

# Glaukom: farmakoterapija i uloga ljekarnika

---

Duspara, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:391148>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Andrea Duspara**

**Glaukom:  
farmakoterapija i uloga ljekarnika**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky, na pruženoj mogućnosti izrade diplomskog rada te na stručnom vodstvu i savjetima. Hvala profesorima, docentima i svima koji su sudjelovali u mojem obrazovanju, na pruženom znanju i poticaju za daljnjim učenjem i usavršavanjem.*

*Zahvaljujem se svojim roditeljima, sestri, baki, djedu i dečku na njihovom bezuvjetnom osloncu, potpori i razumijevanju. Uz Vas je sve bilo lakše.*

*Zahvaljujem prijateljima i kolegama na zajedničkom svladavanju studijskih obaveza te lijepom i nezaboravnom druženju zbog čega su moji studentski dani provedeni sretno i bezbrižno. Vjerujem da sam stekla prijatelje za cijeli život.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. DEFINICIJA I PATOFIZIOLOGIJA.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	3
1.3. ČIMBENICI RIZIKA.....	4
1.4. PODJELA.....	7
1.4.1. Glaukom otvorenog kuta (OAG).....	8
1.4.2. Glaukom zatvorenog kuta (ACG) .....	9
1.5. KLINIČKA SLIKA .....	10
1.6. KLINIČKI PREGLED I DIJAGNOSTIKA .....	12
2.OBRAZLOŽENJE TEME .....	15
3.MATERIJALI I METODE .....	17
4. REZULTATI.....	19
4.2. FARMAKOTERAPIJA .....	22
4.2.1. ANALOZI PROSTAGLANDINA.....	24
4.2.2. ANTAGONISTI $\beta$ -ADRENERGIČKIH RECEPTORA, $\beta$ -BLOKATORI.....	27
4.2.3. INHIBITORI KARBOANHIDRAZE.....	30
4.2.4. SIMPATOMIMETICI: $\alpha_2$ selektivni adrenergički agonisti .....	33
4.2.5. SIMPATOMIMETICI: NESELEKTIVNI ADRENERGIČKI AGONISTI .....	34
4.2.6. PARASIMPATOMIMETICI, KOLINERGIČKI AGONISTI .....	35
4.2.7. OSMOTSKI LIJEKOVI.....	37
4.3. KOMBINIRANA TERAPIJA.....	38
5.RASPRAVA.....	41
5.1. KVALITETA ŽIVOTA .....	42
5.1.1. The Glaucoma Quality of Life (GQL-15).....	43
5.1.2. Živjeti s glaukomom.....	44
5.1.3. Trudnoća i dojenje.....	46

5.2. SIGURNIJA PRIMJENA LIJEKOVA .....	48
5.2.1. Topikalna primjena oftalmičkih lijekova .....	49
5.2.2. Nuspojave.....	51
5.3. ADHERENCIJA PACIJENATA .....	56
5.4. POTROŠNJA LIJEKOVA U RH .....	59
6. ZAKLJUČAK .....	61
7. LITERATURA.....	64
8. SAŽETAK.....	68

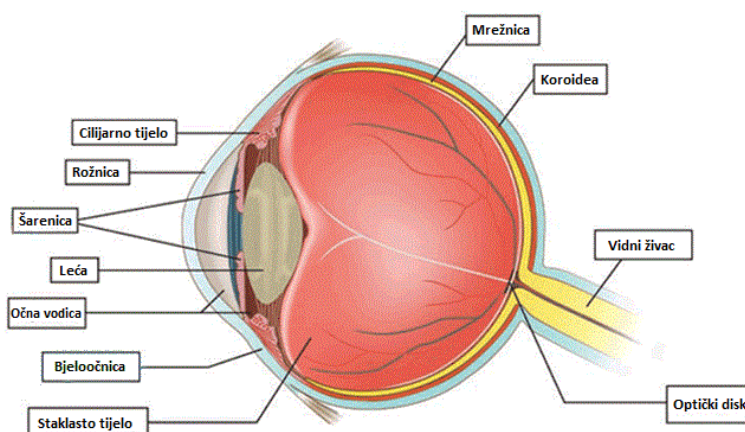
# **1. UVOD**

## 1.1. DEFINICIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Glaukom je kronična progresivna optička neuropatija karakterizirana promjenama na vidnom živcu i progresivnim gubitkom vida što ga čini vodećim uzrokom ireverzibilne sljepoće u svijetu (Weinreb i sur., 2014). Termin „glaukom“ potiče od stare grčke riječi glaukos - u prijevodu „sivo-plav“, zelena mrena; a predstavlja skupinu bolesti koja je često (no, ne i uvijek) povezana s povišenim intraokularnim tlakom (IOT) (Flammer, 2003). Prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) glaukom je pod šifrom H40 (H – bolesti oka i adneksa, 40 – glaukom) ([www.hzzo.hr](http://www.hzzo.hr)).

Sama visina IOT određena je ravnotežom između proizvodnje i otjecanja očne vodice. Očna vodica se stvara u cilijarnom tijelu gdje arteriole resica cilijarnog tijela aktivno luče ione i hranjive tvari u stražnju očnu sobicu, a posljedično nastao osmotski tlak navlači molekule vode čime nastaje glavina očne vodice. Jedan manji dio očne vodice stvara se ultrafiltracijom međustanične tekućine nastale gradijentom tlaka između arteriola cilijarnog tijela i stražnje očne sobice (Cerovski i sur., 2015). Očna vodica otječe dvama putovima gdje oko 80% otječe kroz trabekularnu mrežu u Schlemmov kanal, a preostalih 20% uveoskleralnim putem kroz cilijarno tijelo u suprakoroidalni prostor odakle se drenira u cilijarno tijelo, koroideju i skleru preko venske cirkulacije.

Slijedi da povišeni IOT nastaje kao posljedica ili prevelike proizvodnje ili smanjenog otjecanja očne vodice (Andrew i Titcomb, 2004).



Slika 1. Anatomija oka (preuzeto i prilagođeno prema [www.glaucoma.org](http://www.glaucoma.org))

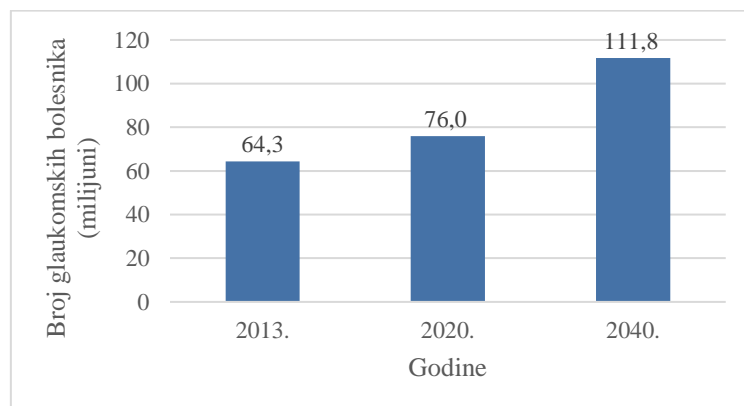
U patofiziološkoj podlozi glaukoma prisutna je karakteristična progresivna strukturna promjena vidnog živca (n.opticus) koja rezultira propadanjem vidnog polja i gubitkom vidne funkcije. Sam patogenetski mehanizam koji dovodi do povišenja IOT i povišenja otpora

otjecanju očne vodice u trabekulumu je još uvijek nepoznat. Povišeni IOT vjerojatno mehanički utječe na aksoplazmatski transport u glavi vidnog živca čime onemogućuje povratak trofičkih faktora prema ganglijskim stanicama mrežnice i uzrokuje njihovu apoptozu ili pak djeluje na krvnu opskrbu glave optikusa (Cerovski i sur., 2015).

Glaukomsko oštećenje označava gubitak retinalnih ganglijskih stanica i njihovih aksona, što rezultira prekidom prijenosa informacija od retine prema centru vida u velikom mozgu. Najizraženije je na području papile nervi optici (glava optikusa), mjestu gdje se svi aksoni ganglijskih stanica retine udružuju kako bi formirali vidni živac (Quingley i Broman, 2006). Bitno je napomenuti da su dosad opisane mnoge patološke promjene koje mogu utjecati na otjecanje očne vodice (razvojne anomalije, infekcije, upale, neoplazme, traume, ishemije...), no nije nađeno nijedno stanje koje bi se povezalno s njenom povećanom proizvodnjom (Cerovski i sur., 2015).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

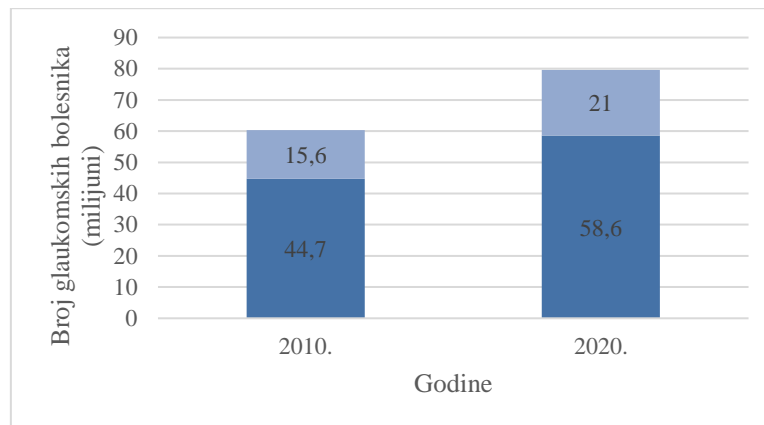
Glaukom je, iza katarakte, drugi uzrok sljepoće u svijetu, a uz senilnu makularnu degeneraciju i dijabetičku retinopatiju, prvi uzrok ireverzibilne sljepoće (Quingley i Broman, 2006). U istraživanju koje su 2006.godine objavili Quingley i Broman predviđen je broj oboljelih od 60,5 milijuna u 2010. godini i 79,6 milijuna u 2020.godini što je Tham sa suradnicima u metaanalizi 2014. godine i potvrdio. Naime, provedena metaanaliza pokazuje da je 2013. godine broj ljudi oboljelih od glaukoma u svijetu iznosio 64,3 milijuna, a uključivala je bolesnike od 40 do 80 godina starosti. Od toga, najveći udio, čak 60% otpada na Azijate, a manji udio od 13% na oboljele Afroamerikance. U toj je studiji procijenjeno da će broj oboljelih sa 64,3 milijuna 2013. godine narasti na 76 milijuna do 2020., a da će se do 2040. broj oboljelih popeti i do 111,8 milijuna (Slika 2).



Slika 2. Procijenjeni broj bolesnika s glaukomom za 2013., 2020. i 2040. godinu (prema podacima iz Tham i sur., 2014.)



Uz navedene brojke, Quingley i Broman istaknuli su i razliku u broju pacijenata s dijagnosticiranim glaukomom otvorenog (eng., open angle glaucoma, OAG) i zatvorenog (eng., angle closure glaucoma, ACG) kuta. Procijenili su da je 2010. broj OAG bolesnika iznosio 44,7 milijuna te da će u 2020. doseći broj od čak 58,6 milijuna i time potvrdili da je OAG najčešći oblik glaukoma u svijetu. S druge strane, ACG predstavlja rjeđi oblik glaukoma s udjelom od 26% u ukupnoj brojki glaukopskih bolesnika 2010. s pretpostavkom da će taj broj narasti do 2020. na 21 milijun (Slika 3).



Slika 3. Procijenjeni broj bolesnika s glaukomom za 2010. i 2020.godinu (prema podacima iz Quingley i Broman, 2006.)

U istraživanju je predviđeno da će 2020. broj slijepih zbog ACG-a doseći 5,3 milijuna, dok je 2010. bilo 3,9 milijuna, čime se pokazalo da je klinički tijek bolesnika s ACG (lošiji nego sa OCG i da su šanse da će uslijed bolesti oslijepiti 1,7 puta veće nego kod bolesnika sa OCG (Quingley i Broman, 2006).

Izuzetno zabrinjavajući je podatak da čak 50 % pacijenata koji boluju od glaukoma u razvijenim zemljama nije svjesno svoje bolesti, a taj se postotak u nerazvijenim zemljama penje i do 90 % (Tham i sur., 2014).

### 1.3. ČIMBENICI RIZIKA

Epidemiološka istraživanja, poput poznate Baltimorske studije, otkrivaju da 50-75% bolesnika s glaukomom ima povišenu vrijednost IOT, dok 25-50% ima normalne vrijednosti tlaka, što potvrđuje činjenicu da IOT nije jedini rizični čimbenik za razvoj glaukoma, ili da su neki bolesnici jednostavno osjetljiviji na niže vrijednosti IOT (Tielsch i sur., 1991).

Na temelju brojnih istraživanja Europsko društvo za glaukom (EGS) u svojim smjernicama među rizične faktore, osim intraokularnog tlaka, navodi i demografske faktore (dob, spol, etničko podrijetlo), obiteljsku anamnezu, miopiju i očni perfuzijski tlak. Literaturni podatci za potencijalno rizične faktore navode i migrenu, cerebrovaskularne bolesti, hipertenziju i hipotenziju, vazospazam, Raynaudov sindrom, opstruktivnu apneju pri spavanju; međutim dosadašnje studije nisu još u potpunosti potvrdile njihov značaj (European Glaucoma Society, 2017a).

### **Intraokularni tlak (IOT)**

Prijašnja definicija glaukoma kao bolesti povišenog očnog tlaka je napuštena i danas se smatra da je povišeni IOT glavni čimbenik rizika za razvoj glaukoma. Da je tome tako, potvrđuju dokazi koji proizlaze iz velikih randomiziranih istraživanja:

1. prevalencija glaukoma otvorenog kuta raste s povišenjem IOT;
2. kod glaukopskih bolesnika, oko s višom vrijednosti IOT brže gubi vidno polje;
3. farmakoterapijsko snižavanje vrijednosti IOT usporit će napredovanje bolesti (Cerovski i sur., 2015).

Primjerice, procjenjuje se da je rizik razvoja glaukoma u bolesnika s vrijednostima IOT-a od 26 mmHg ili više 12 puta veći nego u osoba s vrijednostima IOT-a u granicama normale (European Glaucoma Society, 2017a).

Općenito, vrijednost očnog tlaka distribuirana je prema Gaussovoj krivulji s pomakom u desno, s normalnim rasponom od 11 do 21 mmHg i srednjom vrijednošću od oko 16 mmHg, te se sve iznad 21 mmHg smatra povišenim. Također je bitno kontrolirati i dnevne varijacije tlaka, a one kod zdravih pojedinaca iznose oko 4 mmHg, dok su kod glaukopskih bolesnika često više (Cerovski i sur., 2015).

### **Demografija (spol, dob i etničko podrijetlo)**

Statistički podatci pokazuju 3-4 puta češće dijagnosticiran glaukom u žena nego u muškaraca, u omjeru 2:1 za razvoj normotenzivnog, a 4:1 kroničnog glaukoma zatvorenog kuta (Pelčić i sur., 2011). Točnije, udio žena s OAG 2010. godine bio je 55%, 70% s ACG, odnosno 59% žena ima bilo koju od vrsta glaukoma (Quingley i Broman, 2006).

Prema rezultatima *Collaborative glaucoma study*, oštećenje vidnog polja je 7 puta učestalije u starijih od 60 godina (Pelčić i sur.,2011), te se broj novo dijagnosticiranih bolesnika povećava s godinama života (Mandić i sur., 2014). Prema rezultatima randomiziranih kontrolnih studija OHTS (*The Ocular Hypertension Treatment Study*) i EGPS (*The European Glaucoma Prevention Study*) Europsko društvo za glaukom navodi da se rizik za progresiju glaukoma povećava za 26 % sa svakim novim desetljećem života (European Glaucoma Society, 2017a).

Govorimo li o rasi zabilježena je prevalencija glaukoma u osoba crnačke populacije (Pelčić i sur., 2011). Istraživanja pokazuju češću pojavu OAG-a među stanovništvom Afrike i Europe, dok se kod stanovnika s područja Azije češće javlja ACG. U pojedinim zemljama glaukom poprima i epidemijske proporcije, kao što je primarni glaukom zatvorenog kuta u Kini (Quingley i Broman, 2006).

### **Snižena vrijednost očnog perfuzijskog tlaka**

Perfuzijski tlak označava razliku srednjeg sistemskog tlaka i očnog tlaka, a njegova snižena vrijednost je u uskoj vezi s liječenjem sistemske hipertenzije. Naime, u sistemske hiper/hipotenziji dolazi i do smanjenog ili promjenjivog perfuzijskog tlaka optičkog živca što dovodi do oštećenja optikusa. Kod pacijenata s glaukomom niskog ili normalnog očnog tlaka nužno je uzeti u obzir nemogućnost prilagodbe krvnih žila optičkog živca na smanjenu perfuziju (Cerovski i sur., 2015).

Rotterdamova studija pokazuje da pacijenti s očnim perfuzijskim tlakom nižim od 50 mmHg imaju 4 puta veći rizik za nastanak OAG u odnosu na pacijente s perfuzijskim tlakom od 80 mmHg (Hulsman i sur., 2007).

### **Miopija**

Miopija ili kratkovidnost se dugo vremena povezivala s rizikom za razvoj glaukoma otvorenog kuta, i to dioptrija >4,0 s dvostrukim rizikom u odnosu na populaciju koja nije kratkovidna (Mandić i sur.,2014), no u literaturi iz 2015. godine se navodi da je taj rizik doveden u pitanje (Cerovski i sur.,2015).

### **Obiteljska anamneza**

Genetika kao čimbenik rizika podrazumijeva češće pojavljivanje glaukoma kod osoba čiji srodnici prve linije boluju od istog (Pelčić i sur.,2011). U Baltimorskoj studiji zabilježeno je da se rizik za nastanak glaukoma otvorenog kuta udvostručuje ukoliko srodnici u prvoj liniji

imaju dijagnosticiran glaukom, utrostručuje ukoliko su to brat ili sestra, a čak se povećava za pet puta ukoliko je zabilježen glaukom kod dvoje ili više braće ili sestara (Tielsch i sur., 1994). Sve navedeno nam ukazuje da dobro uzeta obiteljska anamneza može pomoći kod rane dijagnoze glaukoma.

Dosad je otkriveno samo 6 lokusa za glaukom na različitim kromosomima, od čega su samo 2 identificirana kao mutirani geni čime se objašnjava genetska podloga u svega 2-4% bolesnika (Cerovski i sur.,2015).

### **Šećerna bolest**

Šećerna bolest, točnije mikroangiopatija razvijena kao komplikacija u dijabetičara, predstavlja dvostruki rizik za pojavu glaukoma u usporedbi s populacijom bez šećerne bolesti (Pelčić i sur.,2011; Mandić i sur.,2014).

### **Dilatacija zjenice**

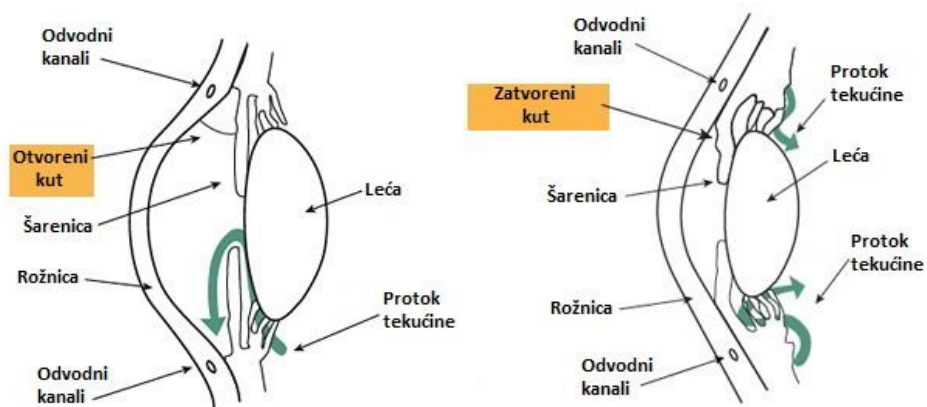
Dilatacija zjenice je važan fiziološki predisponirajući faktor za ACG. Naime, pretpostavka je da kontrakcija mišića dilatatora uzrokuje stražnji pomak koji povećava apoziciju između šarenice i naprijed pomaknute leće čime povećava stupanj fiziološkog pupilarnog bloka. Dilatacija zjenice čini šarenicu labavijom što omogućuje porast tlaka u stražnjoj sobici gurajući šarenicu naprijed čime se kut zatvara, smanji se otjecanje vodice i IOT još raste (Andrew i Titcomb, 2004). Dilatacija zjenice može biti izazvana boravkom i čitanjem u slabo osvijetljenim prostorijama ili farmakološki inducirana lokalnom primjenom kapi za izazivanje midrijaze (Cerovski i sur., 2015).

Iz navedenog je vidljivo da je farmakoterapijom zapravo jedino moguće djelovati na povišeni IOT kako bi se odgodilona predovanje simptoma i osigurala veća kvaliteta života pacijenata.

## **1.4. PODJELA**

Mehanički princip, utemeljen na gonioskopskom nalazu, uobičajen je u podjeli glaukoma te se razlikuje glaukom otvorenog (OAC) i zatvorenog kuta (ACG). Ostale podjele su prema vremenu pojavljivanja (dječji: kongenitalni, infantilni, juvenilni i glaukom odrasle dobi), prema visini IOT (niski, normalni, visoki), prema stadiju bolesti (početni, razvijeni, uznapredovali, terminalni) i prema tome radi li se o primarnoj bolesti oka ili komplikaciji druge očne bolesti (primarni, sekundarni) (Cerovski i sur., 2015).

Za samu farmakoterapiju, pristup bolesniku i prognozu bolesti najbitnije je uočiti i shvatiti razlike otvorenog i zatvorenog tipa, o čemu će biti više riječi u nastavku.



Slika 4. Glaukom otvorenog (OAG) i zatvorenog (ACG) kuta (preuzeto i prilagođeno prema [www.glaucoma.org](http://www.glaucoma.org) )

#### 1.4.1. Glaukom otvorenog kuta (OAG)

Što je vidljivo iz samog naziva, glavno obilježje svih glaukoma otvorenog kuta je otvoreni iridokorealni kut s gonioskopskim vidljivim strukturama kuta, no zbog prisutnog otpora otjecanju očne vodice na razini trabekularnog sustava i Schlemmova kanala dolazi do porasta IOT (Mandić i sur.,2014). Smatra se da je tome tako radi gusto postavljene trabekularne mreže ili zadebljalog endotela unutar stijeke Schlemmova kanala (Andrew i Titcomb, 2004).

Kod OAG stupanj otvorenosti kuta iznosi 3 do 4, gdje 3 predstavlja srednje otvoren kut dok je stupanj 4 široko otvoren kut (Slika 5). Navedeni podatci se odnose na općenito prihvaćen Schafferov sustav koji definira otvorenost kuta kao geometrijski kut između stražnje plohe rožnice i prednje plohe šarenice (Cerovski i sur., 2015).

Primarni glaukom otvorenog kuta karakterizira IOT viši od 21 mmHg, otvoreni kut, glaumatozna ekskavacija glave vidnog živca i gubitak vidnog polja (Andrew i Titcomb, 2004). Povišeni očni tlak igra ključnu ulogu u patogenezi ove vrste glaukoma, međutim intraokularni tlak u normalnom ili sniženom rasponu ne isključuje dijagnozu glaukoma. Tada govorimo o normotenzivnom ili hipotenzivnom glaukomu. OAG je najčešći oblik glaukoma koji počinje neprimjetno, asimptomatskog je i kroničnog tijeka, zbog čega ni ne čudi da se najčešće otkrije tek prilikom rutinskih oftalmoloških pregleda (Mandić i sur., 2014).

#### **1.4.2. Glaukom zatvorenog kuta (ACG)**

Najdestruktivniji oblik glaukoma, glaukom zatvorenog kuta (ACG), definira se postojanjem iridotrabekularnog kontakta vidljivog gonioskopskim pregledom (pregled prednje očne sobice) (Mandić i sur., 2014).

Pojednostavljeno rečeno, dolazi do zatvaranja kuta prednje očne sobice korištenom šarenice (Andrew i Titcomb, 2004). Najčešći mehanizam zatvaranja kuta je relativni pupilarni blok koji dovodi do povećanja količine očne vodice u stražnjoj očnoj sobici što izvodi pritisak na periferiju šarenice i gura ju prema trabekularnom sustavu. Uslijed naslanjanja šarenice na trabekularni sustav dolazi do mehaničke prepreke otjecanju očne vodice, progresivne trabekularne disfunkcije, stvaranja priraslica i posljedičnog povišenja IOT (Cerovski i sur., 2015).

Sve opisano se uglavnom događa u predisponiranim očima, a razlikujemo anatomske i fiziološke predisponirajuće faktore. Anatomske faktore podrazumijeva da pupilarni blok tipično nastaje u hiperopnim očnim jabučicama koje imaju manju aksijalnu dužinu, pliću prednju očnu sobicu, deblju i prema naprijed položenu leću i manji promjer zakrivljenosti rožnice. Najčešće je uzrok uskog prednjeg segmenta oka i povećanog volumena leće dob pacijenta. Iako fiziološki predisponirajući faktori nisu potpuno jasni, poznato je da ACG može biti izazvan i širenjem zjenice ili kada mišić konstriktor i dilatator zjenice djeluju fiziološki zajedno (npr. pri čitanju uz slabo osvjetljenje i farmakološki pri izazivanju midrijaze radi oftalmološkog pregleda) (Cerovski i sur., 2015; Andrew i Titcomb, 2004).

Nužno je istaknuti da se ACG klinički pojavljuje u akutnom obliku gdje je zatvaranje kuta prislanjanjem šarenice uz rožnicu moguće i samo privremeno, te u kroničnom obliku gdje je zatvaranje kuta trajno zbog perifernih prednjih priraslica (Cerovski i sur., 2015).

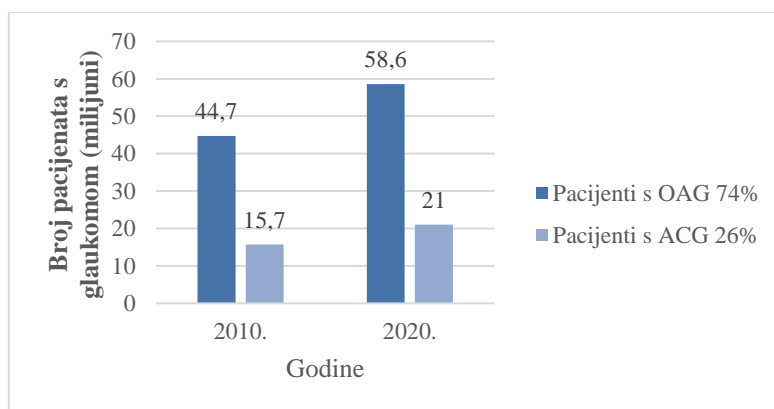
Bolesnici s ACG, kao i svi potencijalni bolesnici po Shafferovom sustavu imaju uski kut, tj. stupanj otvorenosti 1 i 2, dok pacijenti s neposredno nastalim akutnim glaukomom zatvorenog kuta imaju apsolutno zatvoren kut (Slika 5), odnosno stupanj otvorenosti 0 i nemogućnost otjecanja očne vodice, što dovodi do naglog i ekscesivnog povećanja IOT s vrijednostima od 50 do 80 mmHg. Tada je karakteristična i smanjena vidna širina, edem rožnice, plitka prednja sobica, srednje široka zjenica bez reakcija, a mogu se javiti bradikardija i aritmija (Cerovski i sur., 2015).

U prilog destruktivnosti ovog glaukoma govore i podatci da nakon akutnog napada čak 18% pacijenata postane slijepo, a kod 48% nastane ozbiljno glaukomsko oštećenje (Mandić i sur., 2014).



Slika 5. Prikaz iridokornealnog kuta glaukoma zatvorenog (ACG) (lijevo) i otvorenog (OAG) (desno) kuta (Behetić i Duh, 2013.)

Brojna epidemiološka istraživanja ukazuju na razliku prevalencije glaukoma otvorenog kuta i glaukoma zatvorenog kuta među populacijom (Slika 6).



Slika 6. Prevalencija glaukoma otvorenog (OAG) i zatvorenog kuta (ACG) (prema podacima iz Quingley i Broman,2006.)

## 1.5. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika bolesnika (Tablica 1) s glaukomom može varirati od bezbolnog oka bolesnika s primarnim glaukomom otvorenog kuta (OAG) koji i ne zna da je bolestan, do bolnog, crvenog oka smanjene vidne širine u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta (ACG). (Cerovski i sur., 2015).

Kako su najčešći simptomi OAG glavobolja i zamućen vid koji nisu dovoljno specifični, smatra se da su početak i progresija bolesti asimptomatski i kronični zbog čega pacijenti postanu svjesni uznapređovalosti tek kad nastupi znatno oštećenje vidnog polja u već poodmaklom stadiju bolesti (Mandić i sur., 2014). Kod oboljelih od OAG su često prisutne veće dnevne fluktuacije IOT-a nego kod zdravih, zbog čega jedan rezultat mjerenja IOT-a iznad 21 mmHg ne isključuje dijagnozu, te može biti nužno mjeriti IOT u različitim razdobljima dana i u različitim periodima (Andrew i Titcomb, 2004).

Budući da akutni ACG nastaje uslijed naglog zatvaranje kuta karakterizira ga značajan porast IOT, koji je između 50 i 80 mmHg. Prisutni su simptomi poput zamagljenog vida, haloi (obojeni krugovi) oko izvora svjetlosti, snažna bol očne jabučice, glavobolja na strani zahvaćenog oka, mučnina i povraćanje, te je to hitno stanje koje je nužno što prije prekinuti da ne bi došlo do trajnog gubitka vidne oštine uslijed razvoja atrofije vidnog živca (Cerovski i sur.,2015) .

Važno je istaknuti da najčešće kod OAG budu zahvaćena oba oka, tj. bilateralan je. ali nije rijetko da je na početku zahvaćeno samo jedno oko, dok je stanje kod ACG češće unilateralno (Andrew i Titcomb, 2004).

Prema provedenom istraživanju 1996.godine, samo polovina bolesnika koji imaju glaukom je zapravo svjesna svoje bolesti (Quingley, 1996). U prilog svemu navedenome ide i istraživanje koje je 2002. godine Green proveo sa svojim suradnicima u razgovoru s 28 ispitanika. Naime, svi pacijenti su izjavili da su bili iznenađeni svojom dijagnozom jer nisu osjetili veće smetnje, iako su se retrospektivno prisjetili mogućih ranijih znakova glaukoma, a koje su tada pripisivali svojoj starosti, alergiji ili umoru. Često su imali zamagljen vid, smetnje prilikom fokusiranja, haloe oko izvora svjetlosti, sporiju prilagodbu očiju na mrak, nemogućnost pronalaska odgovarajućih naočala. Kao simptome prisutnosti i progresije bolesti navode i osjećaj težine u očima, smanjenu sposobnost razlikovanja detalja, npr. teže uočavanje ruba stepenica te gubitak perifernog vida što im utječe na kvalitetu svakodnevnog života radi smanjene sposobnosti vožnje i otežanog čitanja, sudaranje u druge ljudi ili predmete (Green i sur., 2002).



Tablica 1. Klinička slika (prilagođeno prema Clinical Features in Glaucoma, <https://www.uspharmacist.com/article/current-considerations-in-the-treatment-of-glaucoma> )

SIMPTOMI	OPIS
↑ IOT	može i ne mora biti normalni IOT: 15-21 mmHg OAG>2mmHg, varira tijekom dana ACG 50-80mmHg
haloi, zamagljen vid	češći kod ACG kod smanjenog otjecanja očne vodice se smanjuje vidna oštrina te se mogu vidjeti haloi oko izvora svjetlosti
bol, neugodan osjećaj	rijetko kod OAG karakteristična za akutni ACG uslijed naglog porasta IOT-a također mogući: mučnina, povraćanje, glavobolja
„tunelski“ vid	povišeni IOT uzrokuje oštećenje očnog živca što dovodi do gubitka perifernog vida centralni vid je pošteđen, no s vremenom se pogoršava

## 1.6. KLINIČKI PREGLED I DIJAGNOSTIKA

Često kada se pacijenti upućuju na pregled zbog sumnje na glaukom već imaju ozbiljnije, nepovratno oštećenje vida. Zbog toga je bitno naglasiti da su rano otkrivanje i pravilno liječenje glaukoma najvažniji za sprječavanje daljnje progresije bolesti koja bi mogla rezultirati sljepoćom. Potpuni pregled pacijenta kojemu se sumnja na ili kojemu je već dijagnosticiran glaukom se u pravilu sastoji od uzimanja anamneze, pregleda na procijepnoj svjetiljci, tonometrije, gonioskopije, pregleda papile vidnog živca i funkcionalnih pretraga - vidnog polja, pahimetrije i kvantitativnih strukturnih pretraga glave optičkog živca i sloja živčanih vlakana mrežnice (Cerovski i sur., 2015).

### Pregled na procijepnoj svjetiljci

Na procijepnoj svjetiljci se vrši pretraga prednjeg očnog segmenta na način da se usmjerava snop svjetla na temporalnu stranu oka okomito na limbus te ocjenjuje sjena proizvedena nazalnim dijelom šarenice. Ovakav pregled omogućuje procjenu dubine prednje očne sobice. Ako se radi o plićoj očnoj sobici sumnja se na glaukom uskog kuta, OAG (Cerovski i sur., 2015).

### Tonometrija

Mjerenje očnog tlaka ili tonometrija je metoda određivanja vrijednosti očnog tlaka čiji je normalni raspon od 11 do 21 mmHg. Temeljni princip mjerenja je sljedeći: sila primijenjena izvana kojom aplaniramo određenu površinu očne jabučice direktno je proporcionalna visini očnog tlaka. Danas su u upotrebi indentacijska tonometrija, nekontaktna tonometrija i kao zlatni standard Goldmannova aplanacijska tonometrija gdje se vrijednost očnog tlaka očitava

prema sili dovoljnoj da izravna 3.06 mm<sup>2</sup> centralne rožnice. Nužno je provesti korekciju očitanih vrijednosti tlaka pomoću posebnih tablica ovisno o debljini rožnice pacijenta. Većina populacije ima rožnicu debljine u rasponu 510-570 mikrometara, a sama debljina se određuje **pahimetrijom** (Cerovski i sur., 2015).

Također je opaženo da i dnevne varijacije IOT-a mogu biti izraženije u glaukomskih bolesnika nego u zdravih pojedinaca, pa je kod nekih bolesnika korisno mjerenje IOT-a u različito vrijeme tijekom dana. Tada se tonometrija ponavlja 3 puta dnevno tijekom 3 dana čime se dobije prikaz dnevne krivulje tlaka na kojoj je jasno naznačena dob dana kada pacijentu tlak raste, kolike su mu fluktuacije tlaka tijekom 24h i koliki je njegov maksimum. Ukoliko postoje veće oscilacije tlaka i maksimum veći od 21mmHg najvjerojatnije se radi o glaukomu (Čupak,1985).

## Gonioskopija

Gonioskopija je pregled prednje očne sobice s naglaskom na izgled i stupanj otvorenosti kuta koji čine rožnica i šarenica. Najvažniji dio pregleda predstavlja određivanje stupnja otvorenosti kuta prednje sobice prema opće prihvaćenom Schafferovom sustavu gdje se otvorenost kuta određuje geometrijskim kutem između stražnje plohe rožnice i prednje plohe šarenice (Tablica 2) (Cerovski i sur., 2015).

Tablica 2. Stupnjevanje otvorenosti iridokornealnog kuta – Schafferov sustav (prema podacima iz Cerovski i sur.,2015.)

		geometrijski kut	stupanj otvorenosti
<b>AKUTNI ACG</b>	zatvoren kut	0°	0
<b>ACG, potencijalni bolesnici</b>	uski kut	0-10°	1
		10-20°	2
<b>OAG</b>	srednje otvoren kut	30°	3
	široko otvoren kut	40°	4

Gonioskopskim pregledom i izgledom kuta prednje očne sobice određujemo o kojem se tipu glaukoma radi, što je izuzetno važno u odabiru daljnjeg liječenja i same prognoze bolesti.

## Oftalmoskopija

Oftalmoskopija predstavlja pregled papile vidnog živca (PNO), a čiji je glavni cilj utvrditi radi li se o normalnom ili patološkom izgledu živca i ima li razlike u odnosu na prethodne

nalaze (Cerovski i sur., 2015). Kod oftalmoskopskog nalaza zdravog pojedinca PNO je ružičasta i ima blijedo udubljenje u sredini koje se naziva ekskavacija (eng. cup), a predstavlja atrofično područje ispunjeno potpornim tkivom. Normalno je omjer između promjera ekskavacije i promjera optičkog diska (C/D, cup/disc)  $< 0,6$ . Međutim, kako živčana vlakna i potporno tkivo sve više propadaju progresijom glaukoma tako dolazi i do povećanja ekskavacije u vertikalnom smjeru i porasta C/D omjera (Cerovski i sur.,2015). Ukoliko je omjer promjera ekskavacije prema promjeru optičkog diska (C/D)  $> 0,6$  ili je razlika C/D omjera između desnog i lijevog oka veća od 0,2 sumnja se na glaukomsko oštećenje, dok u terminalnim stadijima omjer može biti  $>0,9$  ili čak 1,0 kada govorimo o glaukomoj atrofiji glave vidnog živca (Mandić i sur., 2014).

## **Perimetrija**

Perimetrija ili ispitivanje vidnog polja predstavlja funkcionalnu pretragu u glaukomskih bolesnika jer ima ključnu ulogu u postavljanju dijagnoze i praćenju napredovanja bolesti (Mandić i sur.,2014). Testiranjem vidnog polja se otkrivaju područja smanjene osjetljivosti mrežnice gdje je došlo do gubitka živčanih vlakana u odnosu na okolna područja.

Danas je u upotrebi automatizirana kompjuterizirana perimetrija kod koje je testna markica nepomična, promjenjive veličine i intenziteta svjetlosti. Dok je ispitanik ne primijeti postupno se povećava intenzitet njene svjetlosti čime se određuje prag osjetljivosti pojedinih točaka na mrežnici (Mandić i sur., 2014).

## **Optička koherentna tomografija (OCT)**

Optička koherentna tomografija (OCT) je relativno nova, neinvazivna i ne kontaktna dijagnostička metoda pogodna za dijagnostiku mrežnice, optičkog diska i strukture prednjeg segmenta očne jabučice. Svi dobiveni podaci se kompjuterski obrađuju i dobiva se slika presjeka dijelova očne jabučice. Izuzetno je bitna u dijagnostici glaukoma jer otkriva strukturne promjene optičkog diska i točno mjeri debljinu sloja živčanih niti čime možemo otkriti najraniji stadij glaukomske bolesti koji nije moguće utvrditi drugim metodama (Mandić i sur., 2014).

S obzirom da strukturna oštećenja sloja živčanih vlakana mrežnice prethode funkcionalnim oštećenjima (promjene u vidnom polju), veliki se napor ulaže upravo na razvoj pretraga kojima će se moći otkriti početna strukturna oštećenja i ranije dijagnosticirati glaukom. (Cerovski i sur.,2015).

## **2.OBRAZLOŽENJE TEME**

Glaukom, kao drugi najčešći uzrok sljepoće predstavlja značajan javnozdravstveni problem kako u svijetu tako i u Republici Hrvatskoj, stoga je cilj ovog rada ukazati na mogućnost prevencije i liječenja (odgađanja progresije bolesti) dostupnom farmakološkom terapijom..

Budući da je glaukom kronična bolest koja zahtjeva cjeloživotnu farmakoterapiju, cilj ovog rada je ukazati na važnost i mogućnosti ljekarnika kao najdostupnijeg člana zdravstvenog tima u edukaciji pacijenata s glaukomom, savjetovanja o pravilnoj instilaciji kapi, prevenciji mogućih nuspojava i uočavanju potencijalnih kontraindikacija lijekova. Veliki broj glaukomskih stanja je asimptomatska zbog čega je bitna uloga ljekarnika u poticanju adherencije prema terapiji jer se većina pacijenata, dok ne osjete teže smetnje, ne pridržava terapije. Takvo ponašanje dovodi do bržeg pogoršanja vida, otežavanja svakodnevnog funkcioniranja i u konačnici rezultira smanjenom kvalitetom života pacijenata (QoL).

## **3.MATERIJALI I METODE**

Tijekom izrade ovog diplomskog rada proučavana je i korištena znanstvena i stručna literatura iz područja farmacije i medicine, točnije farmakologije, kliničke farmacije i patofiziologije. Korišteni su sveučilišni udžbenici i druge relevantne stručne knjige te literatura s mrežne stranice Europskog društva za glaukom (EGS). Dio informacija je prikupljen pretraživanjem bibliografske baze PubMed te znanstveno-stručnog portala Medscape prema ključnim riječima: *glaucoma, pathophysiology, symptoms, diagnostics, therapy, guidelines*.

Korišteni su podatci o pripravcima registriranim u RH i potrošnja istih s mrežne stranice Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)), dok su podatci o lijekovima s Osnovne i Dopunske liste (s datumom stupanja na snagu 30.3.2019.) preuzeti s mrežne stranice Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje ([www.hzzo.hr](http://www.hzzo.hr)).

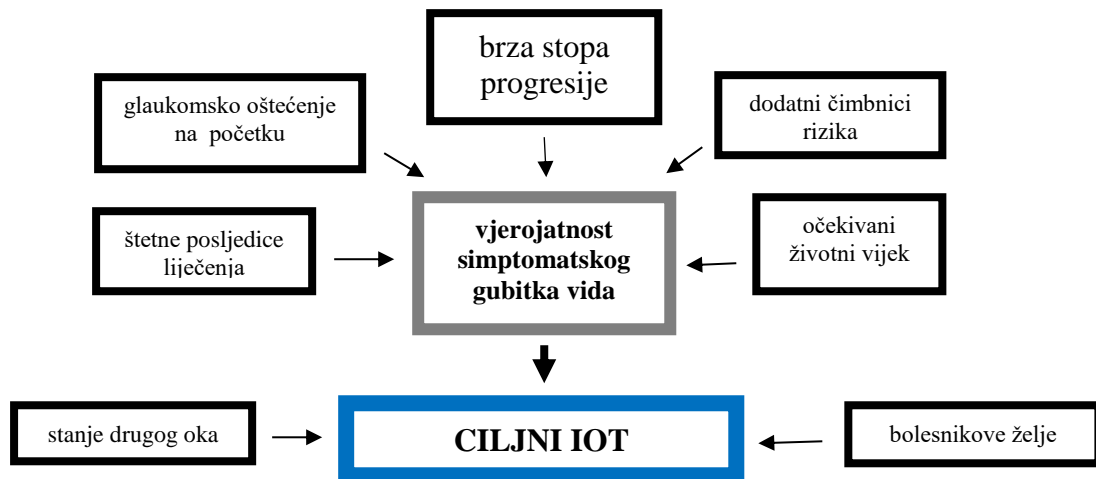
## **4. REZULTATI**



## 4.1. CILJ

Cilj liječenja primarnog glaukoma otvorenog kuta (OAG) je snižavanje povišenog IOT-a i na taj način indirektna prevencija daljnjeg oštećenja živčanih niti i razvoja ispada u vidnom polju jer je opaženo da se najveće usporavanje bolesti postiže održavanjem IOT-a na što nižim vrijednostima (Andrew i Titcomb, 2004). Prema preporukama Europskog društva za glaukom trebao bi se postići ciljni tlak koji se može opisati kao razina IOT od koje se očekuje da će zaustaviti daljnje oštećenje ili će makar usporiti napredovanje bolesti. Pri tome se ističe važnost snižavanja IOT-a na vrijednost barem 20 % nižu od one vrijednosti prije početka liječenja (European Glaucoma Society, 2017b).

Bitno je napomenuti da se vrijednost ciljnog tlaka određuje za svakog pacijenta individualno.



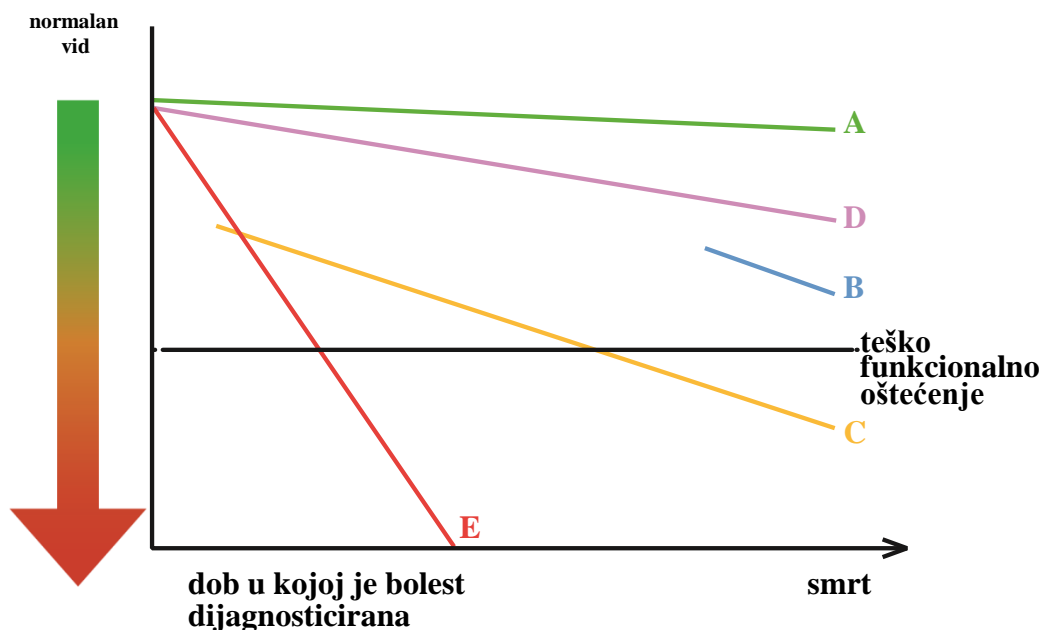
Slika 7. Čimbenici koje treba uzeti u obzir prilikom određivanja ciljnog IOT (prilagođeno prema European Glaucoma Society, 2017b).

Iz prikaza je vidljivo da su čimbenici koje treba uzeti u obzir prilikom određivanja ciljnog IOT-a (Slika 7):

- stadij bolesti: što je teže postojeće oštećenje, potreban je niži ciljni IOT;
- vrijednosti IOT-a prije terapije: što su vrijednosti IOT-a prije terapije bile niže, potrebna je i niža vrijednost ciljnog IOT-a;
- dob i očekivani životni vijek: u mlađih ljudi dulje je očekivano vrijeme života pa je potreban niži ciljni IOT, a starija životna dob rizik je za bržu progresiju glaukoma (Slika 8);
- stopa progresije tijekom perioda praćenja: što je brža stopa progresije, potreban je niži ciljni IOT;
- pojava drugih rizičnih čimbenika, npr. pseudoeksfolijativni sindrom;

- nuspojave i rizici terapije;
- bolesnikove želje.

Naime, mlađi bolesnici s visokim vrijednostima IOT-a i sa znatnim oštećenjem vidnog polja bi trebali imati niži ciljni tlak od starijih bolesnika s manjom vrijednosti tlaka i s manjim oštećenjem u vidnom polju (Mandić i sur.,2014).



Slika 8. Gubitak vida ovisno o dobi pacijenta. Linija A predstavlja učinak procesa starenja na vid. Stariji bolesnik kojem je bolest dijagnosticirana kasnije u životu, s umjerenim stupnjem progresije (B), ima manji rizik za razvoj teškog oštećenja vida u odnosu na mladu osobu s jednakim stupnjem oštećenja vidnog polja u trenutku dijagnosticiranja i jednakom stopom progresije (C). Veoma spora stopa progresije može se tolerirati bez mijenjanja terapije (D), dok su za slučajeve brze stope progresije (E) potrebne znatno niže ciljne vrijednosti tlaka (preuzeto i prilagođeno prema European Glaucoma Society, 2017b)

Već je spomenuto i naglašeno kolika je hitnost nužna u rješavanju akutnog glaukoma da se spriječi sljepoća, te je cilj farmakoterapije snižavanje IOT-a i pridružene upale kao priprema oka za kirurško liječenje. Katkada su potrebni čak i analgetici i antiemetici kako bi se bolesnikovo stanje koliko toliko učinilo podnošljivijim ovisno o težini simptoma, a uobičajeno je profilaktički tretirati mioticima i nezahvaćeno oko (Andrew i Titcomb, 2004).

Ključ učinkovitog liječenja podrazumijeva redovito i pažljivo praćenje bolesnika uključujući mjerenje IOT-a, ali i praćenje promjena vidnog polja i papile, tj. glave vidnog živca PNO koji su ujedno i jedini pokazatelji da je IOT u granicama normale. Naime, sama aktualna „normalna“ visina IOT-a nije strogo definirana te kod čak 50% bolesnika IOT nije povišen

(normotenzivni glaukom) pri čemu je procjena vidnog polja i stanja PNO od iznimne važnosti (Andrew i Titcomb, 2004).

Zaključno, primarni cilj suvremene antiglaukomske terapije je očuvanje funkcije vida i kvalitete života pacijenata (Pelčić i sur., 2011), a terapijski pristup je individualan (Čupak, 1985).

## **4.2. FARMAKOTERAPIJA**

U liječenju glaukoma u obzir dolazi snižavanje IOT-a, poboljšavanje prokrvljenosti optičkog živca i neuroprotekcija, a jedini način liječenja koji se dosada pokazao učinkovitim u očuvanju očne funkcije je snižavanje IOT-a i postizanje ciljnog IOT-a (Cerovski i sur., 2015).

U antiglaukomske terapiji pri izboru lijekova je potrebno razumjeti način djelovanja, kontraindikacije i moguće nuspojave liječenja.

Na početku liječnik propisuje monoterapiju i to lokalno u obliku kapi s najnižom početnom dozom u što rjeđem intervalu doziranja (Mandić i sur., 2014), a ako se ne postigne ciljane vrijednosti IOT-a ili pacijent primijeti nuspojave lijek se mijenja. Ukoliko se ispostavi da lijek iz monoterapije ne izaziva nuspojave, ali ne pokazuje dovoljno dobre rezultate dodaje mu se još jedan lijek iz skupine s kojim ima komplementarno djelovanje (Cerovski sur., 2015). Smjernice Europskog društva za glaukom preporučuju kombiniranje lijekova s drugačijim mehanizmima djelovanja, jednog koji utječe na stvaranje te drugog koji utječe na otjecanje očne vodice (Tablica 3). Iako kombiniranje lijekova različitih skupina dovodi do većeg sniženja IOT-a u odnosu na monoterapiju svakog od njih, bitno je uvidjeti da politerapija nameće nekoliko kliničkih izazova: veći broj lijekova može ugroziti bolesnikovo pridržavanje terapije, može dovesti do smanjenja učinkovitosti zbog ispiranja (*“wash out”*) jednog lijeka drugim lijekom te povećati izlaganje konzervansima. Kako bi se navedeni rizici sveli na minimum umjesto primjene dvaju odvojenih lijekova preporučuje se fiksna kombinacija, ukoliko je dostupna.

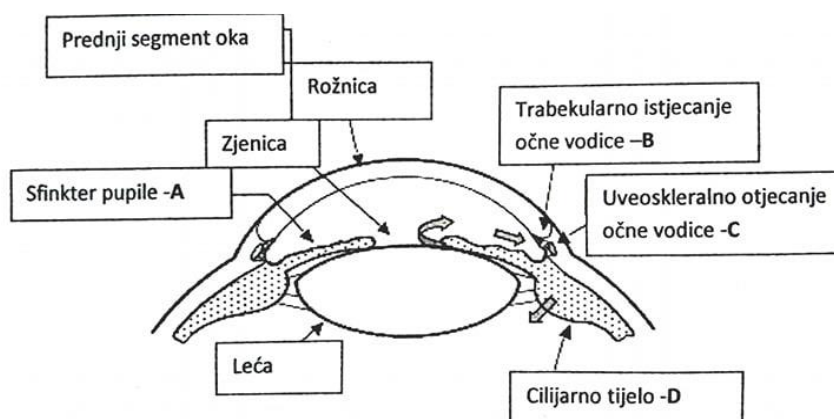
Ukoliko je slab terapijski odgovor na više različitih lijekova, treba posumnjati na nesuradljivost pacijenta (EGS smjernice, 2014).

Tablica 3. Kombinacije lijekova - dodatni učinak (prema European Glaucoma Society, 2017b)

PRVI LIJEK	DODATNI LIJEK				
	$\alpha_2$ agonist	$\beta$ blokator	inh.karboanhidraze	kolinergici	prostaglandini/prostamidi
$\alpha_2$ agonist		+	+	+	+
$\beta$ blokator	+		+	+	+
inh.karboanhidraze	+	+		+	+
kolinergici	+	+	+		+
prostaglandini/ prostamidi	+	+	+/-	+/-	

Snižavanje IOT-a se postiže na dva načina: smanjenjem produkcije očne vodice ili povećanim otjecanjem bilo trabekularno bilo uveoskleranim putem (Mandić i sur., 2014).

Najviše sniženje IOT postižu prostaglandini, potom neselektivni  $\beta$ -blokatori,  $\alpha$ -adrenergični agonisti, selektivni  $\beta$ -blokatori i, na kraju, topički inhibitori karboanhidraze. Učinak lijeka ovisi o početnim vrijednostima IOT-a pa se veće sniženje vrijednosti IOT-a vidi u onih pacijenata koji su imali viši početni IOT zbog čega je bitno uzeti u obzir početnu vrijednost IOT-a tijekom procjene djelotvornosti lijeka. Ukoliko se propisanom terapijom postigne ciljni IOT i bolesnik je dobro podnosi, nastavlja se s istom terapijom uz redovite kontrole (European Glaucoma Society, 2017b).



Slika 9. Mjesto djelovanja različitih skupina antiglaukomskih lijekova. A. miotici, B.adrenalin, C.prostaglandini, D. $\beta$  blokatori, inh.karboanhidraze (Pelčić i sur., 2011)

Svrha liječenja akutnog glaukoma zatvorenog kuta (ACG) kao hitnog oftalmološkog stanja je prekinuti pupilarni blok i sniziti očni tlak. Počinje se sistemskom primjenom blokatora karboanhidraze uz lokalnu primjenu blokatora produkcije očne vodice, miotika i protuupalnih lijekova. Ukoliko navedeno ne poluči željene rezultate, nastavlja se primjenom osmotičkih lijekova kao što su glicerol i manitol. Uslijed snižavanja tlaka dolazi do smanjenja edema rožnice čime je omogućena gonioskopija i laserska iridotomija zahvaćenog oka kako bi se prekinuo pupilarni blok i uspostavila komunikacija prednje i stražnje očne sobice uz konačnu normalizaciju IOT-a (Mandić i sur., 2014).

#### **4.2.1. ANALOZI PROSTAGLANDINA**

Lijekovi iz ove skupine u posljednje se vrijeme najčešće propisuju kao monoterapija glaukoma s jedinstvenim mehanizmom djelovanja koji rezultira povećanjem uveoskleralnog otjecanja očne vodice uz posljedično hipotenzivno djelovanje. Njihova primjena kao lijekova prve linije je opravdana njihovom djelotvornošću gdje je nekoliko kliničkih studija dokazalo njihovu superiornost u odnosu na druge antiglaukomske lijekove jer mogu sniziti IOT i do čak 50%, tj. 6-8 mmHg u prosjeku. Uz navedeno, dokazano je značajniji postotak pacijenata postigao i svoje ciljne vrijednosti tlaka. U prilog im ide i prikladan režim doziranja od jedanput dnevno, najčešće navečer, za razliku od inhibitora karboanhidraze i  $\beta$  blokatora koji se primjenjuju tri puta kao monoterapija, odnosno dva puta dnevno u kombiniranoj terapiji. S obzirom da ne uzrokuju kardiovaskularne ili respiratorne nuspojave, naglašava se i njihov sigurnosni profil. Iz navedenog se vidi da su iznimne djelotvornosti, prikladnog režima doziranja i dobrog sigurnosnog profila zbog čega samo vrlo mali broj pacijenata samovoljno prekida terapiju ovim lijekovima (Pelčić i sur., 2011). Od nuspojava moguće su povećana pigmentacija irisa i periorbitalne regije kod čak 30% pacijenata, osobito kod onih sa svjetlijom šarenicom ili šarenicom miješanih boja, što je vjerojatno posljedica povećanja sadržaja pigmenta u melanocitima, a takva je promjena ireverzibilna (Andrew i Titcomb, 2004). Općenito, korist primjene ovih lijekova uvelike nadilazi potencijalne rizike (Pelčić i sur., 2011).

##### **4.2.1.1. Latanoprost**

Latanoprost je visoko liposolubilni lijek analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , odnosno selektivni agonist prostanooidnih FP receptora. Smatra se da se veže za receptore cilijarnog tijela i aktivira metaloproteinaze koje remodeliraju izvanstanični matriks čineći ga propusnijim za očnu vodicu – IOT se snižava uslijed povećanja otjecanja vodice uveoskleralnim putem (Pelčić i sur., 2011).

Farmakodinamički podatci navode da sniženje IOT-a nastupa 3-4 h nakon primjene, a da se maksimalni učinak postiže nakon 8-12 h. Najdjelotvorniji režim doziranja je 1 kap tj. 1,5 $\mu$ g i to jednom dnevno jer očni tlak uspješno ostaje snižen tijekom 24 sata ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Rezultati više multicentričnih kliničkih studija pokazuju da je primjena 1 kapi latanoprost 0,005% uvečer učinkovitija od timolola 0,5% dva puta dnevno jer je prosječno smanjenje IOT-a latanoprostom nakon 6 mjeseci liječenja bilo  $6,7 \pm 3,4$  mmHg; a timolola  $4,9 \pm 2,9$  mmHg. U prilog njegovoj djelotvornosti dokaz su i činjenice da je 2002. godine bio najprodavaniji lijek iz skupine analoga prostaglandina, a da je od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) dobio odobrenje kao jedini analog prostaglandina u prvoj liniji terapije glaukoma (Pelčić i sur., 2011).

Zbog svog jedinstvenog mehanizma nije neobično da se primjenjuje i u kombinaciji s drugim lokalnim antiglaukopskim lijekovima s kojima ostvaruje aditivni učinak na smanjenje IOT-a kao što su timolol, acetazolamid, adrenalin i pilokarpin ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Prema podacima HALMED-a u RH je registrirana fiksna kombinacija samo s timololom (zaštićeni nazivi su npr. Lapovis plus, Xalacom, Timlatan).

Dobar sigurnosan profil proizlazi iz rijetkog pojavljivanja sistemskih nuspojava zbog brze eliminacije lijeka i njegovih metabolita urinom. No, kod 3-10% pacijenata nakon 3-5 mjeseci je zabilježena pojava pojačane pigmentacije šarenice uslijed prostaglandinom stimulirane povećane sinteze melanina. Osim navedenog, prijavljene su neke lokalne nuspojave poput povećane dužine, broja, boje i debljine trepavica. Tijekom prvih par dana primjene kapi može se javiti konjunktivalna hiperemija popraćena iritacijom oka, osjećajem peckanja, pijeska, svrbeža i bockanja, koja s vremenom nestane (nakon 2-4 tjedna) (Pelčić i sur., 2011; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

#### **4.2.1.2. Travoprost**

Travoprost je sintetički analog prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$ , koji je za razliku od drugih analoga sa samo djelomičnom agonističkom aktivnosti, visokoselektivan potpuni agonist s visokim afinitetom za FP receptor. Farmakodinamički podatci iz sažetka opisa svojstava lijeka navode da sniženje IOT nastupa 2 h nakon primjene, a da se maksimalni učinak postiže nakon 12 h. Slično učinku latanoprost ili bimatoprost, primjena jednom dnevno uvečer smanjuje IOT za otprilike 33%, tj. 8-9 mmHg u odnosu na početni tlak od 24-26 mmHg (Pelčić i sur., 2011; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Travoprost je u kliničkim ispitivanjima pokazao aditivni učinak s timololom 0,5%, gdje dodatno snižava tlak za 5 do 7 mmHg kod onih bolesnika kojima sama primjena timolol kapi nije dovoljno snizila IOT. Ističe se da travoprost snižava IOT uz malu dnevnu fluktuaciju i u velikom broju pacijenata rezultira niskim ciljanim IOT (Pelčić i sur.,2011). U Tablici 4. je vidljivo da su mehanizam djelovanja, kontraindikacije i najčešće prijavljene nuspojave iste kao i kod latanopropa.

#### **4.2.1.3. Tafluprost**

Tafluprost je fluorirani analog prostaglandina F<sub>2α</sub> koji se primjenjuje kao prolijek čiji je aktivni metabolit tafluprostična kiselina. Aktivni metabolit, tafluprostična kiselina koja farmakološki djeluje kao visokopotentan i selektivan agonist prostanoidnog FP receptora ima 12 puta veći afinitet za FP receptor od latanopropa. Mehanizam smanjivanja IOT je povećanje otjecanja očne vodice uveoskleralnim putem. Iz dostupnih farmakodinamičkih podataka slijedi da sniženje IOT započinje nakon 2-4 h od prve primjene s maksimalnim učinkom nakon 12 h. Učinak traje 24 h pa se također primjenjuje samo jednom dnevno, uvečer prije spavanja ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

#### **4.2.1.4. Bimatoprost**

Bimatoprost je snažan hipotenziv, sintetski analog prostamida, strukturno srodan prostaglandinu F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>). Za razliku od dosadašnjih aktivnih tvari, bimatoprost selektivno imitira prostamide ne djelujući pritom na iste one prostaglandinske, već na prostamidinske receptore čija struktura još nije poznata. Naime, interferira sa spomenutim receptorima na trabekularnoj mrežnici čime povećava sposobnost otjecanja očne vodice (Pelčić i sur. ,2011). Farmakodinamika mu omogućava primjenu jednom dnevno jer učinak traje najmanje 24 h, dok sniženje IOT-a započinje nakon 4 h od prve primjene a maksimalni učinak nakon 8-12 h ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Da je lijek statistički i klinički superiorniji od timolola u snižavanju IOT-a pokazalo je randomizirano, multicentrično kliničko ispitivanje u trajanju od 6 mjeseci (Pelčić i sur., 2011). Europsko društvo za glaukom navodi da bi bimatoprost osim što djeluje na uveoskleralno otjecanje mogao povećavati otjecanje i trabekularnim putem (European Glaucoma Society, 2017b).

Zbog jako dobre podnošljivosti, s manje nuspojave (minimalna konjuktivalna hiperemija i kod 1,1% bolesnika promjena u pigmentaciji) u odnosu na ostale lijekove ove skupine mogao bi ostvariti veliki potencijal primjene (Pelčić i sur., 2011).

Tablica 4. Pregled pripravaka analoga prostaglandina registriranih na tržištu RH  
(European Glaucoma Society, 2017b; www.halmed.hr; Pelčić i sur., 2011; www.hzzo.hr )

INN	zaštićeno ime®	učinak	sniženje IOT	kontraindikacije	nuspojave	doziranje	HZZO lista
<b>LATANOPROST</b> 0,005%	Lapovis	↑ uveoskleralno otjecanje	25-35%	ne direktno na leće; preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari	pigmentacija šarenice, konjuktivalna hiperemija, lokalna iritacija, povećani rast trepavica	1 kap pred spavanje	<b>O</b>
	Latapres						
	Latanox						
	Unilat						
	Xalatan						
<b>TRAVOPROST</b> 0,004%	Protravis	↑ uveoskleralno otjecanje	25-35%	ne direktno na leće; preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari	pigmentacija šarenice, konjuktivalna hiperemija, lokalna iritacija, povećani rast trepavica	1 kap pred spavanje	<b>D</b>
	Travatan						
<b>TAFLUPROST</b> 0,0015%	Saflutan*	↑ uveoskleralno otjecanje	25-35%	ne direktno na leće; preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari	pigmentacija šarenice, konjuktivalna hiperemija, lokalna iritacija, povećani rast trepavica	1 kap pred spavanje	<b>D</b>
<b>BIMATOPROST</b> 0,01%-0,03%	Lumigan (0,01%)	↑ uveoskleralno otjecanje, ↑ trabekularno otjecanje	25-35%	ne direktno na leće; preosjetljivost na djelatnu ili neku od pomoćnih tvari	pigmentacija šarenice, konjuktivalna hiperemija, lokalna iritacija, povećani rast trepavica	1 kap pred spavanje	<b>D</b>
	Lumigan (0,03%)*						

\*jednodozirni spremnici

#### 4.2.2. ANTAGONISTI $\beta$ -ADRENERGIČKIH RECEPTORA, $\beta$ -BLOKATORI

Topikalno primjenjeni  $\beta$ -blokatori su jedni od najčešće primjenjivanih lijekova u terapiji glaukoma (www.uspharmacist.com). Otkako je u terapiju uveden timolol 1979. godine,  $\beta$ -blokatori su postali prva linija u liječenju većine oblika glaukoma (Pelčić i sur., 2011). Iako točan mehanizam njihovog sniženja IOT-a nije u potpunosti objašnjen, zna se da primarno djeluju na smanjenje očne vodice blokadom  $\beta$ -receptora na šarenici i cilijarnom tijelu koja sprječava porast koncentracije cAMP u stanicama cilijarnog tijela endogenim kateholaminima (Andrew i Titcomb, 2004; www.halmed.hr).

Unutar skupine najčešća je podjela obzirom na selektivnost pa razlikujemo selektivne  $\beta_1$  blokatore (betaksolol) i neselektivne  $\beta$  blokatore (timolol, kartenolol, levobunolol, metilpropanolol) (u Tablici 5 uspoređna su dva lijeka registrirana na tržištu u RH). U snižavanju IOT-a približno su jednake djelotvornosti, no razlikuju se s obzirom na druga



farmakološka svojstva, po kontraindikacijama i nuspojavama (Pelčić i sur., 2011). Bitno je istaknuti da se selektivnost smanjuje s povišenjem doze čak i unutar terapijskog raspona (Andrew i Titcomb, 2004)

Njihova prednost pred npr. simpatomimeticima i kolinergičkim lijekovima je u tome što se primjenjuju kao monoterapija s režimom doziranja do dva puta dnevno, ali su i značajnog aditivnog učinka pa su česti u kombinacijama i s drugim antiglaukomskim lijekovima. Osim navedenog, prednost im je da su minimalnog učinka na veličinu zjenice i akomodaciju te da ne izazivaju poremećaj oštine vida i lokalnu hiperemiju (Pelčić i sur., 2011). Nakon lokalne primjene se uglavnom jako dobro podnose i lokalne nuspojave su uglavnom minorne, kratkotrajne i vremenom prestaju na što je važno upozoriti pacijente. Najčešće se navode nuspojave poput žarenja, peckanja, bockanja, crvenila, svrbeža i suzenja oka i gubitka osjetljivosti rožnice (Pelčić i sur., 2011). Još rjeđe su zabilježene njihove sistemske nuspojave, no važno ih je ne zanemariti prilikom propisivanja i izdavanja  $\beta$ -blokatora. Naime, opažene su nuspojave vezane za kardiovaskularni i respiratorni sustav poput bradikardije, hipotenzije, bronhospazma, promjene lipidnog profila i maskiranja hipoglikemije. Zbog rizika od bronhospazma neselektivni  $\beta$ -blokatori su kontraindicirani kod pacijenata s astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB), a općenito su svi lijekovi ove skupine kontraindicirani kod pacijenata sa sinusnom bradikardijom, kongestivnim zatajenjem srca, aterosklerozom i dijabetesom. Također, potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu lokalnih blokatora kod pacijenata koji već u svojoj terapiji imaju neki oralni antagonist  $\beta$  adrenergičkih receptora ([www.uspharmacist.com](http://www.uspharmacist.com)).

#### **4.2.2.1. Timolol**

Timolol je najstariji kardionelektivni lokalni antagonist  $\beta$ -adrenergičkih receptora odobren za liječenje glaukoma i ujedno najčešće propisivan lijek s kojim se često uspoređuju ostali antiglaukomski lijekovi (Andrew i Titcomb, 2004). Smanjenjem stvaranja očne vodice u prosjeku dovodi do smanjivanja IOT-a za oko 20-35%. Iako uzrokuje i manji pad IOT-a noću, najveća mu je učinkovitost nakon buđenja, tj. tijekom jutarnjih sati (Pelčić i sur., 2011). Unatoč što se i tri godine po započinjanju liječenja uočava zadovoljavajuće sniženje IOT-a, tijekom duže upotrebe dolazi do razvoja tolerancije i smanjenja hipotenzivnog učinka ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Na tržištu RH dostupan je u obliku 0,25% i 0,5% kapi s režimom doziranja od jedne kapi dva puta dnevno, ujutro i navečer. Smanjenje intraokularnog tlaka je 30-60 minuta nakon

primjene s vršnim učinkom nakon 1-5 h koji traje tijekom 24 h ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). U literaturi se navode i kapi u obliku gela koje se primjenjuju samo jednom dnevno kao nova formulacija s produženim vremenom otpuštanja lijeka. Kod nove gel formulacije zadržan je učinak kao i kod primjene standardnih kapi dva puta na dan zahvaljujući produženom vremenu kontakta gela s rožnicom zbog kojeg se povećava penetracija timolola u oko (Shedden i sur., 2001; Pelčić i sur., 2011).

Kod bolesnika s komordibitetima poput astme i KOPB, sinusne bradikardije, zatajenjem srca je kontraindicirana primjena ovog lijeka radi mogućih nuspojava uslijed djelomične sistemske apsorpcije (European Glaucoma Society, 2017b).

#### **4.2.2.2. Betaksolol**

Betaksolol je jedini komercijalno dostupan lijek iz skupine antagonista  $\beta$ -adrenergičkih receptora sa svojstvom kardioselektivnosti, a dostupan je na tržištu od 1980-tih (Pelčić i sur.,2011). Zbog svoje kardioselektivnosti je u prednosti pred timololom radi izostanka antagonističkog učinka na  $\beta_2$  receptore i manjeg rizika respiratornih nuspojava (Pelčić i sur., 2011). Kao hipotenziv u antiglaukomojskoj terapiji je manje efikasan od timolola već time što je pad IOT-a sporiji pa će kod nekih pacijenata biti potrebno nekoliko tjedana za stabilizaciju učinka sniženja IOT-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). No, kad je u kombinaciji s adrenalinom ili dipivefrinom gdje je izražen aditivni učinak, pokazao je veću učinkovitost od kombinacije timolola i adrenalina (Andrew Titcomb, 2004).

Na tržištu RH je dostupan u obliku 0,5%-tne otopine s režimom doziranja od jedne kapi dva puta dnevno, ujutro i navečer. Počinje djelovati unutar 30min od primjene dok se maksimalni učinak postiže nakon 2h, a nužno ga je primjenjivati dva puta dnevno jer se osigurava sniženje IOT-a samo za period od 12h (Pelčić i sur., 2011; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Za razliku od drugih  $\beta$  blokatora, dodatno blokira NMDA (N-metil-D-aspartat) ovisne kalcijeve kanale za šta se smatra da je mogući razlog neuroprotektivnog učinka i sporijeg razvoja promjena na retini nakon porasta IOT-a.

Iako su radi kardioselektivnosti manje izražene sistemske nuspojave, lokalne nuspojave poput peckanja i bockanja se bilježe čak kod 30% do 40% bolesnika (Pelčić i sur., 2011).

Tablica 5. Pregled pripravaka antagonista  $\beta$ -adrenergičkih receptora registriranih na tržištu RH (European Glaucoma Society, 2017b; www.halmed.hr; Pelčić i sur.,2011; www.hzzo.hr )

INN	zaštićeno ime	učinak	sniženje IOT	kontraindikacije	nuspojave	doziranje	HZZO lista
TIMOLOL 0,25%-0,5%	Timalen 0,25%	↓ stvaranje očne vodice	20-25%	ASTMA, KOPB, sinusna bradikardija <60/min, sindrom bolesnog sinusnog čvora, AV blok II i III stupnja, zatajenje srca, kardiogeni šok, teži poremećaji perif. cirkulacije	L: suho oko, alergijski blefarokonjuktivitis, kornealna neosjetljivost, točkasti keratitis S: bronhospazam, hipotenzija, bradikardija, vrtoglavice	1 kap 2 puta dnevno (razmak 12h)	O
	Timalen 0,5%						D
	Vizioblok 0,5%						D
BETAKSOLOL 0,5%	Betoptic		20%		L: peckanje L,S : manje izražene u odnosu na timolol		D

#### 4.2.3. INHIBITORI KARBOANHIDRAZE

Inhibitori karboanhidraze su lijekovi iz skupine sulfonamida s djelovanjem na cilijarni epitel koji svojim utjecajem na izoenzim II karboanhidraze smanjuju konverziju  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$  u  $\text{HCO}_3^-$  i  $\text{H}^+$ . Smanjeno stvaranje bikarbonata posljedično reducira transport natrija i tekućine što naposljetku rezultira smanjenom sekrecijom očne vodice i smanjenjem intraokularnog tlaka za 15-20% početne vrijednosti (Mandić i sur., 2014; Pelčić i sur., 2011).

Ne isključuje se mogućnost pojave nuspojave slične onima sistemskih sulfonamida, no najčešće zabilježene nuspojave su ipak lokalne poput konjuktivitisa i dermatitisa vjeđa zbog čega pacijenti najčešće i prekidaju liječenje. Kao monoterapija se upotrebljavaju tri puta dnevno, a u kombinaciji s  $\beta$ -blokatorima najčešće dva puta dnevno (Andrew i Titcomb, 2004). Uz klasične topikalne pripravke (dorzolamid i brinzolamid) na tržištu RH (Tablica 6) je dostupan i peroralni inhibitor karboanhidraze (acetazolamid) koji se koristi za brzo i rano snižavanje IOT-a, a čija se istodobna primjena uz topikalne inhibitore karboanhidraze ne preporuča (Mandić i sur.,2014).

##### 4.2.3.1. Dorzolamid

Dorzolamid je na tržištu od 1995.godine, te je prvi inhibitor karboanhidraze namjenjen za lokalnu primjenu (Pelčić i sur., 2011). Predstavljao je nov način u liječenju glaukoma i to kao prva linija liječenja za bolesnike s rezistencijom na  $\beta$ -blokatore ili kod kojih je njihova upotreba kontraindicirana (Andrew i Titcomb, 2004). Dostupan je u obliku 2%-tne

oftalmološke otopine s režimom doziranja od jedne kapi dva, a češće i do tri puta dnevno. U prosjeku dovodi do sniženja očnog tlaka za oko 19-23% početne vrijednosti, odnosno za 3,5-6 mmHg (Pelčić i sur., 2011).

Iako je učinkovit u monoterapiji svejedno se najčešće propisuje kao dodatak terapiji radi svog dobrog aditivnog učinka, osobito s  $\beta$ -blokatorima koji također djeluju na smanjenje stvaranja očne vodice (Pelčić i sur., 2011). Neovisno o tome da li je primijenjen kao monoterapija ili dodatak drugim lijekovima, njegov učinak na sniženje IOT-a se očituje tijekom cijelog dana i zadržava i tijekom dugoročne primjene. Naime, djelotvornost dorzolamida u dugoročnoj monoterapiji je slična onoj betaksololu, a malo niža one timolola ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

U usporedbi s peroralno primjenjenim inhibitorima karboanhidraze sistemske nuspojave su minimalne. Nakon primjene pacijenti se ponajviše žale na bockanje, žarenje i svrbež oka, a mogući su i edem rožnice, granična funkcija endotela, smanjenje vidne oštine i alergijske reakcije kao na sulfonamide (Pelčić i sur., 2011).

#### **4.2.3.2. Brinzolamid**

Brinzolamid je na tržištu dostupan kao 1% oftalmološka suspenzija s istim mehanizmom djelovanja i djelotvornosti u snižavanju IOT-a kao dorzolamid. Opažena je manja učestalost lokalnih nuspojava (peckanje, žarenje) u odnosu na primijenjeni 2% dorzolamid. Naime, smatra se da ga većina bolesnika bolje podnosi jer je pH brinzolamida 7,4 što je ekvivalent onom ljudskih suza, za razliku od dorzalamida čiji je pH 5,5 (Pelčić i sur., 2011).

Ako se kao inicijalna terapija primjenjuju  $\beta$ -blokatori, onda se često kao dodatna terapija primjenjuju inhibitori karboanhidraze, dorzolamid i brinzolamid (Pelčić i sur., 2011). Na tržištu RH dostupna fiksna kombinacija samo s 0,5 %-tnim timololom, iako djeluju na smanjenje produkcije očne vodice čine to različitim mehanizmima koji se nadopunjuju pa je kombiniranim učinkom tih dviju djelatnih tvari veće sniženje IOT-a nego svakom tvari zasebno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr); Martinez i Sanchez, 2008).

#### **4.2.3.3. Acetazolamid**

Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) na tržištu RH acetazolamid je jedini sistemski dostupan inhibitor karboanhidraze i to u obliku tableta s 250 mg djelatne tvari. Dnevna doza potrebna za maksimalan učinak je oko 1000 mg ,odnosno, ovisno o rizicima opravdana primjena 1-4 tablete tijekom 24 h ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Oftalmolozima je najvažniji lijek u hitnim slučajevima terapije glaukoma, npr. kad je nužno

odgoditi kirurški zahvat ili dok lokalni lijekovi ne postanu djelotvorni, jer mu je prednost da smanjuje IOT jako dobro, te da je indiciran kod većine vrsta glaukoma (Flammer, 2003). Prema podacima EGS sniženje IOT-a je čak i do 40 % u odnosu na početnu vrijednost (European Glaucoma Society, 2017b).

No, zbog djelovanja i na karboanhidrazu u bubrežnim tubulima, prisutne su mnoge kontraindikacije i nuspojave koje su najčešće neškodljive i povratne nakon prekida terapije. Nuspojave uključuju parestezije („bockanje iglicom“ u ekstremitetima), probleme sa sluhom koje pacijenti opisuju kao zvonjenje u ušima, tj. tinitus, gorak okus, mučnina. Najtežom i najbolnijom komplikacijom se smatraju bubrežni kamenci (urolitijaza), a da bi se preveniralo njihovo formiranje nužno je savjetovati pacijenta da pije što više vode. Kako inhibicijom enzima u bubrežnim tubulima povećava lučenje bikarbonata, natrija i kalija nužno je poticati pacijenta na dijetu bogatu kalijem ili propisivanjem dodatnih tableta kalija ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Tablica 6. Pregled pripravaka inhibitora karboanhidraze registriranih na tržištu RH (European Glaucoma Society, 2017b; [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr); Pelčić i sur.,2011; [www.hzzo.hr](http://www.hzzo.hr) )

	INN	zaštićen o ime	učinak	sniženje IOT	kontraindikacije	nuspojave	doziranje	HZZO lista
<b>TOPIKALNI</b>	<b>DORZOLAMID</b> 2%	Dorvis	↓ stvaranje očne vodice	20%	CrCl<30ml/min, poznata preosjetljivost na sulfonamide	korealni edem, peckanje, žarenje, svrab, disguezija (gorak, pomijenjen okus)	1 kap, 3 puta dnevno (svakih 8h)	<b>O</b>
		Trusopt						
Dorzol								
Oftidor								
	<b>BRINZOLAMID</b> 1%	Azopt		20%	preosjetljivost na sulfonamide, teško oštećenje bubrega, hiperkloremična acidoza	disguezija (gorak, promijenjen okus), zamućen vid, suho oko, glavobolja		
<b>SISTEMSKI</b>	<b>ACETAZOLAMID</b> 250mg	Diamox		30-40% (1)	preosjetljivost na sulfonamide, hipoK, hipoNa, zatajenje NBŽ, teže bolesti bubrega i jetre, hiperkloremična acidoza, kronični nekongestivni glaukom zatvorenog kuta	parestezije, umor, depresija, bub.kamenci, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija	1-4 tbl	<b>D</b>

#### **4.2.4. SIMPATOMIMETICI: $\alpha_2$ selektivni adrenergički agonisti**

Selektivni  $\alpha$  agonisti su klonidin, apraklonidin i brimonidin čiji je mehanizam snižavanja intraokularnog tlaka smanjenjem proizvodnje očne vodice. No, prema podacima HALMED-a na tržištu RH je registriran samo 0,2%-tni brimonidin (Tablica 7). Iako sam mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavka je da aktivacija presinaptičkih  $\alpha_2$  receptora dovodi do smanjenog otpuštanja kateholamina, smanjenog djelovanja adenilat ciklaze i cAMP što u cilijarnom tijelu dovodi do smanjene produkcije očne vodice. Također,  $\alpha$  agonisti pokazuju utjecaj i na povećano otjecanje vodice uveoskleralnim putem koje se objašnjava modulacijom ekspresije i aktivacije metaloproteinaza koje remodeliraju izvanstanični matriks čineći ga propusnijim za otjecanje vodice (Oh i sur., 2018).

Kapi klonidina u koncentraciji od 0,125% do 0,5% su dostupne na tržištu od 1972.godine, te se primjenjuju tri do četiri puta dnevno. Zbog velikog rizika nuspojava njegova primjena je rijetka. Apraklonidin je derivat klonidina, s dodanom amido skupinom ( $-\text{NH}_2$ ) molekuli klonidina. Namjenjen je za kratkotrajnu primjenu, dva puta dnevno kao 1%-tni za kontrolu i prevenciju povišenog IOT-a apliciranjem 1 h prije i odmah nakon laserske operacije na prednjem očnom segmentu (Flammer, 2003), kao 0,5% kod bolesnika s kroničnim glaukomom, kojem ostali lijekovi ne pomažu, a koji čeka operaciju (Andrew i Titcomb, 2004). Srednje smanjenje IOT-a apraklonidinom se kreće od 20 do 27%. Ne preporučuje se za dugotrajno liječenje zbog visoke učestalosti lokalnih nuspojava i tahifilaksije te mogućeg razvoja alergijskog blefarokonjuktivitisa (Pelčić i sur., 2011).

##### **4.2.4.1. Brimonidin**

Brimonidin je agonist  $\alpha_2$  adrenergičkih receptora s 30 puta većom selektivnosti za  $\alpha_2$  nego za  $\alpha_1$  adrenoreceptore u usporedbi s apraklonidinom zbog čega je lijek izbora u liječenju glaukoma među  $\alpha_2$  agonistima. Zabilježeno je sniženje IOT-a za 20 do 27% zahvaljujući smanjenom izlučivanju očne vodice i djelovanjem na povećanje uveoskleralnog otjecanja, a smatra se da ima i neuroprotektivno djelovanje (Pelčić i sur., 2011). Prije uvođenja analoga prostaglandina bio je najkorišteniji antiglaukomijski lijek, a danas se koristi kao prva linija kod pacijenata kontraindiciranih za primjenu  $\beta$ -blokatora (Pelčić i sur., 2011). Registriran je na tržištu RH kao 0,2% oftalmički pripravak koji se primjenjuje dva puta dnevno u monoterapiji, ali i u fiksnoj kombinaciji s 0,5%-tnim timololom i 1%-tnim brinzolamidom. Iako je učestalost i ozbiljnost nuspojava manja nego kod  $\beta$ -blokatora, oko 10% pacijenata nakon 6 mjeseci primjene doživi lokalne smetnje vida koje su prolazne s prekidom primjene

(Flammer, 2003), a kod 22-25% bolesnika je zabilježena suhoća usta, okularna hiperemija i peckanje oka (Pelčić i sur., 2011). Kontraindiciran je kod bolesnika na terapiji MAO inhibitorima tj. s antidepressivima koji utječu na noradrenergičku transmisiju kako bi se izbjegao aditivni učinak s depresorima SŽS-a (Andrew i Titcomb, 2004).

Tablica 7. Pregled pripravaka  $\alpha_2$  selektivnih adrenergičkih agonista registriranih na tržištu RH (EGS smjernice,2014; www.halmed.hr; Pelčić i sur.,2011; www.hzzo.hr )

INN	zaštićeno ime	učinak	sniženje IOT	kontraindikacije	nuspojave	doziranje	HZZO lista
BRIMONIDIN 0,2%	Alphagan	↓ stvaranje očne vodice,	18-25%	djeca mlađa od 2 godine; uz terapiju MAO inhibitorima, TCA, mianserin	iritacija, suha usta, pospanost, alergijske reakcije	1 kap 2 puta dnevno (razmak 12h)	O
	Bimanox	↑ uveoskleralno otjecanje					
	Luxfen						

#### 4.2.5. SIMPATOMIMETICI: NESELEKTIVNI ADRENERGIČKI AGONISTI

Smjernice Europskog glaukomskeg društva neselektivne adrenergičke agoniste (0,25 do 2%-tni adrenalin i 0,1%-tni dipivefrin) navode kao lijekove druge linije koji uspješno smanjuju IOT za 15-20% smanjenim stvaranjem i povećanim uveoskleralnim otjecanjem očne vodice (European Glaucoma Society, 2017b).

Adrenalin je direktni neselektivni simpatomimetik koji stimulira i  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičke receptore. Zbog učinka na  $\alpha$  receptore smanjuje tlak redukcijom stvaranja očne vodice, a djelovanjem na  $\beta_2$  receptore povećano je otjecanje vodice kroz trabekularnu mrežu i uveoskleralni put. Maksimum hipotenzivnog učinka se uočava 1 h nakon primjene kapi, a može potrajati i do 72 h. (Pelčić i sur., 2011). Uslijed vazokonstrukcije dovodi do suženja krvnih žila pa često neposredno nakon ukapavanja konjunktiva pobijeli, a nešto kasnije uslijed suprotnog učinka pocrveni zbog čega se pacijenti često žale na crvenilo i zamućen vid. Osim klasičnih lokalnih nuspojava, moguće su i one sistemske poput tahikardije, poremećaja srčanog ritma, povećanja krvnog tlaka i glavobolje (Flammer, 2003) pa je nužan oprez u pacijenata s kardiovaskularnom insuficijencijom, hipertireozom i šećernom bolesti. Kako je adrenalin midrijatik, njegova je primjena strogo kontraindicirana kod primarnog ACG i bolesnika s plitkom prednjom sobicom zbog opasnosti od zatvaranja kuta (Andrew i Titcomb, 2004).

Dipivefrin je prolijek adrenalina koji nastaje dodavanjem dvije pivaloil esterske grupe podrijetlom iz pivalične kiseline adrenalinu. Diesterifikacijom se poboljšao lipofilni karakter čime je olakšan prolaz lijeka u prednju komoru oka. Naime, oko 17 puta mu je veći prolaz u rožnicu oka zbog čega su potrebne manje doze da bi se postigao učinak jednak adrenalinu, a smanjuje IOT za 20 do 24% početne vrijednosti istim mehanizmom smanjenja proizvodnje i povećanog otjecanja očne vodice. Početak djelovanja se uočava 30 minuta nakon apliciranja, a maksimalni učinak nakon 1 h. (Pelčić i sur., 2011). 0,1%-tna otopina dipivefrina ispoljava učinak kao 1%-tna otopina samog adrenalina. Iako primjena niže koncentracije uzrokuje manje lokalnih i sistemskih nuspojava, one su svejedno prisutne kod većine pacijenata. Najčešće smetnje su žarenje, bockanje, zamućenje vida i glavobolja (Andrew i Titcomb, 2004).

*Na tržištu RH nije registriran niti jedan pripravak adrenalina ni dipivefrina.*

#### **4.2.6. PARASIMPATOMIMETICI, KOLINERGIČKI AGONISTI**

Opširniji pojam su miotici, tj. lijekovi koji snižavaju IOT povećavanjem otjecanja očne vodice stimulacijom cilijarnog mišića i otvarajući kanaliće u trabekularnoj mreži (Andrew i Titcomb, 2004). Lokalno aplicirani uzrokuju suženje zjenice, stimuliraju cilijarni mišić i povećavaju otjecanje očne vodice. Mioza izazvana kontrakcijom sfinktera pupile uzrokuje povlačenje skleralnog grebena što posljedično smanjuje otpor otjecanju i otvara prostore unutar trabekularne mreže čime dodatno olakšava otjecanje (Andrew i Titcomb, 2004). Općenito su u terapiju glaukoma uvedeni kao jedni od prvih lijekova, no razvojem novih lijekova njihova primjena pada u zaborav zbog rizika razvoja i pojave nuspojava. To su lijekovi koji oponašaju djelovanje neurotransmitora acetilkolina koji se direktnom aplikacijom brzo inaktivira hidrolizom (Flammer, 2003). Smjernice EGS-a razlikuju kolinergike izravnog djelovanja pilokarpin i karbakol, i one posrednog djelovanja demekarij bromid, ekotiopat jodid i diizopropil fluorofosfat.

Posredni miotici djeluju kao inhibitori acetilkolinesteraza čime se povećava koncentracija acetilkolina. Osim već spomenutih dugodjelujućih ranije su se koristili i kratkodjelujući posredni miotici poput fizostigmina i neostigmina čija je upotreba prekinuta radi čestih alergijskih reakcija i lokalnih nuspojava poput cistične formacije šarenice i razvoja katarakte. Sistemske nuspojave nastaju zbog stimulacije parasimpatikusa a uključuju anksioznost, bradikardiju, dijareju, mučninu, povraćanje i znojenje (Pelčić i sur., 2011).



Na tržištu RH nema registriranih pripravaka sa navedenim inhibitorima acetilkolinesteraze.

#### 4.2.6.1. Pilokarpin

Pilokarpin je muskarinski alkaloid i najčešće korišten kolinergički lijek za liječenje glaukoma (Tablica 8). Izravno stimulira muskarinske receptore u sfinkteru pupile i cilijarnom tijelu rastežući trabekularne prostore čime je olakšano otjecanje očne vodice. Kontrakcijom sfinktera pupile, tj. miozom izvlači perifernu šarenicu iz iridokornealnog kuta te tako otkriva trabekulum što naposljetku rezultira povećanim odljevom očne vodice kroz trabekularnu mrežu i smanjenjem IOT-a (Bušić i sur., 2011).

Indiciran je u liječenju akutnog i kroničnog OAG i sekundarnog glaukoma zbog bloka pupile. (Pelčić i sur., 2011). Nakon aplikacije potrebno je oko 30 minuta za početak snižavanja IOT-a, a učinak traje samo 4 do 6h zbog čega je nužna primjena i do tri, četiri puta dnevno. Osim učestalosti doziranja mana su mu i nuspojave poput mioze (koja pacijentu osobito zasmeta u prijelazu iz osvijetljenog u mračan prostor), inducirane akomodacije uslijed kontrakcije cilijarnog mišića (pa pacijent vidi samo objekte koji su mu blizu) i bol (Flammer, 2003). Sistemske nuspojave su tipične kolinergičke poput znojenja, salivacije, mučnine, povraćanja, dijareje i bradikardije (www.uspharmacist.com).

Dostupan je u obliku kapi i masti u koncentraciji od 0,5% do 3%, a u RH kao magistralni pripravak kapi od 1 i 2%.

Tablica 8. Pregled pripravaka kolinergičkog agonista pilokarpina registriranih na tržištu RH kao magistralni pripravci (European Glaucoma Society, 2017b ; www.halmed.hr; Pelčić i sur., 2011; www.hzzo.hr; )

INN	zaštićeno ime	učinak	sniženje IOT	kontraindikacije	nuspojave	doziranje	HZZO lista
PILOKARPIN 1-2%	Pilocarpini solutio 1%	↑ trabekularno otjecanje	20-25%	postoperativna upala, neovaskularni glaukom s uveitisom, rizik od ablacije mrežnice, spastične gastrointestinalne smetnje, peptički ulkus, bradikardija, hipotenzija, nedavni infarkt miokarda, epilepsija, parkinsonizam	L: smanjena oština vida uslijed mioze i akomodacijske miopije, hiperemija spojnice, ablacija mrežnice, zamućenje leće, zatvaranje kuta, ciste šarenice. S: gastrointestinalni grčevi, bronhospazam, glavobolje	1-2 kapi 2-3 puta dnevno	O
	Pilocarpini solutio 2%						

#### 4.2.7. OSMOTSKI LIJEKOVI

Osmotski lijekovi snižavaju intraokularni tlak stvarajući osmotski gradijent između plazme krvnih žila unutar oka i staklovine čime „izvlače“ tekućinu. Od velikog su značaja u terapiji akutnog ACG zbog brzine nastupa djelovanja i efikasnosti i kod visokih vrijednosti tlaka OAG kao dio preoperativna pripreme (Mandić i sur., 2014). U navedenim situacijama IOT je toliko visok da je zbog fizičkih smetnji gotovo nemoguće prodiranje u oko lokalno primijenjenih kapi, pa se njihovom sistemskom primjenom privremeno spusti IOT i omogući naknadna primjena drugih antiglaukopskih lijekova (Flammer, 2003).

Nuspojave ovih spojeva su pretežno sistemske i uključuju mučninu, povraćanje, glavobolju, retenciju urina i zbunjenost koje pacijentu mogu biti neugodne no ipak prolazne i relativno bezopasne. Ozbiljnija oštećenja do kojih može doći primjenom ovih lijekova jesu kongestivno oštećenje srca, plućni edem i intrakranijalne hemoragije.

Osmotski lijekovi prema EGS smjernicama podrazumijevaju peroralno primijenjen glicerol i izosorbid te intravenozno primijenjene manitol i ureu koji su u upotrebi za brzo i kratkotrajno sniženje IOT-a (Tablica 9). U literaturi se navodi peroralna primjena glicerola kao 50%-tna vodena otopina i to jednokratno u dozi od 1 do 1,5 g/kg tjelesne težine pacijenta. Manitol se pak primjenjuje kao 20%-tna otopina i to intravenski u dozi od 0,25 do 2 g/kg brzinom od 60 kapi u minuti u periodu od 30-40 minuta. Snažniji je diuretik od glicerola pa su i zapažene teže nuspojave. Oba pripravka su zbog svojeg sistemskog diuretskog učinka kontraindicirani kod zatajenja srca ili bubrega (Andrew i Titcomb, 2004).

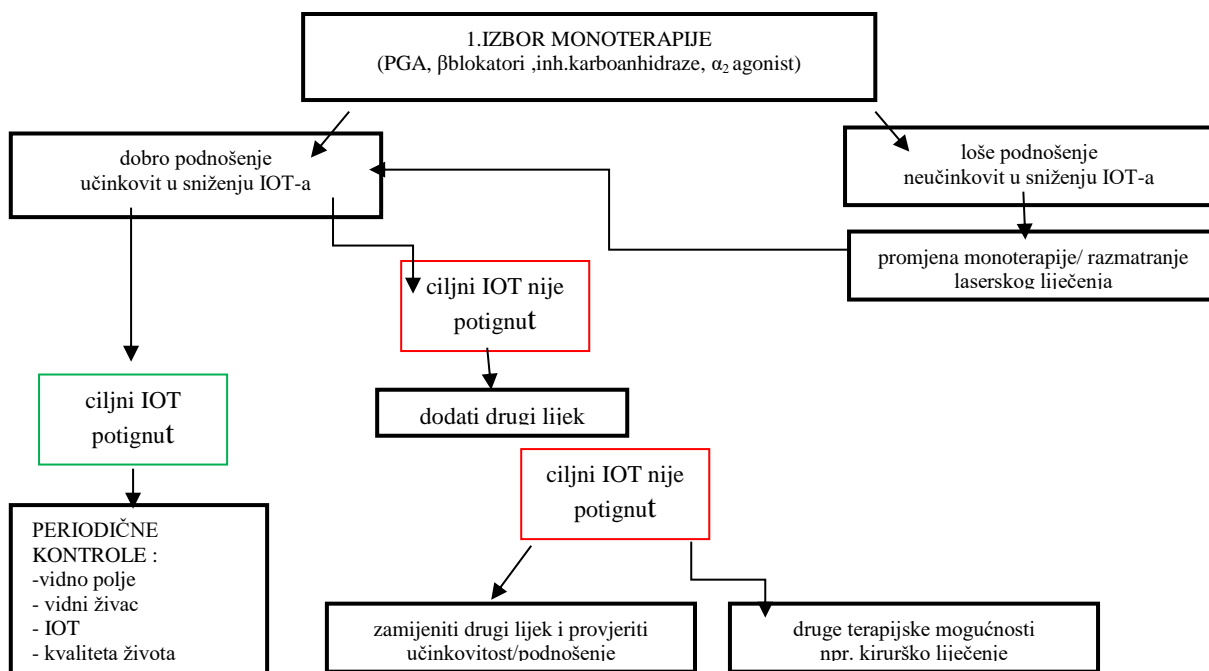
Tablica 9. Pregled pripravaka osmotskih lijekova registriranih na tržištu RH kao otopine za infuziju (European Glaucoma Society, 2017b; www.halmed.hr; Pelčić i sur., 2011; www.hzzo.hr)

INN	zaštićeno ime	učinak	sniženje IOT	kontraindikacije	nuspojave	doziranje	HZZO lista
MANITOL (iv)	Manitol 10% + elektroliti HZTM otop. za infuziju	osmotska diureza	15-30%	zatajenje srca ili bubrega, teška dehidracija, anurija, plućni edem	mučnina, povraćanje, dehidracija, diureza, hiponatremija ako je izražena može dovesti do letargije, napadaja i kome, hiperglikemija, akutno oligurično zatajenje bubrega, reakcije preosjetljivosti	15 do 20ml/kg tj-tež. Tijekom 30-60min (predoperacijska primjena 1-1,5h prije zahvata)	O
	Manitol HZTM 20% otop. za infuziju						

### 4.3. KOMBINIRANA TERAPIJA

Prema smjernicama za liječenje glaukoma Europskog društva za glaukom kao početak terapije uglavnom se preporučuje topikalna monoterapija. Tijekom procjene učinkovitosti terapije nužno je uzeti u obzir vrijednosti početnog IOT-a jer se veći učinak na sniženje tlaka postiže kod onih pacijenata s većom početnom vrijednosti IOT-a.

Ukoliko početna terapija nije ostvarila ciljnu vrijednost IOT-a ili se lijek dobro ne podnosi, umjesto uvođenja dodatnog lijeka u terapiju, preporučuje se prvo zamjena odabranog lijeka. U praksi se naišlo i na pacijente koji ne reagiraju na terapiju pojedinim analogima prostaglandina kod kojih može biti korisna zamjena jednog analoga prostaglandina drugim ili lijekom iz druge skupine. No ako se prvim lijekom IOT snizio i pacijent ga dobro podnosi, a nije postignuta ciljna vrijednost IOT-a, razmatra se uvođenje dodatnog lijeka. U takvim slučajevima se kombinacijom lijekova s drukčijim mehanizmima djelovanja, jednog koji smanjuje stvaranje, a drugog koji pomaže otjecanje očne vodice, želi ostvariti aditivni učinak gdje će kombinacija dovesti do većeg sniženja IOT-a u odnosu na monoterapiju pojedinog (Slika 10). Pritom je važno uzeti u obzir sigurnost, dodatni učinak, učestalost doziranja i cijenu drugoga lijeka (European Glaucoma Society, 2017b).



Slika 10. Algoritam liječenja glaukoma topikalnom terapijom (prilagođeno prema European Glaucoma Society, 2017b)

Politerapija nameće nekoliko novih izazova poput adherencije pacijenta (veći broj lijekova može smanjiti bolesnikovo pridržavanje terapije), „wash out“ ispiranja (moguća je smanjena učinkovitost lijekova zbog ispiranja jednog lijeka drugim), povećano izlaganje pacijenta konzervansima. Kako bi se smanjio rizik navedenog, u primjenu se uvode fiksne kombinacije onih lijekova koji se inače najčešće kombiniraju zbog dobrog aditivnog učinka (European Glaucoma Society, 2017b).

Kao što je vidljivo u Tablici 10. sve fiksne kombinacije lijekova registrirane na tržištu sadrže  $\beta$ -blokator. Kako je već navedeno,  $\beta$ -blokatori mogu imati sistemske nuspojave i potrebno ih je s posebnim oprezom propisivati bolesnicima s m kardiorespiratornim bolestima. Takvim se bolesnicima u fiksnoj kombinaciji propisuju brinzolamid i brimonidin registrirani kao noviji pripravak na tržištu „Simbriza“ (European Glaucoma Society, 2017b). Ako se kao monoterapija primjenjuju  $\beta$ -blokatori, često se kao dodatna terapija uvode inhibitori karboanhidraze. U provedenim kliničkim ispitivanjima se pokazalo da kombinacija 2% dorzolamida i 0,5% timolola u režimu 1 kap dva puta dnevno djelotvorna i da se općenito jako dobro podnosi kod bolesnika s glaukomom otvorenog kuta, okularnom hipertenzijom i onih kojima monoterapija  $\beta$ -blokatorom nije bila dovoljna. Kao učinkovita kombinacija se smatraju 0,005% latanoprost i 0,5% timolol gdje dodatak latanoprost dodatno snižava IOT za 13 do 37% (ovisno o vrijednosti početnog IOT-a i učestalosti doziranja). Novije fiksne kombinacije na tržištu je kombinacija 0,2% brimonidina s 0,5% timolom ili 1% brinzolamidom. (Pelčić i sur., 2011).

Tablica 10. Pregled fiksnih kombinacija topički primjenjenih oftalmičkih pripravaka registriranih na tržištu RH  
(European Glaucoma Society, 2017b; www.halmed.hr; Pelčić i sur.,2011; www.hzzo.hr )

SKUPINA		meh.djelovanja	zaštićeno ime	doziranje	HZZO lista
<b>inhibitor karboanhidraze</b>	<b><math>\alpha_2</math> agonist</b>				
BRINZOLAMID 10 mg/ml ↓ stvaranje očne vodice	BRIMONIDIN 2 mg/ml	↓ stvaranje očne vodice, ↑ uveoskleralno otjecanje	Simbrinza (suspenzija)	1 kap, 2 puta dnevno (razmak 12h))	D

SKUPINA		učinak	zaštićeno ime	doziranje	HZZO lista	
<b>β blokator</b>  TIMOLOL 5 mg/ml  ↓ stvaranje očne vodice	<b>a.prostaglandina</b>					
	LATANOPROST 50 µg/ml	↑ uveoskleralno otjecanje	Lapovis plus	1 kap, jednom dnevno (radi PGA učinkovitiji ako se primjenjuj u navečer); ne na leće	O	
			Xalacom			
			Timlatan			
	TRAVOPROST 40 µg/ml	Travoprost/ Timolol Mylan	D			
		Duotrav	D			
		Taptiqom*	D			
	TAFLUPROST 15 µg/ml	↑ uveoskleralno otjecanje, ↑ trabekularno otjecanje	Bimatoprost/ Timolol Mylan	D		
	BIMATOPROST 0,3 µg/ml		Ganfort	D		
	<b>inh.karboanhidraze</b>					
	BRINZOLAMID 10 mg/ml	↓ stvaranje očne vodice	Azarga	1 kap, 2 puta dnevno (razmak 12h); ne na leće	D	
	DORZOLAMID 20 mg/ml		Dorvis plus		O	
			Glaumax			
Oftidorx						
Cosopt						
Cosopt iMulti						
Cosopt PF*	D					
Oftidorix PF	D					
<b>α<sub>2</sub> agonist</b>						
BRIMONIDIN 2 mg/ml	↓ stvaranje očne vodice, ↑ uveoskleralno otjecanje	Combigan	1 kap, 2 puta dnevno (razmak 12h)	D		

\* jednodozirni spreminici  
 pripravak ne sadrži konzervans

Kombinirana terapija bilo kao fiksna kombinacija ili kao politerapija se ne propisuje kao prva linija liječenja. No, postoje slučajevi poput već uznapredovalog glaukoma i/ili vrlo visokih vrijednosti IOT-a u kojima se ili ranije započinje s kombinacijama ili se kombinacija propisuje odmah na samom početku terapije. Također, ukoliko se kombinirana terapija pokaže neučinkovitom, u obzir dolazi promjena drugog lijeka ili dodavanje trećeg lijeka fiksnoj kombinaciji. U tim stadijima, potrebno je razmotriti lasersko ili kirurško liječenje (European Glaucoma Society, 2017b).

## **5.RASPRAVA**

## 5.ULOGA LJEKARNIKA

### 5.1. KVALITETA ŽIVOTA

Kvaliteta života pacijenta (QoL, engl. *Quality of life*) se općenito definira kao zadovoljstvo vlastitim životom u danom trenutku gdje pritom najveći utjecaj imaju zdravstveno stanje, kultura, socijalne životne prilika i očekivanja pojedinca. Kako je riječ o osobnoj procjeni svakog pojedinca može se znatno razlikovati i kod pacijenata oboljelih od iste bolesti i to ponajprije ovisno o vremenu, trajanju bolesti, životnim iskustvima i dotadašnjim komorbiditetima. Važno je istaknuti da se najčešće vlastita procjena QoL pojedinog pacijenta razlikuje i od procjene liječnika za istog pacijenta (Pelčić i sur., 2017).

S obzirom na trend starenja stanovništva, glaukom je jedna od kroničnih degenerativnih bolesti koja će sve više opterećivati radno aktivno stanovništvo i time postati jedan od vodećih problema javnog zdravstva (troškovi liječenja, bolovanja, rehabilitacije, opterećenje obitelji), a narušena kvaliteta života dodatno pridonosi tom opterećenju (Pelčić i sur.,2017). Podatci navedeni u literaturi upućuju na povezanost glaukoma i QoL-a, pa tako prema Labirisu, pacijenti sa slabijim QoL-om će više opterećivati zdravstveni sustav nego oni oboljeli od glaukoma čiji je QoL bio viši. Ti podatci sugeriraju da u svakodnevnoj praksi treba voditi računa o kvaliteti života pacijenata oboljelih od glaukoma kako bi oni ostali što duže samostalni, radno aktivni i neovisni od drugih (Labiris i sur., 2011). Rezultati dobiveni ispitivanjem i procjene QoL pacijenata mogu biti korisni u svakodnevnoj praksi i doprinijeti odlukama vezanim uz daljnje planiranje terapije i provođenju nužne edukacije pacijenata u smislu osvješćivanja o karakteristikama bolesti i sukladno time važnosti svakodnevne terapije i redovite kontrole (neovisno o odsutnosti simptoma). Slijedi da pogoršanje ocjene QoL-a kod glaukopskih pacijenata može biti uzrokovano samim postavljanjem dijagnoze, progresivnim gubitkom vidnog polja, nepridržavanja terapiji, štetnim učincima primijenjenih kapi (npr. konzervansi), smanjenjem svakodnevnih aktivnosti i socijalizacije, financijskim opterećenjem liječenja te potrebom za doživotnom terapijom i dugoročnim kontrolama (Pelčić i sur., 2017). Guedes i suradnici ističu da rezultati QoL ispitivanja ovise o antiglaukopskoj terapiji i da ovisno o ocjeni QoL-a pojedinog pacijenta možemo prilagoditi terapiju koja tom pacijentu više odgovara. U njihovu istraživanju pacijenti koji su liječeni bimatoprostom imali su niži QoL od onih koji su liječeni latanoprostom i travoprostom (Guedes i sur., 2012).Smanjenje vrijednosti QoL-a u glaukopskih pacijenata najčešće je povezano s opsegom gubitka vidnog polja kad čak i blagi gubitak vida utječe na vizualno funkcioniranje (otežane su svakodnevne aktivnosti poput čitanja, pisanja, hranjenja, oblačenja i odlaska na putovanje), a time i na

pacijentov psihički i emocionalni status. Istraživanja su pokazala snažnu povezanost oštećenja vida i psihičkih bolesti kao što je depresija, povećane razine stresa te povećano nezadovoljstvo (Pelčić i sur., 2017).

### 5.1.1. The Glaucoma Quality of Life (GQL-15)

Iako nema „savršenog“ instrumenta za ispitivanje QoL glaukoma pacijenata, upitnik *The Glaucoma Quality of Life* (GQL-15) prihvatljiv je u kliničkim uvjetima zbog kratkoće i lakoće ispunjavanja. GQL-15 sadrži 15 jednostavnih pitanja (Tablica 11) u odnosu na prvotnu verziju upitnika sa 62 pitanja, što je za pacijente bilo zamorno rješavati, a zdravstvenim djelatnicima oduzimalo puno vremena.

Tablica 11. The Glaucoma Quality of life – 15 upitnik (prevedeno i prilagođeno prema Lee i sur., 2014).

Imate li smetnji s vidom, čak i s naočalama, s nekom od sljedećih aktivnosti ?	Nemam nikakvih problema.	Imam malih smetnji.	Imam nekoliko smetnji.	Imam podosta smetnji.	Imam ozbiljnih smetnji.	Inače ne provodim tu aktivnost.
Čitanje novina.	1	2	3	4	5	0
Šetnja po mraku.	1	2	3	4	5	0
Gledanje u mraku.	1	2	3	4	5	0
Hodanje po neravnim površinama.	1	2	3	4	5	0
Prilagodba jakoj svjetlosti.	1	2	3	4	5	0
Prilagodba na prigušeno svjetlo.	1	2	3	4	5	0
Kretanje iz osvijetljenog u mračni prostor (i/ili obratno).	1	2	3	4	5	0
Spoticanje od objekte.	1	2	3	4	5	0
Uočavanje predmeta koji dolaze sa strane.	1	2	3	4	5	0
Prelazak ceste.	1	2	3	4	5	0
Hodanje po stepenicama.	1	2	3	4	5	0
Naletavanje na objekte.	1	2	3	4	5	0
Procjena udaljenosti noge/auta do ivičnjaka.	1	2	3	4	5	0
Pronalazak predmeta palih na tlo.	1	2	3	4	5	0
Prepoznavanje lica.	1	2	3	4	5	0

Pitanja se odnose na ocjenjivanje glaukomom uzrokovane funkcionalne nesposobnosti: (ne)mogućnost obavljanja radnji za koje je nužan periferni vid, (ne)mogućnost prilagodbe na tamu i bljeskove, smetnje vezane uz vid na blizinu i centralni vid i za kretanje u vanjskom prostoru (Pelčić i sur., 2017). Što je veći ukupni zbroj, to je QoL manja (Lee i sur.,2014).



GQL-15 upitnik su u svom istraživanju tijekom 2004. godine koristili Goldberg i suradnici kada su dokazali da je GQL znatno manji kod 122 glaukomska pacijenta u odnosu na 31 pojedinca iz kontrolne skupine bez glaukoma. Aktivnosti poput prilagodbe na tamu i bljeskove bile su problematične svima, no kod glaukomskih pacijenata je definitivno opažena veća smetnja vezana uz periferni i centralni vid, vid na blizinu i kretanje u vanjskom prostoru. Zaključili su da rezultati GQL koreliraju i sa stupnjem oštećenja vidnog živca i dosadašnjom progresijom bolesti te da je upotreba ovog upitnika svakako opravdana za procjenu korisnosti dosadašnje terapije i u odlučivanju o sljedećoj (Goldberg i sur., 2009).

Krajnji cilj liječenja glaukomskih pacijenata osim postizanja optimalnih vrijednosti IOT-a uzima u obzir i važnost određivanja QoL-a tih pacijenata i mogućnost njihova funkcioniranja u svakodnevnom životu (Pelčić i sur., 2017).

### 5.1.2. Živjeti s glaukomom

Činjenica je da je glaukom kronična bolest sa često doživotnom terapijom i mogućim veoma štetnim posljedicama po vid i kvalitetu života pojedinca. Unatoč tome glaukomski pacijent ukoliko se pridržava svoje terapije može voditi normalan život sve dok ne postoje ozbiljna oštećenja vidnog polja koja onemogućavaju svakodnevne aktivnosti (čitanje, pisanje, vožnja). Kad govorimo o stilu života i prehrani za pacijente s glaukomom, „umjerenost“ je ključna. U vodiču za pacijente i priručniku za medicinsko osoblje napisanom prema udžbeniku J. Flammera su pojašnjene najčešće nedoumice pacijenata vezane za svakodnevne aktivnosti (konzumacija kave, čaja, alkohola, pušenje, sudjelovanje u sportskim aktivnostima, letenje, nošenje kontaktnih leća) (Flammer, 2013).

Tijekom konzumacije velike količine tekućine u kratkom vremenu moguće je kratkoročno povećanje IOT-a. Sat vremena nakon konzumacije **kave ili čaja** može doći do umjerenog porasta IOT-a, no taj učinak nije značajan te se pacijenti ne moraju ustručavati u uživanju ovih napitaka. Općenito je preporuka piti odgovarajuće količine tekućine raspoređeno tijekom dana: ne u velikim količinama u vrlo kratkom vremenu (Flammer, 2013).

Umjeren konzumacija alkohola nije kontraindicirana kod pacijenata s glaukomom. Štoviše, veća količina alkohola može snažno smanjiti IOT za nekoliko sati u slučajevima akutnog ACG. No unatoč tome, administriranje alkohola kao terapije ima smisla samo ako ne postoji drugi način sniženja tlaka u hitnim slučajevima (Flammer, 2013).

Zbog činjenice da stariji **pušači** imaju veći rizik od razvijanja povišenog IOT-a nego nepušači svakako se preporuča prekid pušenja. I niz drugih očnih bolesti poput začepljenja mrežničnih krvnih žila, makulopatije i katarakte i općenito razvoj arterioskleroze i karcinoma je češće kod pušača i razvijaju se u ranijoj dobi nego kod nepušača. Pušenje se smatra velikim rizikom po ljudsko zdravlje koje se može prevenirati (Flammer, 2013).

Redovita **tjelesna aktivnost, pravilno opuštanje i dovoljno sna** podjednako su važni pacijentima s glaukomom. Naime, povećana tjelesna aktivnost ima tendenciju smanjivanja IOT. Iznimno kod pacijenata s pigmentiranim glaukomom kod kojih se ponekad javlja značajan porast IOT-a nakon aktivnosti. Zahvaljujući mogućnosti preventivnih mjera poput primjene pilokarpina prije vježbanja, IOT ostaje pod kontrolom pa je moguće uživanje u sportu. Bitno je pacijente osvijestiti o stanju, ukoliko to sami već nisu, da uslijed oštećenja u vidnom polju mogu biti smanjenog perifernog i vida na blizinu zbog čega tijekom tenisa ne vide lopticu, ili tijekom vožnje bicikla ne uoče prepreku (Flammer, 2013).

Premda **plivanje** ne šteti, kod **ronjenja** na veće dubine nužna je konzultacija a oftalmologom s tim da pacijent s već uznapredovanim promjenama vidnog živca svakako treba izbjegavati ronjenje (Flammer, 2013).

IOT kod glaukopskih pacijenata u **sauni** reagira kao i kod zdravih pojedinaca: smanjuje se tijekom boravka u sauni i onda vraća na prosječne vrijednosti tijekom 1 h nakon izlaska (Flammer, 2013).

Najčešći upiti pacijenata upućenih zdravstvenom osoblju jesu oni vezani za **letenje**. Naime, s fizikalnog stajališta IOT se definira kao razlika apsolutnog očnog tlaka i trenutnog atmosferskog tlaka. Kako letenjem dolazi do brzog pada atmosferskog tlaka došlo bi se do zaključka da to uzrokuje relativno povećanje IOT-a. Opisana promjena često ne predstavlja problem pacijentima jer u avionu postoji umjetni atmosferski tlak koji u većoj mjeri kompenzira prirodni pad tlaka na većoj nadmorskoj visini. Zaključno, pacijenti s glaukomom mogu slobodno letjeti jer promjena nadmorske visine ne inducira značajan porast IOT-a (Flammer, 2013).

Dodatno upozorenje je nužno pacijentima koji sviraju **puhački instrument** (flauta, oboa, rog, klarinet, saksofon, fagot, trube, tube..) jer to može dovesti do prolaznog povišenja IOT-a pa je nužno savjetovanje s oftalmologom i prilagodba režima doziranja terapije (Flammer, 2003).

Pacijenti s glaukomom obično mogu nositi **kontaktne leće**, ali je nužno da se i to dogovori s oftalmologom. Nakon dugogodišnjeg nošenja kontaktnih leća moguće su promjene na konjuktivi i to uz limbus rožnice što dovodi do većeg rizika za začepljenje ili fistuliranje filtracijskog jastučića ukoliko bi antiglaukomska operacija bila neophodna. Osim navedenog, antiglaukomske kapi sadrže konzervanse (npr. benzalkonijev klorid) pa se preporuča skidanje leća prije i stavljanje tek 30 min nakon ukapavanja (Andrew i Titcomb, 2004). Također konzervansi mogu pogoršati stanje „suhog oka“ što dodatno otežava i nošenje leća.

### **5.1.3. Trudnoća i dojenje**

Kao i kod ostalih kroničnih bolesti, tako se i kod primjene antiglaukomskih lijekova poseban naglasak stavlja na njihovu primjenu u trudnoći i dojenju. Tijekom trudnoće dolazi do promjena u fiziologiji oka koje mogu utjecati na vrijednosti IOT-a, kao i na vjerodostojnost njegova mjerenja. Kod pacijentica s glaukomom koje zatrudne ili koje tijekom trudnoće razviju glaukom nužna je prilagodba terapije. Nužno je naglasiti pacijentici da se po saznanju o trudnoći što prije konzultira sa svojim oftalmologom. Kao i za druge kronične bolesti, potencijalni rizici za plod u slučaju nastavka terapije tijekom trudnoće se moraju procijeniti u odnosu s rizikom oštećenja vida majke. Najosjetljiviji period je prvo tromjesečje trudnoće radi potencijalne teratogenosti budući da je većina antiglaukomskih lijekova u skupini C (što znači da se štetno djelovanje pokazalo na životinjama, ili da nema dovoljno podataka na ljudima i životinjskim modelima).

S obzirom na to da se tijekom trudnoće vrijednosti IOT-a snizuju, privremeni prekid terapije dopušta se u nekih pacijentica, ali uz strogo kontroliranje IOT-a tijekom trudnoće. Ako je nastavak terapije obvezan, treba se propisati najmanja učinkovita doza lijeka te minimizirati sistemsku apsorpciju lijeka zatvaranjem otvora suznih kanala nakon kapanja, zatvaranjem vjeđa i uklanjanjem viška kapljica nakon kapanja (European Glaucoma Society, 2017b). Nedostaju dobro kontrolirane studije trudnicama zbog čega nije moguće točno odrediti preciznu incidenciju štetnih učinaka pojedinog lijeka niti isključiti do sada nezabilježene štetne učinke za plod.

Tablica 12. Štetni učinci antiglaukomskih lijekova tijekom trudnoće i dojenja.

		TRUDNOĆA			DOJENJE	
		skupina tox.	pokus na životinjama	ljudi		
				teoretski rizik	prijavljeni slučajevi	
<b>PARASIMPATOMIMETICI</b>		<b>C</b>	teratogenost	teratogenost, disregulacija protoka kroz posteljicu	meningizam u novorođenčadi	napadaji, vrućica, znojenje
<b>SIMPATOMIMETICI (BRIMONIDIN)</b>		<b>B</b>	bez značajnog učinka	produljeni porođaj, hipotonija maternice	nema prijavljenih nuspojava	depresija CNS-a, hipotenzija i apneja
<b>ANALOZI PROSTAGLANDINA</b>		<b>C</b>	velika incidencija pobačaja	kontrakcije maternice	jedan slučaj abortusa	nema prijavljenih nuspojava
<b>β-BLOKATORI</b>		<b>C</b>	zakašnjela fetalna osifikacija, resorpcija fetusa	teratogenost tijekom 1. tromjesečja, promjene u srčanom ritmu, respiratorne smetnje	aritmija i bradikardija, otežana kontrola disanja u novorođenčeta	kontroverze oko koncentracije u mlijeku, apneja i bradikardija
<b>INHIBITORI KARBOANHIDRAZE</b>	<b>topikalni</b>	<b>C</b>	smanjena porođajna masa, malformacije kralježaka	manja masa ploda	nema prijavljenih nuspojava	nema prijavljenih nuspojava
	<b>oralni</b>		anomalija udova	anomalija udova	pojava teratoma	nema prijavljenih nuspojava

B- Nema dokaza o rizičnosti u ljudi, a istraživanja na životinjama pokazuju rizik ili nema odgovarajućih istraživanja na ljudima a istraživanja na ljudima ne dokazuju rizik.

C- Rizik se ne može isključiti. Istraživanja na ljudima su nedostatna, a istraživanja na životinjama pokazuju štetan utjecaj ili su također nedostatna. Potencijalna korist eventualno može premašiti potencijalnu štetu. ( prilagođeno prema European Glaucoma Society, 2017b).

Iz Tablice 12 je vidljivo da brimonidin pripada skupini B te se smatra sigurnim tijekom trudnoće, no postoje podatci o zabilježenim nuspojavama središnjeg živčanog sustava u male djece. Iako i betaksolol pripada B skupini karakterizira ga veliki volumen raspodjele u fetalnoj cirkulaciji, visok stupanj vezanja za proteine seruma i manje izražene nuspojave središnjeg živčanog sustava ploda. Primjenu analoga prostaglandina treba oprezno razmotriti, jer potencijalno mogu dovesti do kontrakcija maternice te je nužno odmah prekinuti terapiju ukoliko se preuranjene kontrakcije pojave. Dosad nema radova koji pokazuju štetnost topičkih inhibitora karobanhidraze tijekom trudnoće u ljudi, međutim, studije na životinjama pokazale su da visoke sistemske doze mogu dovesti do male porođajne mase potomka. Što se tiče

fiksni kombinacija, one su sve u kategoriji C te je nužno razmotriti svaki lijek zasebno s obzirom na omjer korist/rizik (European Glaucoma Society, 2017b).

Poseban oprez potreban je i tijekom dojenja. Prema preporukama Američke pedijatrijske akademije inhibitori karboanhidraze i  $\beta$ -blokatori mogu se koristiti u dojilja kad su to ujedno i prvi lijekovi izbora u liječenju kongenitalnog glaukoma (European Glaucoma Society, 2017b).

## **5.2. SIGURNIJA PRIMJENA LIJEKOVA**

Kada pacijent kojemu je tek dijagnosticiran OAG dođe po svoju terapiju u ljekarnu treba mu se pojasniti da glaukom kao bolest nije moguće u potpunosti izliječiti, ali da redovnom i pravilnom upotrebom propisane terapije može biti kontroliran IOT i time odgođeno veće oštećenje vida. Kako je glaukom u ranim stadijima često asimptomatsko stanje, nije rijetko da pacijenti pomisle kako je jednokratna terapija kapima dovoljna zbog čega je veoma bitno naglasiti važnost dugoročnog liječenja i redovitih posjeta oftalmologu. S pacijentom treba provjeriti tehniku instilacije kapi i po potrebi je korigirati s naglaskom na instilaciju samo jedne kapi u konjunktivalnu vrećicu u vanjskom očnom kutu uz nužan pritisak na punktum za smanjenje sistemskih nuspojava. Za sigurniju primjenu lijekova nužno je raspraviti i razmak između ukapavanja kapi, tj. režim od 12 h pri upotrebi  $\beta$ -blokatora i simpatomimetika, a režim od 6 h u slučaju primjene pilokarpina. Također treba naglasiti potrebu ukapavanja različitih kapi u odgovarajućim vremenskim razmacima i u odgovarajućem redosljedu, gdje primjerice instilacija pilokarpina uvijek prethodi instilaciji simpatomimetika radi izbjegavanja boli uslijed jake mioze nakon slabe midrijaze. Primjena kapi u vodenoj otopini prethodi ukapavanju viskoznijih kapi ili suspenzija kod kojih je vrijeme kontakta duže (Andrew i Titcomb, 2004). Zbog nasljednog čimbenika bolesti korisno je savjetovati i odlazak na rutinski pregled rođaka u prvom koljenu. Bolesnici s rizikom akutnog napada ACG, tj. oni bolesnici s utvrđenom plitkom prednjom sobicom i uskim kutom trebaju biti upozoreni od strane svog liječnika i ljekarnika na simptome napada akutnog glaukoma, precipitirajuće faktore kao i na veliki broj lijekova koje moraju izbjegavati radi kontraindikacija (Andrew i Titcomb, 2004). Sistemski lijekovi koji mogu izazvati zatvaranje kuta u predisponiranih pojedinaca su inhalacijski bronhodilatatori (ipratropij bromid i/ili salbutamol), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), triciklički antidepresivi, lijekovi za prehladu i gripu, mišićni relaksansi, antiepileptici (topiramet) i ostale tvari s parasimpatolitičkom i simpatomimetičkom aktivnošću (European Glaucoma Society, 2017b).

### **5.2.1. Topikalna primjena oftalmičkih lijekova**

Pravilna topikalna primjena oftalmičkih lijekova je od iznimne važnosti kako bi se postigao što bolji terapijski učinak, a istodobno izbjegle neželjene lokalne i sistemske nuspojave. Pacijente je važno uputiti na strogo pridržavanje preporuka opisanih u svakoj Uputi o lijeku priloženoj u pakiranju lijeka. U prvu ruku se to odnosi na potreban vremenski razmak primjene različitih lijekova, uklanjanje kontaktnih leća i higijenske mjere koje podrazumijevaju pranje ruku i pažljivo rukovanje lijekom i ambalažom s ciljem izbjegavanja kontaminacije (izbjegavati dodir kapaljke okom, vjeđom, i sl.). Izbjegavanjem kontaminacije smanjuje se vjerojatnost lokalnih nuspojava uzrokovanih infektivnim tvarima (Banovac i sur., 2011).

Kod pravilne primjene lijekova u oko važno je izbjegavati ispiranje lijeka. Osim što i sam prirodni spontani tok suza ispire lijek s površine oka u roku 5 minuta, sličan utjecaj ima i neposredna primjena nekog drugog lijeka. EGS smjernice kao i većina Uputa o lijeku za pravilnu primjenu kapi u politerapiji navode nužan razmak od barem 5 minuta za instilaciju dva različita lijeka. Kada se dva lijeka kapaju sa samo 30 sekundi razmaka, gotovo 50% prvog lijeka bit će isprano, a već uz razmak od barem 5 minuta učinak ispiranja se smanji na 15 % (European Glaucoma Society, 2017b).

### **Putovi apsorpcije topikalno primjenjenih oftalmičkih lijekova**

Antiglaukomski lijekovi najčešće dolaze u obliku suspenzija, a ponekad i u obliku masti ili gela što pogoduje boljoj lokalnoj apsorpciji lijeka radi duljeg zadržavanja djelatne tvari na površini oka. Osim spomenutog vremena zadržavanja lijeka, na samu apsorpciju utječe i vezanje lijeka na proteine suza i metabolizam lijeka putem proteina suza i tkiva. Da bi se pacijentima mogao uputiti kvalitetan savjet o načinu topikalne primjene oftalmičkih lijekova nužno je da liječnici i ljekarnici poznaju putove apsorpcije istih. Željeni putovi apsorpcije kojim se očekuje terapijski učinak lijeka jesu apsorpcija putem rožnice i spojnice gdje lijek dolazi do šarenice i cilijarnog tijela odakle ulazi u sistemsku cirkulaciju. Ono što se nastoji izbjeći je eliminacija lijeka putem nazolakrimalnog sustava jer takva apsorpcija istovremeno dovodi do smanjenog terapijskog učinka i porasta učestalosti kako lokalnih tako i sistemskih nuspojava. Nazolakrimalni sustav fiziološki služi za odvođenje suza s površine oka. Suze se stvaraju blizu vanjskog ugla oka u lakrimalnim žlijezdama odakle teku do unutrašnjeg ugla preko jabučice kako bi čistile i vlažile površinu oka. U unutarnjem kutu su smještene suzne točkice putem kojih se suze odvođuju suznim kanalicima u suznu vrećicu gdje se u koštanoj udubini orbite nastavlja na nazolakrimalni kanal koji se prazni u nosnu šupljinu.

Kako suze, tako se opisanim nazolakrimalnim sustavom odvede i topikalno primjenjeni oftalmički lijekovi gdje s obzirom na bogatu prokrvljenost nosne šupljine i ždrijela može doći do značajne sistemske apsorpcije (Banovac i sur., 2011). Primjerice, kapanjem samo jedne kapi 0,5%-tnog timolola moguće je postići serumske koncentracije ekvivalentne 10 mg neselektivnog  $\beta$ -blokatora uzetog oralno (European Glaucoma Society, 2017b).

### Nazolakrimalna okluzija

Postupak nazolakrimalne okluzije (Slika 11) nužno je poduzeti odmah po primjeni lijeka kako bi se smanjila sistemska apsorpcija lijeka čime se značajno proširuje njihova terapijska širina i pacijentu omogućuje lakše podnošenje terapije. Nazolakrimalna okluzija podrazumijeva zatvaranje oka nakon primjene lijeka uz pritisak unutarnjeg očnog kuta jagodicom kažiprsta u trajanju 2-3 minute čime se pritišću suzne točkice i kanalići (suzna vrećica je zaštićena koštanom pregradom). Pritiskom je smanjeno prekomjerno otjecanje lijeka putem suznih točkica i kanalićima nazolakrimalnim kanalom u nosnu šupljinu i ždrijelo. Primjerice, gorak ili promijenjen okus u ustima i ždrijelu nakon topikalne primjene je znak da je došlo da prolaska nazolakrimalnim sustavom te je tada potrebno savjetovati pacijente o ispravnom mjestu pritiska (ne pritiskati korijen nosa ili koštane dijelove očne šupljine), duljem trajanju pritiska i jačem pritisku (Banovac i sur., 2011). Kako su sistemskim nuspojavama skloniji stariji bolesnici na kroničnoj terapiji, nužno ih je svaki put podsjetiti na pravilnu primjenu.



- 1) Prije kapanja oprati ruke.
- 2) Pri otvaranju bočice voditi računa da se ne dodiruje vrh kapaljke.
- 3) Promućkati bočicu ako je to na njoj naznačeno. Ako je bila u hladnjaku, zagrijati ju među dlanovima do sobne temperature.
- 4) Otvoriti kapi, povući glavu unazad ili leći i gledati prema gore. Polako povući donji kapak kažiprstom druge ruke i gledati gore, kako bi se stvorio džep u koji će se ukapati lijek.
- 5) Ukapati jednu kap lijeka, ali ne dodirivati oko, očni kapak ili bilo koju drugu površinu vrhom bočice.



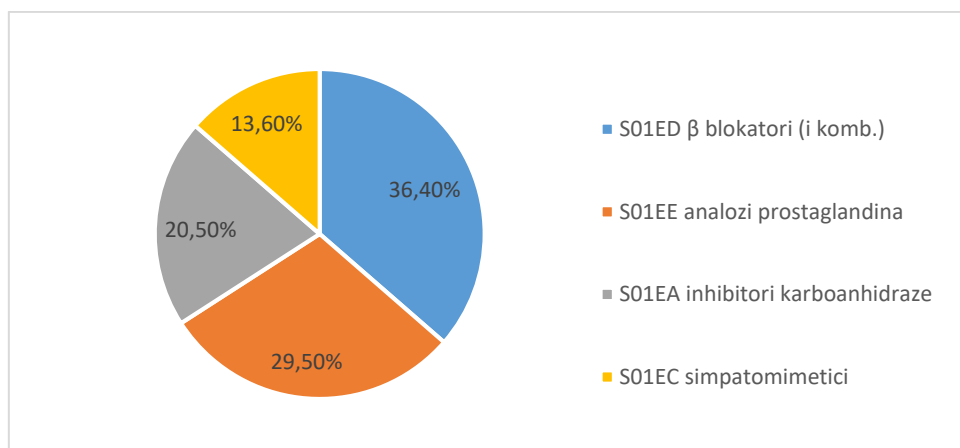
- 6) Nakon uporabe, pustiti donji kapak. Zatvoriti oba oka i blago pritisnuti unutrašnji ugao (kod nosa) oka kako bi lijek ostao u oku, a kako bi se spriječilo otjecanje lijeka suznim kanalom u nosnu šupljinu (nazolakrimalna okluzija).
- 7) Držati oči zatvorene 1-3 min i ne micati očne jagodice. Ne trljati oči. Može se zamagliti vid, ali će se za par minuta razbistriti treptanjem.

Slika 11. Pravilna instilacija kapi (koraci 1-7) (preuzeto i prilagođeno prema [www.glaucoma.org](http://www.glaucoma.org))

### 5.2.2. Nuspojave

Nuspojave antiglaukumskih pripravaka su česte, a mogu biti i poprilično neugodne te dovesti do smanjene adherencije pacijenta. U prilog navedenom govori i činjenica da je antiglaukomska farmakoterapija kronična i da je s vremenom moguća dodatna otežana podnošljivost ovih lijekova.

Više od polovice nuspojava koje su prijavljivane Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u periodu od ožujka 2005. do travnja 2011. je prijavljeno od strane ljekarnika što potvrđuje važnost ljekarnika u prepoznavanju nuspojava, ali i odgovornosti u mogućoj prevenciji istih, čime doprinose većoj kvaliteti života pacijenta i pozitivno utječu na adherenciju prema terapiji. Naime, analizom prijavljenih nuspojava uočen je neočekivano veliki broj sistemskih nuspojava koje su mogle biti izbjegnute ili ublažene već samom pravilnom primjenom lijekova. U spomenutom periodu HALMED-u je prijavljeno 140 nuspojava potencijalno povezanih s primjenom antiglaukumskih lijekova kod 44 pacijenta. Među tih 44 pacijenta omjer žena i muškaraca je 4,2:1, iz čega slijedi da su nuspojave 4 puta češće u žena nego u muškaraca (Banovac i sur., 2011).



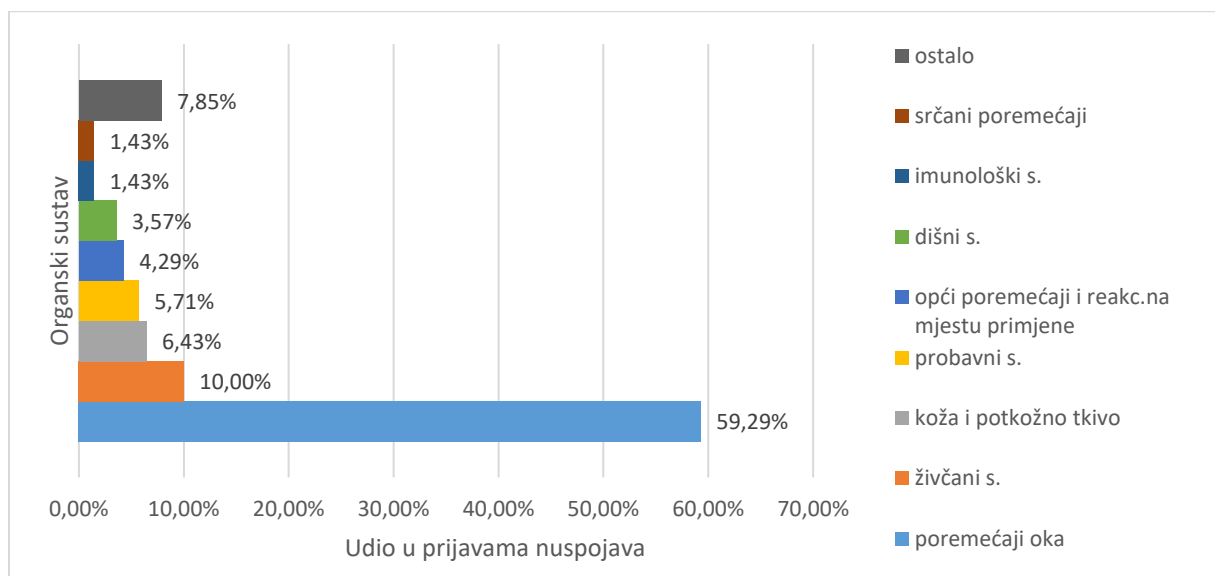
Slika 12. Udio prijavljenih nuspojava po Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova (ATK) (prema Banovac i sur., 2011.)

Iz prikaza udjela nuspojava po Anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova je vidljivo da se najveći udio od čak 36,4% povezuje s primjenom β-blokatora, kako u monoterapiji, tako i u fiksnim kombinacijama (Slika 12). Iako se iz prikaza čini da simpatomimetici izazivaju najmanje nuspojava (13,6%) no, budući da su to najmanje propisivani lijekovi udio nuspojava u odnosu na udio potrošnje prema broju prodanih kutija u RH tijekom 2009. godine relativno je visok. Naime, prema dostupnim podacima radi se o samo 4,1% u udjelu prodanih kutija tijekom 2009. godine iz čega slijedi da se brimonidin, kao



$\alpha_2$  agonist, zapravo smatra odgovornim za tri puta veći broj nuspojava u u ukupnom broju (Banovac i sur., 2011).

Zastupljenost lokalnih neželjenih reakcija je 69%, dok je sistemskih koji su obuhvaćali različite organske sustave 31% (Slika 13). Lokalne nuspojave se primarno odnose na poremećaje oka (svrbež, iritacija, hiperemija, pojačano suzenje, edem vjeđa, zamućenje vida, eritem vjeđa, bol u oku, rast trepavica, konjunktivalnu hiperemiju i svrbež vjeđa) uključujući i poremećaje kože i potkožnog tkiva (hiperpigmentacija kože). Sistemske reakcije koje su najčešće prijavljivane su poremećaji žičanog sustava (glavobolja, disgeuzija parestezija) i poremećaji probavnog sustava (mučnina, dijareja) (Banovac i sur.,2011).



Slika 13. Udio prijavljenih nuspojava prema organskim sustavima (prema Banovac i sur.,2011)

Kod 7 od 44 pacijenata prilikom analize prijave nuspojave stanje je ocijenjeno kao ozbiljno, što podrazumijeva da je makar jedna nuspojava uzrokovala ili produljila hospitalizaciju, dovela do životno ugrožavajućeg stanja, smrti, trajnog ili teškog invaliditeta, nesposobosti ili kongenitalne anomalije (Banovac i sur.,2011).

Nepodnošljivost može biti uzrokovana samom djelatnom tvari u određenom pripravku, ali i pomoćnom tvari kao što je konzervansom potaknuta iritacija oka.

## **Nuspojave uzrokovane djelatnom tvari**

### **Analizi prostaglandina**

Neke od najzanimljivijih nuspojava vežemo uz primjenu ovih oftalmičkih hipotenzivnih lipida. Naime, tijekom kliničkog ispitivanja za stavljanje u promet lijeka travoprost kod polovice ispitanika je opaženo produljenje i zadebljanje trepavica. Uz te estetske poželjne nuspojave često su prijavljivane i promjene poput tamnjenja kože kapaka i periorbitalne kože, dok je kod bolesnika sa zeleno-smeđim i plavo-smeđim očima vrlo česta i pigmentacija šarenice pa čak i nakon nekoliko mjeseci ili godina primjene. Nastanak ovih nuspojava se prepisuje povećanom deponiranjem melanina u melanocitima ciljanih tkiva pod utjecajem prostaglandina. U odnosu na bimatoprost i travoprost kod latanoprost je češća blaga hiperemija i nuspojave vezane uz subkliničku upalu oka. Zbog potencijalnih sistemskih učinaka primjena u trudnoći im je opravdana isključivo ako potencijalna korist nadilazi rizik za dijete, a s obzirom da prelaze u majčino mlijeko ne preporučuju se niti dojiljama (Banovac i sur.,2011).

### **Antagonisti $\beta$ -adrenergičkih receptora**

Iako se primjenjuju topikalno, kod ove skupine lijekova najveći problem predstavlja sistemska apsorpcija do koje dolazi u većoj ili manjoj mjeri. Već je bilo riječi o podjeli lijekova unutar ove skupine ovisno o selektivnosti, što je i bitna podjela ovisno o potencijalu uzrokovanja nuspojava kod pacijenata s određenim komorbiditetima. Određeni stupanj bradikardije i hipotenzije prisutan je kod svih  $\beta$ -blokatora, ali izraženije je kod neselektivnih. Iako nisu kontraindicirani kod dijabetičara, potrebno je uzeti u obzir rizik maskiranja simptoma hipoglikemije uslijed sistemske apsorpcije, te kod pacijenata s čestim hipoglikemijama preporučiti one kardioselektivnije (Andrew i Titcomb, 2004). Od pripravaka registrirani u RH jedino je betaksolol kardioselektivan zbog čega ima najmanju vjerojatnost izazivanja bronhkonstrukcije. Bitno je naglasiti da s povišenjem doze kardioselektivnost topički primijenjenih  $\beta$ -blokatora opada, čak i u terapijskim koncentracijama zbog čega su kontraindicirani kod većine srčanih bolesnika, točnije onih sa sinusnom bradikardijom, AV blokom II i III stupnja, zatajenjem srca i kardiogenim šokom, te kod bolesnika s bronhalnom astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (Banovac i sur., 2011). Kartenolol je  $\beta$ -blokator s intrizičkom simpatomimetičkom aktivnosti, što znači da ovisno o primijenjenoj dozi i koncentraciji endogenog liganda djeluje ili kao agonist ili kao antagonist te je manje

vjerojatno da će dovesti do bronhospazma i perifernih vaskularnih nuspojava (nije registriran na tržištu RH) (Banovac i sur., 2011).

Bitno je napomenuti da je moguće izbjeći ove nuspojave zamjenom farmaceutskog oblika lijeka i pravilnim apliciranjem kapi uz nazolakrimalnu okluziju. Iako u RH nema odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet, 0,1%-tni timolol u obliku gela se 10 puta manje sistemski apsorbira od 0,5%-tnih kapi timolola zbog čega je dobra alternativa za one bolesnike kojima su  $\beta$ -blokatori veoma učinkoviti, ali uzrokuju sistemske nuspojave (Rouland i sur., 2002).

### **Inhibitori karboanhidraze**

Tijekom primjene acetazolamida kao sistemskog inhibitora karboanhidraze moguća je opća slabost koja podrazumijeva umor, depresiju, gubitak težine te smanjeni libido. Na početku terapije je čest osjećaj trnaca u udovima ili parestezija koji se gube s vremenom, na što je bitno upozoriti pacijente (Andrew i Titcomb, 2004). Kako je to derivat sulfonamida, ne smiju ga primjenjivati pacijenti alergični na sulfonamide, te je nužan oprez kod pacijenata na terapiji s acetilsalicilnom kiselinom radi moguće teške acidoze, kao i kod pacijenata na terapiji fenitoinom zbog povišenja serumske koncentracije fenitoina dok u kombinaciji s drugim antikonvulzivima može dovesti do potencijalno teške osteomalacije. Radi navedenih nuspojava primjena mu je ograničena iako je veoma potentan u snižavanju IOT-a (Banovac i sur., 2011).

Od lokalnih pripravaka na tržištu RH su registrirani dorzolamid i brinzolamid čije su najčešće lokalne nuspojave zamagljeni vid, osjećaj bockanja i peckanja u oku i konjuktivitis, a od sistemskih su najprisutnije umor, glavobolja, suha usta, mučnina i promjena osjeta okusa, tj. gorak okus (disgeuzija). Do disgeuzije dolazi kod 1-10% bolesnika uslijed prolaska kapi u nazofarinks kroz nazolakrimalni kanal što se može izbjeći pravilnom instilacijom kapi uz nazolakrimalnu okluziju. U literaturi se navodi da brinzolamid uzrokuje manje žarenja i peckanja nakon ukapavanja od dorzolamida (Stewart i sur., 2004).

### **Simpatomimetici: $\alpha_2$ selektivni adrenergički agonisti**

Na tržištu RH od lijekova sa simpatomimetičkim djelovanjem je registriran jedino  $\alpha_2$  selektivni adrenergički agonist brimonidin. U šestomjesečnom kliničkom istraživanju provedenom s ciljem praćenja nuspojava antiglaukopskih lijekova došlo se do zaključka da se brimonidin povezuje s najviše nuspojava u odnosu na druge antiglaukopske lijekove i to ponajprije u vidu alergijskih reakcija (kod >10 % pacijenata). Alergijske reakcije se očituju

kao alergijski blefarokonjuktivitis, bockanje/peckanje u oku, hiperemije, osjećaja stranog tijela (Bhatt i sur., 2005). Uz primjenu brimonidina su moguće i sistemske nuspojave poput umora, suhoće usta, glavobolje, pospanosti, depresije i aritmije. Brimonidin uzrokuje miozu, za razliku od dipivefrina koji uzrokuje midrijazu nepoželjnu kod bolesnika s ACG. Radi mogućeg potenciranja učinka lijekova poput MAO inhibitora i antidepresiva s djelovanjem na noradrenergičku transmisiju, brimonidin je kontradiciran uz istovremenu primjenu s tim lijekovima (Banovac i sur., 2011).

### **Nuspojave uzrokovane pomoćnim tvarima – konzervansi**

Većina topikalno primjenjenih oftalmičkih lijekova za liječenje glaukoma uzrokuju iritaciju oka, no teško je razlučiti da li je ona posljedica djelatne tvari ili konzervansa. Najčešće korišten konzervans je benzalkonijev klorid, BAK, kvarterni amonijev spoj čija primjena korelira sa znakovima i simptomima bolesti površine oka kao što su suho oko, disfunkcija Meibomovih žlijezda i kronične alergije (European Glaucoma Society, 2017b).

U in vitro provedenim ispitivanjima gdje je korišten 0,01%-tni BAK dokazano je da uzrokuje prekid u normalnoj citokinezi i mitotičkoj aktivnosti te dovodi do degeneracije ljudskih epitelnih stanica rožnice u roku 2 sata. Poznato je da BAK u većim koncentracijama uzrokuje nekrozu, a u manjim apoptozu iz čega slijedi da vjerojatno i stupanj iritacije ovisi o dozi primijenjenog konzervansa (De Saint i sur., 1999). Ukoliko se lijek primjenjuje više puta dnevno, vjerojatnije je da će dovesti do neželjenih pojava uslijed većeg unosa konzervansa. U nizu provedenih studija dokazana je jednaka terapijska učinkovitost pripravaka sa i bez konzervansa. Kako bi smanjili rizik za razvoj ili pogoršanje simptoma bolesti površine oka, preporuke su primjena pripravaka sa što nižom koncentracijom BAK-a ili onih koji uopće ne sadrže BAK (Lee i sur., 2014). Dodatno je potrebno upozoriti pacijente koji koriste kontaktne leće da ih skidaju prije primjene kapi i ponovno stavljaju tek nakon 15 minuta. Kako je većina pacijenata upoznata s rizicima primjene konzervansa, i sami pacijenti preferiraju upotrebu pripravaka bez konzervansa kojih je na tržištu RH nažalost jako malo te su skuplji u odnosu na one koji sadrže konzervanse (Tablica 13). Kako bi se smanjio utjecaj konzervansa preporuča se da pacijenti dodatno hidratiziraju oči primjenom kapi „umjetne suze“. Bitno za naglasiti je da nisu svi pacijenti osjetljivi na konzervanse, niti se sve nuspojave topički primjenjenih antiglaukumskih lijekova mogu pripisati djelovanju konzervansa.

Tablica 13. Zastupljenost konzervansa u antiglaukomskim pripravcima registriranih u RH.  
(prema podacima s www-halmed.hr)

skupina		INN	zaštićeno ime	sadržaj BAK* (mg/ml)		
ANALOZI PROSTAGLANDINA	LATANOPROST	Lapovis	0,2			
		Latapres	0,2			
		Latanox	0,2			
		Unilat	0,1			
		Xalatan	0,2			
	TRAVOPROST	Protravis	0,12			
		Travatan	***			
	TAFLUPROST	Saflutan **				
	BIMATOPROST	Lumigan	0,2			
Lumigan **						
β BLOKATORI	TIMOLOL	Vizioblok				
		Timalen (0,25 i 0,5%)	0,1			
	BETAKSOLOL	Betoptic	0,1			
INHIBITORI KARBOANHIDRAZE	BRINZOLAMID	Azopt	0,1			
	DORZOLAMID	Dorvis	0,075			
		Trusopt	0,075			
		Dorzol	0,075			
		Oftidor	0,075			
α <sub>2</sub> AGONISTI	BRIMONIDIN	Alphagan	0,05			
		Bimanox	0,05			
		Luxfen	0,05			
β BLOKATOR	TIMOLOL	A. PROSTAGLANDINA	LATANOPROST	Lapovis	0,2	
				Xalacom	0,2	
				Timlatan	0,2	
		TRAVOPROST	Travoprost/Timolol Mylan	0,15		
			Duotrav	***		
		TAFLUPROST	Taptiqom **			
		BIMATOPROST	Bimatoprost/Timolom Mylan	0.005		
			Ganfort			
		INH. KARBOANHIDRAZE	DORZOLAMID	BRINZOLAMID	Azarga	0,05
				Dorvis plus	0,075	
				Glaumax	0,075	
				Oftidorix	0,075	
				Cosopt	0,075	
				Cosopt iMulti		
				Cosopt PF **		
		Oftidorix PF				
		α <sub>2</sub> agonist	BRIMONIDIN	Combigan	0,05	
INH. KARB. BRINZ.	Simbriza	0,03				

\*BAK-benzalkonijev klorid/ \*\*jednodozirni oblik/\*\*polikvaternij-1/bez konzervansa

### 5.3. ADHERENCIJA PACIJENATA

Glaukom je kronična progresivna bolest koja zahtjeva kontinuiranu dugoročnu suradnju bolesnika i liječnika tijekom čitavog procesa liječenja. Kada je riječ o suradnji pacijenta susrećemo se s dva pojma koja se često u praksi isprepliću: suradljivost (*compliance*) i

pridržavanje terapije (*adherence*). Oba termina podrazumijevaju suradnju bolesnika uz pridržavanja preporuke liječnika/ljekarnika. Međutim, suradljivost je pasivnija i odnosi se na pacijente koji koriste svoj lijek, no pritom se ne pridržavaju točnih uputa (način primjene, vremenski razmak, broj tableta i sl.). Adherentan pacijent je aktivniji, te primjenjuje terapiju i nefarmakološke savjete točno onako kako su mu i objašnjeni. U literaturi se dodatno navodi i pojam ustrajnosti (*persistence*) koji predstavlja vremenski period tijekom kojeg je pacijent adherentan (Robin i Grover, 2011).

Unazad 30-tak godina adherencija pacijenata s glaukomom nije značajno promijenjena, govoreći u postotcima čak se 30-75% bolesnika ne pridržava danih uputa, unatoč pojednostavljenim shemama za uzimanje terapije (npr. kapanje jednom dnevno) i sve većoj informiranosti o bolesti ([www.uspharmacist.com](http://www.uspharmacist.com)). Smanjena suradljivost pacijenta podrazumijeva pogrešno uzimanje terapije (nedovoljnu, prekomjernu ili neodgovarajuću dozu, krivo vrijeme uzimanja), neuzimanje odgovarajućeg ili propisanog lijeka (uzimanje pogrešne terapije, ili uzimanje lijekova koje liječnik nije propisao), nepravilan način primjene lijeka (nepravilan način kapanja), neredovito uzimanje terapije (što uključuje i probleme povezane s nuspojavama lijekova, njihovu cijenu i neredovitu opskrbu lijekovima) (European Glaucoma Society, 2017b).

Čimbenike koji mogu biti uzrok smanjenog pridržavanja propisane terapije Europsko društvo za glaukom svrstava u 4 skupine :

- okolišni (npr. velike životne promjene, brzi način života s puno putovanja i dr.),
- lijekovi (npr. cijena, nuspojave, kompliciran režim doziranja),
- bolesnici (npr. druge bolesti, slabo razumijevanje bolesti),
- zdravstveni djelatnici (npr. neodgovarajuća komunikacija s liječnikom, ljekarnikom).

Dodatno se navodi da se muškarci općenito manje pridržavaju terapije kroničnih bolesti nego žene, te da se u početnim stadijima bolesti dok su simptomi manje prisutni i intenzivni većina bolesnika značajno manje pridržava uputa (Robin i Grover, 2011).

### **Poboljšanje pridržavanja terapije**

Jedan od najvažnijih čimbenika je informiranost i edukacija pacijenta o njegovoj bolesti te prilagodba terapijskih režima pacijentovom stilu života. Pacijentu s glaukomom važno je objasniti tijek razvoja simptoma koji mogu i izostati. No to što simptomi pacijenti nisu uočljivi ili ih se pripisuje nekim drugim stanjima poput alergije ili umora ne znači da bolest

nije prisutna i da ne može brzo dovesti do velikog oštećenja (ukoliko se ne pridržava terapije). Osim toga, bitno je naglasiti kako je riječ o kroničnoj terapiji jer što pacijent to prije prihvati bolji će biti rezultati terapije i u konačnici veća kvaliteta života. Pacijenti su zadovoljniji terapijom, a time i suradljiviji ukoliko se propisani lijekovi uzimaju jednostavno, u što rjeđim intervalima doziranja i ne uzrokuju lokalne ili sistemske nuspojave (Joseph i Pasquale, 2011).

S obzirom da je glaukom češći u starije populacije, nužno je uzeti u obzir i moguća fizička ograničenja primjene lijekova kao što je mogući problem u pacijenata s reumatoidnim artritismom kojima je teško stisnuti bočicu tijekom instilacije kapi ili pacijentima s tremorom uslijed Parkinsonove bolesti kojima je otežano pozicioniranje bočice i usmjeravanje kapaljke. Ukoliko ove ili slične situacije onemogućuju samostalnu primjenu terapije, nužno je uključiti članove obitelji, prijatelje ili patronažnu sestru koji će preuzeti odgovornost za redovitu primjenu terapije, te se u takvim slučajevima, ako je moguće, preporučuje propisivanje lijekova još rjeđeg doziranja (Andrew i Titcomb, 2004).

Budući da niti jedna strategija za poboljšanje adherencije nije 100 % učinkovita, savjetuje se primjena individualnog pristupa. U razgovoru s pacijentom doći do informacija zašto se terapiji nije pristupalo prema preporukama, te ovisno o pacijentovim razlozima zajedničkim pristupom riješiti problem (npr. promjena terapije ukoliko je riječ o mogućim smetnjama vida nakon ukapavanja) (Joseph i Pasquale, 2017).

Iz navedenog je vidljiva bitna uloga ljekarnika u poticanju adherencije tijekom savjetovanja pacijenta, i to vezano za:

1. pojašnjenje prirode i simptoma bolesti, posebice njen progresivni i kronični tijek te naglašavanje važnosti liječenja kako bi se izbjegle kronične ireverzibilne posljedice,
2. pružanje uputa o pravilnoj primjeni topikalnih lijekova (u obliku kapi) kako bi se izbjegle nuspojave, a osigurala maksimalna učinkovitost,
3. objašnjenje mogućih neželjenih lokalnih ili sistemskih učinaka,
4. praćenje terapijskih ishoda poticanjem na redovite kontrolne preglede, ali i prepoznavanje drugih komorbiditeta i njihovog utjecaja na adherenciju,
5. prepoznavanje mogućih interakcija lijekova, kao i kontraindikacija za primjenu antiglaukomačkih lijekova.

## 5.4. POTROŠNJA LIJEKOVA U RH

Iz Izvješća o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj za 2017. godinu koju je izradio HALMED vidljivo je da neki lijekovi više nisu dostupni na tržištu RH u 2019. godini. Prvi lijekovi u terapiji glaukoma, prema potrošnji u definiranim dnevnim dozama DDD/1000/dan jesu inhibitori karboanhidraze brinzolamid i dorzolamid, a slijedi ih  $\beta$  blokator betaksolol. Financijska potrošnja najveća je za kombinacije  $\beta$ -blokatora timolola, a od ne-fiksni kombinacija za analog prostaglandina latanoprost čiji se svi registrirani pripravci u 2019. godini nalaze na osnovnoj listi lijekova, što je ekonomski prihvatljivo za pacijenta.

TABLICA 14. Prikaz ukupne potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj za sve lijekove po međunarodnom nezaštićenom imenu ATK klasifikacije (INN) koji su bili u prometu u RH u 2017. godini, iskazane brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan) i financijski, s ukupnim iznosom u kunama prema veleprodajnim cijenama za svaki lijek.

(preuzeto i prilagođeno s: <http://new.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/> pristupljeno 04.05.2019.)

ATK	NAZIV	DDD/1000/dan	UKUPNI IZNOS (kn)
S01E	<b>LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GLAUKOMA I MIOTICI</b>	3,63	56 638 636
S01EA	<b>simpatomimetici za liječenje glaukoma</b>	0,00	3 920 373
S01EA4	klonidin*	0,00	433
S01EA05	brimonidin	0,00	3 919 939
S01EB	<b>parasimpatomimetici</b>	0,07	251 733
S01EB01	pilocarpin	0,07	164 684
S01EB02	karbakol*	0,00	87 049
S01EC	<b>inh.karboanhidraze</b>	2,20	7 398 889
S01EC01	acetaloamid	0,10	543 495
S01EC03	dorzolamid	0,89	3 042 795
S01EC04	brinzolamid	1,21	3 812 599
S01ED	<b><math>\beta</math>-blokatori</b>	0,74	27 379 545
S01ED01	timolol	0,00	4 960 071
S01ED02	betaksolol	0,74	890 562
S01ED03	levobunolol*	0,00	3 121
S01ED05	kartelol*	0,00	250
S01ED51	timolol u kombinaciji	0,00	21 525 541
S01EE	<b>analози prostaglandina</b>	0,61	17 688 095
S01EE01	latanoprost	0,00	9 968 787
S01EE03	bimatoprost	0,00	2 220 439
S01EE04	travoprost	0,61	3 592 735
S01EE05	tafluprost	0,00	1 906 134

\*nisu registrirani na tržištu RH u 2019.godini



Očita je velika potrošnja  $\beta$ -blokatora koja je opravdana s obzirom na sve ranije otkrivanje glaukoma i kliničku indikaciju za početno liječenje. Ostala potrošnja lijekova ide u prilog prednosti primjene analoga prostaglandina i fiksnih kombinacija koji su najučinkovitiji u smanjenju IOT-a, s najmanjim rizikom nuspojava.

## **6. ZAKLJUČAK**

- ✓ Glaukom je vodeći uzrok ireverzibilnog gubitka vida u svijetu. Uz ranu dijagnostiku i odgovarajuće liječenje većina pacijenata može sačuvati vid i kvalitetu života.
- ✓ Početak bolesti je asimptomatski, ali je tijekom bolesti progresivan i kroničan zbog čega pacijenti postanu svjesni oboljenja tek kad nastupi znatno oštećenje vidnog polja.
- ✓ Postojeća farmakoterapija glaukoma nije etiološka, već samo simptomatska i najčešće doživotna. Cilj terapije je sniziti intraokularni tlak (IOT) i spriječiti njegovu dnevnu fluktuaciju budući da je IOT najvažniji, a ujedno i jedini čimbenik na koji je moguće djelovati lijekovima. Snižavanje IOT-a se postiže na dva načina: smanjenjem produkcije očne vodice ili njenim povećanim otjecanjem (trabekularno ili uveoskleralno).
- ✓ Ključ učinkovitog liječenja podrazumijeva redovito i pažljivo praćenje bolesnika, uključujući mjerenje IOT-a, ali i praćenje promjena vidnog polja i papile, tj. glave vidnog živca PNO koji su ujedno i jedini pokazatelji da je IOT u granicama normale.
- ✓ Krajnji cilj liječenja glaukoma osim postizanja optimalnih vrijednosti IOT-a uzima u obzir i važnost kvalitete života oboljelih i mogućnost njihova funkcioniranja u svakodnevnom životu. Pacijenti s ranim i umjerenim glaukomskim oštećenjem imaju dobar vid i blago narušenu kvalitetu života, dok je kvaliteta života znatno narušena ukoliko je oštećenje funkcije vida značajno na oba oka.
- ✓ Pri odlučivanju o liječenju svakom pacijentu treba pristupati individualno. Pacijentima s teškim oštećenjem vidnog polja, kao i mlađim pacijentima s brzom progresijom bolesti potrebna je agresivnija terapija i učestaliji kontrolni pregledi nego pacijentima s malim rizikom ili od progresije, npr. pacijenti s očnom hipertenzijom, stariji pacijenti s blagim oštećenjima i nižim IOT-om.
- ✓ Smjernice nalažu liječiti pacijente primjenom najmanjeg broja lijekova kojima se postiže terapijski učinak (kako bi terapijski režim bio što jednostavniji, uz što manje smetnji, nuspojava i sa što manjim troškovima za pacijenta).
- ✓ Na tržištu RH registrirani su antiglaukomski lijekovi iz sljedećih skupina: analozi prostaglandina,  $\beta$ -blokatori, inhibitori karboanhidraze, simpatomimetici, kolinergički agonisti te osmotski lijekovi. Prva linija su lokalno primijenjeni analozi prostaglandina ili (ne)selektivni  $\beta$ -blokatori (ukoliko nisu kontraindicirani). Kao izbor druge linije

liječenja u obzir dolaze  $\alpha$ -agonisti ili lokalni inhibitori karboanhidraze dok se kolinergički agonisti propisuju tek kao treća linija.

- ✓ Ako monoterapija nije dovoljna za snižavanje i kontrolu IOT-a, preporuča se kombinirana terapija. Politerapija nameće nekoliko novih izazova poput adherencije, „wash out“ ispiranja i povećanog izlaganja pacijenta konzervansima. Kako bi se smanjio rizik navedenog, u primjenu se uvode fiksne kombinacije lijekova sa sinergističkim djelovanjem.
- ✓ Tijekom trudnoće potencijalni rizici nastavka antiglaukomske terapije za plod moraju se odvagnuti prema riziku oštećenja vida u majke.
- ✓ Dio nuspojava (osobito sistemskih) moguće je prevenirati ili ublažiti savjetovanjem pacijenta o pravilnoj primjeni antiglaukomskih lijekova (npr. režim doziranja, vremenski razmak, nazolakrimalna okluzija). Nuspojave mogu biti uzorkovane djelatnom i/ili pomoćnom tvari zbog čega se preporuča primjena kapi bez konzervansa i/ili upotreba umjetnih suza.
- ✓ Bolesnikova suradnja, tj. pridržavanje i adherencija prema propisanoj terapiji neophodna je za učinkovito snižavanje IOT-a i prevenciju progresije glaukoma.
- ✓ Uloga ljekarnika u savjetovanju pacijenta s glaukomom je od velikog značaja za ishode liječenja. Ona se očituje kroz edukaciju pacijenta o prirodi i tijeku same bolesti te potrebi za kontinuiranim provođenjem terapije, zatim kroz detaljno savjetovanje o pravilnoj primjeni antiglaukomske terapije kako bi se postigla učinkovitost, a smanjili rizici od neželjenih učinaka. Poticanje pacijenta na adherenciju prema terapiji, kao i na njegovo aktivno uključivanje u proces liječenja kroz redovite odlaske na kontrolne preglede, pridržavanje terapijskih smjernica kao i nefarmakoloških mjera dodatno naglašavaju važnu ulogu ljekarnika u skrbi za pacijenta s glaukomom.

## 7. LITERATURA

1. Andrew S, Titcomb L. Očne bolesti Glaukom. U: Klinička farmacija i terapija. Božikov V, Bačić-Vrca V, urednici hrvatskog izdanja prema 2. engleskom izdanju, Zagreb, Školska knjiga, 2004, str.807-820.
2. Banovac M, Andrić A, Šarinić M.V, Skvrce M. N, Tomić S. Rezultati analize prijava nuspojava lijekova protiv glaukoma HALMEDU-u (2005-2011) i važnost ljekarnika u sigurnijoj primjeni tih lijekova. *Farm Glas*, 2011, 5, 329-341.
3. Behetić Đ, Duh Đ. Pristup i zbrinjavanje bolesnika s poremećajima vida i bolesti oka. Zagreb, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" , 2013. str. 80.
4. Bhatt R, Whittaker K W, Appaswamy S i sur. Prospective survey of adverse reactions to topical antiglaucoma mediactions in a hospital population. *Eye*, 2005, 19, 392-395.
5. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. Seminaria ophtalmogica, udžbenik oftalmologije. Osijek, Cerovski d.o.o. 2011, str. 127-134.
6. Cerovski B, Barišić Kutija M, Jukić T, Juratovac Z, Juri Mandić J, Kalauz M, Katušić D, i sur., Oftalmologija i optometrija, sveučilišni udžbenik. Zagreb, Manualia Universitatis studiorum Zagrabiensis, 2015, str. 22, 25, 38.
7. Current Considerations in the Treatment of Glaucoma, 2015., <https://www.uspharmacist.com/article/current-considerations-in-the-treatment-of-glaucoma>, pristupljeno 19.4.2019.
8. De Saint JM, Brignole F, Bringuier AF, Bauchet A, Feldmann G, Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.1999, 40, 619-630.
9. Dopunska lista lijekova. 30.3.2019. <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>, pristupljeno 10.5.2019.
10. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 1. *Brit J Ophthalmol*, 2017, 101, 31-72.
11. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3. *Brit J Ophthalmol*, 2017, 101, 130-160.
12. Flammer J. Glaucoma. 2 izd. Toronto, H'ogrefe Huber publishers, 2003., str 6-10; 103-137.
13. Flammer J. Živjeti sa glaukomom. U: Glaukom. V.Rogošić-V.Jurišić Friberg,urednici hrvatskog izdanja prema 3.revidiranom engleskom izdanju. Zagreb, Hrvatsko oftalmološko društvo, 2013, str 202-205.
14. Goldberg I, Clement CI, Chiang H.T, Walt G.J, Lee J.L,Graham S, Healy R.P. Assessing Quality of Life in Patients With Glaucoma Using the Glaucoma Quality of Life-15 (GQL-15) Questionnaire: original study. *J Glaucoma*, 2009, 18, 6-12.
15. Green J, Siddall H, Murdoch I. Learning to live with glaucoma: a qualitative study of diagnosis and the impact of sight loss. *Socl Sci Med*, 2002, 257-267.

16. Guedes RAP, Guedes VMP, Freitas SM, Chaoubah A. Quality of life of glaucoma patients under medical therapy with different prostaglandins. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6, 1749–53.
17. Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, Witteman JC, de Jong PT. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(6), 805-12.
18. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini. <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>, pristupljeno 5.5.2019.
19. Joseph A, Pasquale LR. Attributes Associated with Adherence to Glaucoma Medical Therapy and its Effects on Glaucoma Outcomes: An Evidence-Based Review and Potential Strategies to Improve Adherence. *Semin Ophthalmol*, 2017, 32, 86-90.
20. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11 izd., Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 106, 162, 158
21. Labiris G, Giarmoukakis A, Kozobolis VP. Quality of Life (QoL) in Glaucoma Patients. U: Glaucoma – Basic and Clinical Concepts. Rumelt S. i sur.. InTech, 2011, str. 307–318.
22. Lee J, Chan C, Wong M, Chan J, Li Q, Lai J. A randomized control trial to evaluate the effect of adjuvant selective laser trabeculoplasty versus medication alone in primary open-angle glaucoma: preliminary results. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8, 1987–1992.
23. Magistralni lijekovi – osnovna lista 1.8.2018. <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>, pristupljeno 15.5.2019.
24. Mandić Z, Novak K, Geber M. Glaukom. U: Oftalmologija. Mandić Z. i sur.. Zagreb, Manualia universitas studiorum Zagrabiensis et Mostariensis, 2014, str 143.-161.
25. Martinez A, Sanchez M. Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study. *Clin Ther*, 2008, 1120-1134.
26. Nola B. Pretrage intraokularnog tlaka. U: Oftalmologija. Čupak K, ur., Zagreb, Jumena, 1985, str. 221-224.
27. Oh DJ, Chen JL, Vajaranant TS, Dipkopf MS. Brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(1), 115-122
28. Osnovna lista lijekova. 30.3.2019. <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/> pristupljeno 10.5.2019.
29. Pelčić G, Glavina I, Jakab J. Ispitivanje kvalitete života u pacijenata s glaukomom. *Lij Vjesn*, 2017, 139, 32-37
30. Pelčić G, Vitezić D, Mršić-Pelčić J. Farmakoterapija glaukoma. *Farmaceutski glasnik*, 2011,5. Str. 311-325.

31. Popović-Suić S. Glaukom. U: Oftalmologija i optometrija, sveučilišni udžbenik, Cerovski B, Jukić T, Juratovac Z, Juri Mandić J, Kalauz M, Katušić D, Kordić R, Kuzman T, Masnec S, Perić S, Petriček I, Popović-Suić S, Škegro I, Vidović T, Vukojević N. Zagreb, Manualia universitas studiorum Zagrabienensis, 2015, str. 139-152
32. Robin A, Grover DS. Compliance and adherence in glaucoma management. *Indian J Ophthalmol*, 2011, 59, 93-96.
33. Rouland JF, Morel-Mandrino P, Elena P.P., Polzer H., Sunder Raj P. Timolol 0.1% Gel (Nyogel 0.1%®) Once Daily versus Conventional Timolol 0.5% Solution Twice Daily: A Comparison of Efficacy and Safety. *Ophthalmologica*, 2002, 216, 449-454.
34. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006, 90(3), 262-267.
35. Sažetak opisa svojstava lijeka za Azopt, 2018., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Azopt/9457/>, pristupljeno 6.4.2019.
36. Sažetak opisa svojstava lijeka za Betopic, 2018., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Betopic-5-mg-ml-kapi-za-oko-otopina/13589/>, pristupljeno 4.4.2019.
37. Sažetak opisa svojstava lijeka za Diamox, 2014., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Diamox-250-mg-tablete/11067/>, pristupljeno 6.4.2019.
38. Sažetak opisa svojstava lijeka za Lapovis, 2016., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lapovis-50-mikrograma-ml-kapi-za-oko-otopina/11939/>, pristupljeno 4.4.2019.
39. Sažetak opisa svojstava lijeka za Lumigan, 2017., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lumigan/9758/>, pristupljeno 4.4.2019.
40. Sažetak opisa svojstava lijeka za Manitol HZTM, 2014. <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Manitol-HZTM-20-otopina-za-infuziju/10469/>, pristupljeno 12.5.2019.
41. Sažetak opisa svojstava lijeka za Saflutan, 2018., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Saflutan-15-mikrograma-ml-kapi-za-oko-otopina/14597/>, pristupljeno 4.4.2019.
42. Sažetak opisa svojstava lijeka za Timalen, 2018., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Timalen-25-mg-ml-kapi-za-oko-otopina/14619/>, pristupljeno 4.4.2019.
43. Sažetak opisa svojstava lijeka za Travatan, 2006., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Travatan/10030/>, pristupljeno 4.4.2019.
44. Sažetak opisa svojstava lijeka za Trusopt, 2019., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Trusopt-20-mg-ml-kapi-za-oko-otopina/12467/>, pristupljeno 6.4.2019.
45. Shedden A, Laurence J, Tipping R. Efficacy and tolerability of timolol maleate ophthalmic gel-forming solution versus timolol ophthalmic solution in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a six-month, double-masked, multicenter study. *Clin Ther*, 2001, 23(3), 440-50.

46. Stewart WC, Day DG, Stewart JA, Holmes KT, Jenkins JN. Short-term ocular tolerability of dorzolamide 2% and brinzolamide 1% vs placebo in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension subjects. *Eye*, 2004, 18, 905-910.
47. 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
48. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1994, 112(1), 69-73.
49. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma, *JAMA*, 2014, 311(18), 1901–11.



## 8. SAŽETAK

Glaukom se smatra kroničnom bolesti koja može dovesti do oštećenja optičkog živca i vidnog polja. Ukoliko se ne liječi ili se liječi nepravilno može dovesti do ireverzibilnog gubitka vida.

Budući da ne postoji lijek kojim je moguće izliječiti glaukom, pacijenti su primorani do kraja života primjenjivati lijekove da bi se prevenirala progresija bolesti i daljnje oštećenje vida. Jedini način liječenja koji se dosada pokazao učinkovitim u očuvanju vidne funkcije je snižavanje intraokularnog tlaka (IOT). Svakom bolesniku treba odrediti individualni ciljni tlak pri kojem će progresija bolesti biti zaustavljena ili odgođena.

Preporuka Europskog društva za glaukom je započeti liječenje s monoterapijom, a ukoliko ona ne bude zadovoljavajuća uvesti kombiniranu terapiju. Najčešće propisivani lijekovi u svijetu, pa tako i u RH, jesu topikalno primijenjeni analozi prostaglandina i  $\beta$  blokatori.

Ciljevi ovog rada su pregledno i detaljno prikazati farmakoterapijske mogućnosti te naglasiti ulogu ljekarnika u postizanju željenih terapijskih ishoda. Za svaki antiglaukomijski lijek objašnjen je učinak na sniženje IOT-a te su navedene kontraindikacije i najčešće nuspojave.

Uloga ljekarnika u savjetovanju pacijenta s glaukomom se očituje kroz edukaciju pacijenta o prirodi i tijeku same bolesti te potrebi za kontinuiranim provođenjem terapije. Kroz detaljno savjetovanje o pravilnoj primjeni antiglaukomske terapije postiže se veća učinkovitost, a smanjuju rizici od neželjenih učinaka. Poticanje pacijenta na adherenciju prema terapiji, njegovo aktivno uključivanje u proces liječenja kroz redovite odlaske na kontrolne preglede, pridržavanje terapijskih smjernica kao i nefarmakoloških mjera dodatno naglašavaju važnu ulogu ljekarnika u skrbi za pacijenta s glaukomom.

## 8.SUMMARY

Glaucoma refers to a group of chronic disorders that can lead to optic nerve damage and visual-field defects. If left untreated or not treated adequately, it can lead to blindness.

While there is no cure patients will need treatment for the rest of their lives to prevent visual-field deterioration. Currently, the only approach proven to be efficient in preserving visual function is lowering intraocular pressure (IOP). The target IOP, at which the disease progression is stopped or delayed, is determined individually in each patient.

European Glaucoma Society recommended to initiate the treatment with monotherapy, but when a single therapy is not sufficient to lower or control the elevated IOP, combination therapy is indicated. Topical prostaglandin analogs and beta-blockers are the most commonly used medications in the world, including in Croatia.

The aim of this paper is to provide clear and detailed presentation of pharmacotherapeutic possibilities and to emphasize the role of pharmacists in achieving the desired therapeutic outcomes. The effect of lowering the IOT was explained for each antiglaucoma drug. Contraindications and most common side effects are also mentioned.

The role of a pharmacist in counseling a patient with glaucoma is manifested through the patient's education about the nature and course of the disease itself. Through detailed counseling on proper application of antiglaucoma therapies, effectiveness is achieved and risks of adverse effects are reduced. Encouraging the patient to adhere to therapy, his active involvement in the treatment process through regular check-ups, compliance with therapeutic guidelines and non-pharmacological underline the important role of phramacist in caring for a glaucoma patient.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## GLAUKOM: farmakoterapija i uloga ljekarnika

Andrea Duspara

### SAŽETAK

Glaukom se smatra kroničnom bolesti koja može dovesti do oštećenja optičkog živca i vidnog polja. Ukoliko se ne liječi ili se liječi nepravilno može dovesti do ireverzibilnog gubitka vida. Budući da ne postoji lijek kojim je moguće izliječiti glaukom, pacijenti su primorani do kraja života primjenjivati lijekove da bi se prevenirala progresija bolesti i daljnje oštećenje vida. Jedini način liječenja koji se dosada pokazao učinkovitim u očuvanju vidne funkcije je snižavanje intraokularnog tlaka (IOT). Svakom bolesniku treba odrediti individualni ciljni tlak pri kojem će progresija bolesti biti zaustavljena ili odgođena. Preporuka Europskog društva za glaukom je započeti liječenje s monoterapijom, a ukoliko ona ne bude zadovoljavajuća uvesti kobiniranu terapiju. Najčešće propisivani lijekovi u svijetu, pa tako i u RH, jesu topikalno primijenjeni analozi prostaglandina i  $\beta$  blokatori.

Ciljevi ovog rada su pregledno i detaljno prikazati farmakoterapijske mogućnosti te naglasiti ulogu ljekarnika u postizanju željenih terapijskih ishoda. Za svaki antiglaukomijski lijek objašnjen je učinak na sniženje IOT-a te su navedene kontraindikacije i najčešće nuspojave.

Uloga ljekarnika u savjetovanju pacijenta s glaukomom se očituje kroz edukaciju pacijenta o prirodi i tijeku same bolesti te potrebi za kontinuiranim provođenjem terapije. Kroz detaljno savjetovanje o pravilnoj primjeni antiglaukomijske terapije postiže se veća učinkovitost, a smanjuju rizici od neželjenih učinaka. Poticanje pacijenta na adherenciju prema terapiji, njegovo aktivno uključivanje u proces liječenja kroz redovite odlaske na kontrolne preglede, pridržavanje terapijskih smjernica kao i nefarmakoloških mjera naglašavaju važnu ulogu ljekarnika u skrbi za pacijenta s glaukomom.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 69 stranica, 13 grafičkih prikaza, 14 tablica i 49 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: glaukom, antiglaukomijska terapija, smjernice, adherencija

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Živka Juričić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### GLAUCOMA: pharmacotherapy and the role of a pharmacist

**Andrea Duspara**

#### SUMMARY

Glaucoma refers to a group of chronic disorders that can lead to optic nerve damage and visual-field defects. If left untreated or not treated adequately, it can lead to blindness. While there is no cure patients will need treatment for the rest of their lives to prevent visual-field deterioration. Currently, the only approach proven to be efficient in preserving visual function is lowering intraocular pressure (IOP). The target IOP, at which the disease progression is stopped or delayed, is determined individually in each patient. European Glaucoma Society recommended to initiate the treatment with monotherapy, but when a single therapy is not sufficient to lower or control the elevated IOP, combination therapy is indicated. Topical prostaglandin analogs and beta-blockers are the most commonly used medications in the world, including in Croatia.

The aim of this paper is to provide clear and detailed presentation of pharmacotherapeutic possibilities and to emphasize the role of pharmacists in achieving the desired therapeutic outcomes. The effect of lowering the IOP was explained for each antiglaucoma drug. Contraindications and most common side effects are also mentioned.

The role of a pharmacist in counseling a patient with glaucoma is manifested through the patient's education about the nature and course of the disease itself. Through detailed counseling on proper application of antiglaucoma therapies, effectiveness is achieved and risks of adverse effects are reduced. Encouraging the patient to adhere to therapy, his active involvement in the treatment process through regular check-ups, compliance with therapeutic guidelines and non-pharmacological underline the important role of pharmacist in caring for a glaucoma patient.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 69 pages, 13 figures, 14 tables and 49 references. Original is in Croatian language.

Keywords: glaucoma, antiglaucoma therapy, guidelines, adherence

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Živka Juričić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2019.

