ishod kirurškog liječenja odnosno kontrolu bolesti i očuvanje vida. Razvoj novih farmaceutskih oblika za primjenu lijekova kao što su topikalni očni prsten s bimatoprostom, čepovi od prostaglandina, kontaktne leće koje otpuštaju latanoprost ili intraokularni implantat bimatoprost složen je i dugotrajan postupak kojem je potrebno potvrditi učinkovitost isporuke lijeka, sigurnost primjene te osigurati prikladnu kakvoću razvijenoga farmaceutskog oblika. Buduća područja proučavanja uključuju ispitivanja fiksnih kombiniranih implantata kao i kombiniranu učinkovitost više različitih implantata. Paradigma liječenja glaukoma trenutačno je u stanju promjene u korist glaukomskih pacijenata, liječnika i zdravstvenog sustava.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Miji Zorić Geber na iskazanom strpljenju, ljubaznosti i pomoći pri realizaciji ovog diplomskog rada. Hvala i mojoj obitelji koja je bila sve ove godine oslonac i podrška mojem studiranju. Na kraju zahvaljujem i svim profesorima, docentima te djelatnicima Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koji su sudjelovali u mojem obrazovanju, na pruženom znanju i poticaju za daljnje učenje i usavršavanje.

7. LITERATURA

1. Eynern G von. Zur Geschichte des Otto-Suhr-Instituts. Das Otto-Suhr-Institut an der Freien Univ Berlin. 1986;188(2):167–9.
2. Bagnasco L, Baudoin C, Hommer T, Marchini G, Tamm E, Tuulonen A. European glaucoma society. 2016. 197 p.
3. Cerovski B, Kalauz M, Jukić T, Juri Mandić J, Kordić R, Petriček I, et al. Oftalmologija i Optometrija. 2015. 258 p.
4. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol. 1996;80(5):389–93.
5. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90(3):262–7.
6. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121(11):2081–90.
7. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, Cesareo M, Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. Prog Brain Res. 2008;173(08):3–14.
8. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Jünemann A, Naumann GOH. Bedeutung des pseudoexfoliationssyndroms für die glaukome. Ophthalmologe. 2002;99(9):683–90.
9. Kass MA. The ocular hypertension treatment study. J Glaucoma. 1994;3(2):97–100.
10. Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary Open-Angle Glaucoma. Ophthalmology. 2016;123(1):P41–111.
11. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. Med J Aust. 2019;210(4):180–7.
12. Winkler NS, Fautsch MP. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways. Vol. 30, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2014. p. 102–9.
13. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side Effects Associated with Prostaglandin Analog Therapy. Surv Ophthalmol. 2008;53:93–105.
14. Stewart WC, Konstas AGP, Nelson LA, Krufft B. Meta-analysis of 24-Hour Intraocular Pressure Studies Evaluating the Efficacy of Glaucoma Medicines. Ophthalmology. 2008;115(7):1117–23.
15. Arthur S, Cantor LB. Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. Exp Eye Res. 2011;93(3):271–83.

16. Toris C, Camras C, Yablonski M. Effects of Brimonidine on Aqueous Humor Dynamics in Human Eyes. *Journal of Glaucoma*. 2005;14(1) 70-73
17. Silver LH, Brinzolamide THE, Therapy P, Group S. Clinical Efficacy and Safety of Brinzolamide (Azopt™), a New Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor for Primary Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension. 1998;9394(98).
18. Van Der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG, 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;112(7):1177–85.
19. Hu CY, Lee BJ, Cheng HF, Wang CY. Acetazolamide-related life-threatening hypophosphatemia in a glaucoma patient. *J Glaucoma*. 2015;24(4):31–3.
20. McLaren NC, Moroi SE. Clinical implications of pharmacogenetics for glaucoma therapeutics. *Pharmacogenomics J*. 2003;3(4):197–201.
21. Kazemi A, McLaren JW, Kopczynski CC, Heah TG, Novack GD, Sit AJ. The effects of netarsudil ophthalmic solution on aqueous humor dynamics in a randomized study in humans. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(5):380–6.
22. Kopczynski CC, Heah TG. Netarsudil ophthalmic solution 0.02% for the treatment of patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs of Today*. 2018; 54(8):467-478
23. Burr J, Botello-Pinzon P, Takwoingi Y, Hernández R, Vazquez-Montes M, Elders A, et al. Surveillance for ocular hypertension: an evidence synthesis and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2012;16(29).
24. Heijl A, Leske MC, Hyman L, Yang Z, Bengtsson B. Intraocular pressure reduction with a fixed treatment protocol in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(8):749–54.
25. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C, Grasso CM. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Evidence-Based Eye Care*. 2002;3(3):140–1.
26. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(3):341–9.
27. Cox JA, Mollan SP, Bankart J, Robinson R. Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: A systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(6):729–34.
28. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: Results from the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):671–81.
29. Lopez Sanchez MIG, Crowston JG, Mackey DA, Troncone IA. Emerging Mitochondrial Therapeutic Targets in Optic Neuropathies. *Pharmacol Ther*. 2016;165:132–52.

30. Barbacid M. Neurotrophic factors and their receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1995;(7):148–55.
31. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology.* 2012;119(5):979–86.
32. Zhang K, Zhang L, Weinreb RN. Ophthalmic drug discovery: Novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(7):541–59.
33. Guymer C, Wood JPM, Chidlow G, Casson RJ. Neuroprotection in glaucoma: recent advances and clinical translation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47(1):88–105.
34. Harris A, Wirostko B, Januleviciene I, Siesky B, Adams Tobe L, Garff K, et al. Generic medications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2013;97:253–257.
35. Allaire C, Dietrich A, Allmeier H, Grundmane I, Mazur-Piotrowska G, Neshev P, et al. Latanoprost 0.005% test formulation is as effective as Xalatan® in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *European Journal of Ophthalmology.* 2011; 22(1):19-27.
36. Brian S, Jayat C, Desmis A, Garrigue J-S. Pharmaceutical Evaluation Of The Quality And Delivered Dose Of US Latanoprost Generics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53.
37. Takada Y, Okada Y, Fujita N, Saika S. A Patient with Corneal Epithelial Disorder That Developed after Administration of a Latanoprost Generic, but Not a Brand-Name Drug, Eye Drop. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2012;2012:1–4.
38. Urtili A, Salminen L. Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv Ophthalmol.* 1993;37(6):435–56.
39. FDA classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology Society Public Affairs Committee.* 1994;49(6):446–7.
40. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(6):827–37.
41. Sung KR, Sun JH, Na HJ, Lee JY, Lee Y. Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. *Ophthalmology.* 2012;119(2):308–13.
42. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, Farris K, Heisler M, Resnicow K, et al. The Most Common Barriers to Glaucoma Medication Adherence , a cross-sectional survey. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1308–16.
43. Zimmerman T, Zalta A. Facilitating patient compliance in glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol.* 1983;28:252–8.

44. Bernal D, Ubels J. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. 1991;
45. Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres: Vers une prise de conscience de leur toxicité. *J Fr Ophtalmol*. 2010;33(7):505–24.
46. Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol*. 1975;59(11):667–9.
47. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):284–333.
48. Sharma A, Hindman HB. Aging: A predisposition to dry eyes. *J Ophthalmol*. 2014; 8:1–8.
49. Wolkoff P, Nøjgaard JK, Franck C, Skov P. The modern office environment desiccates the eyes? *Indoor Air*. 2006;16(4):258–65.
50. Willoughby DA, Wood C. Adverse effects of levamisole. *Forum Immunother*. 1979;3(1):1–14.
51. Grierson I, Broadway D c., Sturmer J, Hitchings RA. Reversal of topical ANtiglaucoma Medication Effects on the Conjunctiva. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:262–7.
52. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma*. 2013;22(9):730–5.
53. Öztürker ZK, Öztürker C, Bayraktar S, Altan C, Yilmaz OF. Does the use of preoperative antiglaucoma medications influence trabeculectomy success? *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(7):554–8.
54. Broadway D c., Grierson I, Hitchings RA. Adverse Effect of Topical Antiglaucoma Medication. 1994;112:1446–54.
55. Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R, Vandewalle E, Renier C, Van de Veire S, et al. Preoperative Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug or Steroid and outcomes after Trabeculectomy-A Randomized Controlled Trial. *Am Acad Ophtalmol*. 2010;117(7):1324–30.
56. Higginbotham E. Initial treatment for open-angle glaucoma: medical, laser, or surgical? Medication is the treatment of choice for chronic open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:239–40.
57. Bosworth HB, Sleath B, Woolson S, Olsen M, Danus S, Muir KW. Quantifying Glaucoma Medication Adherence : The Relationship Between Self-Report, Electronic Monitoring, and Pharmacy Refill. 2016;(00):1–9.
58. Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: Current data and future trends. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):169–74.

59. Brandt JD, Sall K, Dubiner H, Benza R, Alster Y, Walker G, et al. Six-Month Intraocular Pressure Reduction with a Topical Bimatoprost Ocular Insert Results of a Phase II Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;1–10.
60. Lee SS, Burke J, Shen J, Almazan A, Orilla W, Hughes P, et al. Bimatoprost sustained-release intracameral implant reduces episcleral venous pressure in dogs. *Vet Ophthalmol*. 2018;1–6.
61. Williams S, Das S, J H. Fabrication of shape and size specific nanoparticles for ocular drug delivery. 2015.

8. ŽIVOTOPIS

Ovaj rad napisala je Klara Živković, rođena 10.12.1996. u Zagrebu. Prvi razred osnovne škole završila je u Austriji, u Beču. Ostatak dosadašnjeg školovanja završila je u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Izidora Kršnjavoga te 2. Gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu upisala je 2015. godine. Osim na medicinskom fakultetu, studira i na Ekonomskom fakultetu U Zagrebu, na smjeru Poslovna ekonomija (od 2018.godine). Govori engleski, njemački, francuski i talijanski jezik. Od 2019. godine u vodstvu je sekcije za Otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata.