

# Suvremena antiglaukomska medikamentozna terapija

---

**Ratković, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:340461>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Ratković**

**SUVREMENA ANTIGLAUKOMSKA MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Veljko Rogošić**

**Split, srpanj 2023.**

## ZAHVALA

*Posebne zahvale mom mentoru, izv. prof. dr. sc. Veljku Rogošiću i doc. dr. sc. Luciji Vanjaka Rogošić na strpljenju i iznimnoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom svih godina studiranja.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Definicija.....	2
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Rizični čimbenici.....	3
1.4. Etiopatogeneza.....	4
1.5. Klasifikacija glaukoma.....	6
1.5.1. Glaukom dječje dobi.....	6
1.5.2. Primarni glaukom otvorenog kuta.....	7
1.5.3. Primarni glaukom zatvorenoga kuta.....	8
1.5.4. Sekundarni glaukom otvorenoga kuta.....	9
1.5.5. Sekundarni glaukom zatvorenoga kuta.....	10
1.6. Dijagnostika glaukoma.....	11
1.6.1. Anamneza.....	11
1.6.2. Tonometrija.....	11
1.6.3. Gonioskopija.....	12
1.6.4. Pregled glave optičkog živca i živčanih vlakana mrežnice.....	12
1.6.5. Optička koherentna tomografija (OCT).....	12
1.6.6. Perimetrija.....	13
1.7. Liječenje glaukoma.....	14
1.7.1. Medikamentozna terapija.....	14
1.7.1.1. Kolinergički agonisti.....	15
1.7.1.2. Beta blokatori.....	16
1.7.1.3. Agonisti $\alpha_2$ receptora.....	16
1.7.1.4. Analози prostaglandina (PGA).....	17

1.7.1.5. Inhibitori karboanhidraze .....	17
1.7.1.6. Hiperosmotski lijekovi .....	18
1.7.1.7. Inhibitori rho kinaze .....	19
1.7.2. Lasersko liječenje .....	19
1.7.2.1. Laserska periferna iridotomija .....	19
1.7.2.2. Laserska trabekuloplastika .....	20
1.7.3. Kirurško liječenje .....	20
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>21</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>23</b>
3.1. Metode prikupljanja podataka i opis istraživanja.....	24
3.2. Statistička analiza .....	24
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>25</b>
4.1. Usporedba potrošnje originalnih i generičkih lijekova .....	31
4.2. Potrošnja lijekova bez konzervansa .....	33
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>34</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>38</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>40</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>46</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>48</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>50</b>

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija

Glaukom je heterogena skupina bolesti karakteriziranih progresivnom degeneracijom optičkog živca i gubitkom retinalnih ganglijskih stanica (1). Radi se o neuronima središnjeg živčanog sustava koji imaju svoja stanična tijela u unutarnjoj mrežnici i čiji aksoni tvore optički živac. Degeneracija tih živaca rezultira ekskavacijom papile, karakterističnim izgledom optičkog diska i trajnim gubitkom vidne funkcije (2). Najčešće nastaje kao posljedica povišenog intraokularnog tlaka (IOT), iako u nekim slučajevima IOT može biti u normalnim vrijednostima (3). Mnogi oftalmolozi pod pojmom „glaukom“ svrstavaju sve pacijente s povišenim intraokularnim tlakom, bez obzira na prisutnost glaukopskih oštećenja, kao i sve pacijente s razvijenim glaukopskim oštećenjem (s ili bez povišenja IOT) (4).

Uz kataraktu, senilnu makularnu degeneraciju te očne komplikacije šećerne bolesti, glaukom je jedan od najčešćih uzroka sljepoće u svijetu te je najčešći uzrok ireverzibilnog gubitka vidne oštine (5,6). Simptomi se razvijaju postepeno te mogu izostajati sve do uznapredovalih stadija bolesti, kada je već nastupilo značajnije oštećenje vidnoga živca (7). Zbog toga se mnogima dijagnoza postavlja prekasno te se smatra da je preko 50% ljudi s glaukomom nedijagnosticirano (2). U rijetkim slučajevima, glaukom se prezentira kao akutno stanje nastalo kao posljedica naglog i ekstremnog povišenja IOT. Mogu se javiti simptomi kao što su glavobolja, povraćanje, smetnje vida i crvenilo oka te se brzo posumnja na akutni glaukom. Međutim, u nekim slučajevima ti simptomi izostaju te akutni glaukom može ostati neprepoznat (4).

## 1.2. Epidemiologija

Glaukom predstavlja sve veći problem današnjice. Procjenjuje se kako prevalencija glaukoma u populaciji starijoj od 40 godina iznosi oko 3,5% (6). Kako je dob jedan od glavnih faktora rizika za obolijevanje od glaukoma, tako se njegova prevalencija penje i do 10% u populaciji starijoj od 90 godina (8). Procjenjuje se kako je oko 10% ljudi koji boluju od glaukoma slijepo na oba oka (2). Glaukom otvorenog kuta najčešći je oblik glaukoma čija prevalencija varira među različitim etničkim skupinama, s višim stopama među pojedincima afričkog podrijetla (4,2%). Najniža prevalencija primarnog glaukoma otvorenog kuta (PGOK) zabilježena je u Oceaniji (1,8%). Glaukom zatvorenoga kuta rjeđi je, ali prevladava u određenim etničkim skupinama, poput Azijata (1,9%) (9,10). Incidencija kongenitalnog glaukoma je 1:12000-18000 te može biti i do deset puta veća kad je prisutan konsangvinitet roditelja (11).

### 1.3. Rizični čimbenici

Poznavanje čimbenika rizika od izuzetne je važnosti za rano prepoznavanje glaukoma kako bi se na vrijeme počelo s liječenjem. Više je čimbenika rizika koji utječu na pojavu glaukoma.

Najvažniji je čimbenik rizika povišeni intraokularni tlak kao posljedica smanjenog otjecanja očne vodice (12). Smatra se kako je normalni IOT između 9 i 21 mmHg (4). Povišeni intraokularni tlak uzrokuje mehanički pritisak te dolazi do oštećenja u području *lamine cribrose*, što je najčešće mjesto nastanka glaukomske oštećenja vidnog živca (2). IOT varira tijekom dana s normalnim fluktuacijama do 5 mmHg. Nešto je viši ujutro, a niži poslijepodne i navečer (4). Neke su studije pokazale kako su velike fluktuacije u IOT opasnije nego dugoročno blago povišenje IOT (13). Jedini je čimbenik rizika na koji se može utjecati te su sve danas korištene metode liječenja usmjerene na snižavanje IOT (8).

Drugi važan čimbenik rizika je starija životna dob. PGOK se uglavnom javlja nakon 65. godine života, rijetko prije 40. godine. Prevalencija primarnog glaukoma zatvorenoga kuta također raste s dobi, najčešće se javlja oko 60. godine života (14).

Iako razina IOT ne ovisi o spolu, žene imaju nižu toleranciju povišenoga IOT te se kod njih češće razvija normotenzivni glaukom. Neke vrste glaukoma češće se javljaju u žena, a neke kod muškaraca, pa je tako kod žena češći glaukom zatvorenog kuta, a kod muškaraca glaukom zbog pigmentne disperzije (4).

Obiteljska anamneza važan je podatak u procjeni rizika za nastanak glaukoma. Genetika pacijenta ima velik utjecaj na sposobnost podnošenja određene razine IOT. Procjenjuje se kako pojedinci s pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju dva do tri puta veću šansu za razvoj primarnog glaukoma otvorenoga kuta (4,15).

Rasna pripadnost također igra važnu ulogu. Primarni glaukom otvorenoga kuta češći je, počinje ranije te ima težu kliničku sliku kod osoba afričkog podrijetla i Latinoamerikanaca, dok je primarni glaukom zatvorenoga kuta češći u azijskoj populaciji (15).

Ostali čimbenici rizika uključuju kratkovidnost (miopiju), šećernu bolest, nizak dijastolički krvni tlak, hemoragiju optičkog diska, tanju središnju debljinu rožnice te pseudoeksfolijaciju (11).



#### 1.4. Etiopatogeneza

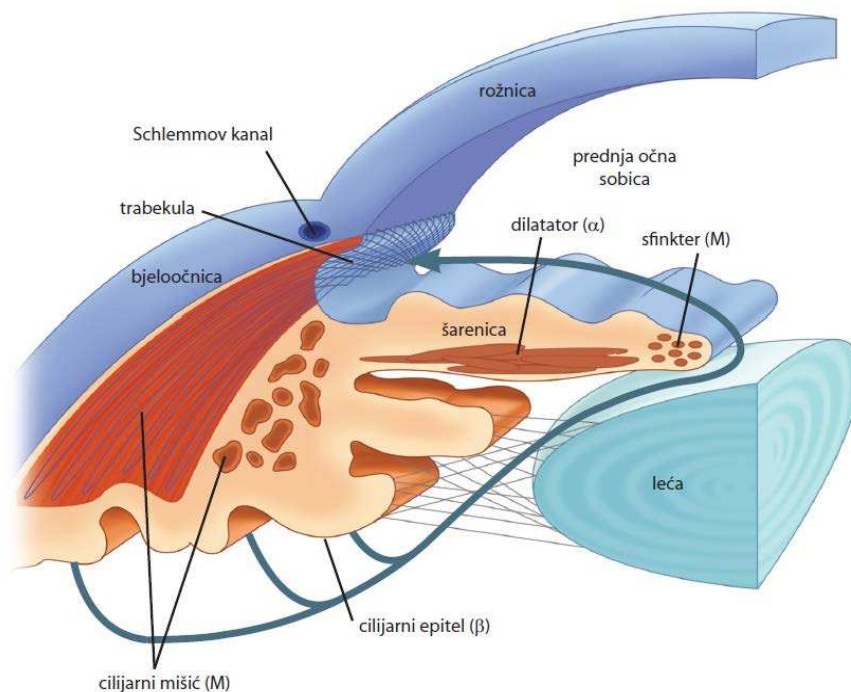
Glaukomsko oštećenje podrazumijeva gubitak ganglijskih stanica mrežnice i njihovih aksona. Ganglijske stanice mrežnice neuroni su središnjeg živčanog sustava koji primaju signale od fotoreceptora, obrađuju ih i prenose aksonima kroz vidni živac do daljnjih centara u mozgu. Ti aksoni idu od jezgara ganglijskih stanica u retini do optičkog diska, a zatim zajedno s retinalnim žilama kroz *laminu cribrosu*. Iza *lamine cribrose*, okruženi mijelinskom ovojnicom, aksoni se nastavljaju kao vidni živac (4,8).

Glaukom je stanje za koje je povišeni IOT trenutno jedini čimbenik rizika na koji se može utjecati. Međutim, poremećaj može nastati čak i uz sniženi intraokularni tlak. To ukazuje na dodatne ključne čimbenike koji doprinose etiopatogenezi (16).

Intraokularni tlak prvenstveno se regulira ravnotežom proizvodnje i eliminacije očne vodice. Autonomna regulacija krvnih žila cilijarnog tijela i cilijarnog epitela važna je determinanta stvaranja očne vodice, dok je autonomna regulacija trabekularne mreže i episkleralnih krvnih žila važna determinanta otjecanja očne vodice (17,18).

Cilijarno tijelo smješteno je u srednjoj očnoj ovojnici te se proteže od korijena šarenice do nazubljene linije (lat. *ora serrata*). Podijeljeno je u dva dijela: prednji, *pars plicata* i stražnji, *pars plana* (3,14). *Pars plicata* sadrži 70 radijalno smještenih cilijarnih nastavaka koji se protežu u stražnju sobicu. Epitel cilijarnih nastavaka sastoji se od dva sloja, vanjskog pigmentiranog te unutarnjeg nepigmentiranog. Svaki nastavak ima centralnu arteriolu koja završava bogatom mrežom kapilara (14,19). Formacija očne vodice odvija se sekretornim mehanizmima u cilijarnom epitelu zajedno s ultrafiltracijom kroz kapilare cilijarnih nastavaka. Kapilare, zahvaljujući fenestrama, omogućavaju lak prolaz tekućini i makromolekulama (14). Bitna su tri fiziološka procesa: difuzija (5%), ultrafiltracija (15%) i aktivna sekrecija (80%) (18).

Vodica se izlučuje u stražnju sobicu te kroz pupile prolazi do prednje očne sobice gdje izlazi iz oka dvama putovima (4). Trabekularna mreža, smještena u iridokornealnom kutu, glavni je put za drenažu očne vodice iz oka, a njezina je disfunkcija odgovorna za povišenje IOT-a (20). Taj put, koji se naziva i konvencionalni put, odgovoran je za oko 90% drenaže očne vodice. Vodica kroz trabekularnu mrežu prolazi u Schlemmov kanal te dalje u episkleralne vene. Oko 10% vodice iz oka otječe uveoskleralnim putem kroz međustanični prostor šarenice i cilijarnog tijela ispod sklere (4,14).



**Slika 1.** Protok očne vodice (21).

Kod glaukoma zatvorenoga kuta, otjecanje očne vodice blokirano je irisom u iridokornealnom kutu. Ukoliko iris ne blokira otjecanje očne vodice te je razvoj iridokornealnog kuta normalan, tada je riječ o kroničnom glaukomu otvorenoga kuta (4). Način na koji IOT pridonosi pojavi glaukenskog oštećenja kod PGOK objašnjava se dvjema teorijama: vaskularnom i mehaničkom. Prema vaskularnoj teoriji, povišeni IOT uzrokuje kompresiju kapilara što rezultira slabijim protokom krvi u glavu vidnoga živca te, posljedično, dolazi do ishemije vidnoga živca. Mehanička teorija objašnjava pojavu glaukenskog oštećenja izravnom kompresijom aksona vidnoga živca (22).

*Lamina cribrosa* primarno je mjesto ozljede vidnoga živca izazvane povišenim intraokularnim tlakom. Zbog visokog IOT, kanal optičkog živca se deformira te uzrokuje prepreku u protoku aksoplazme u vlaknima aksona i blokira protok krvi u kapilarama koje prolaze kroz kanale. Povišeni IOT, snižena perfuzija i nizak tlak cerebrospinalne tekućine uzrokuju papilarnu hipoperfuziju što dovodi do propadanja živčanih stanica (8,23).

## **1.5. Klasifikacija glaukoma**

Prema smjernicama Europskog glaukorskog društva iz 2021. godine glaukom se dijeli na kongenitalni glaukom, primarni glaukom otvorenog kuta, sekundarni glaukom otvorenog kuta, primarni glaukom zatvorenoga kuta i sekundarni glaukom zatvorenoga kuta (11).

### **1.5.1. Glaukom dječje dobi**

Povišeni IOT može biti prisutan u djeteta već prilikom rođenja ili se može povisiti u prvim godinama života. Primarni glaukom dječje dobi dijeli se na neonatalni glaukom, koji se razvija do kraja prvog mjeseca života, infantilni glaukom (od početka drugog mjeseca do kraja prve godine života) te juvenilni glaukom, koji se javlja nakon druge godine života (11). Sekundarni se glaukom pojavljuje uz druge anomalije oka ili sistemske bolesti, kao što su neurofibromatoza, Marfanov sindrom, Sturge – Weberov sindrom, ili uz stečena stanja kao što su komplikacije uveitisa, operacija katarakte, trauma oka te uporaba topičkih kortikosteroida (24).

Obično je glaukom prisutan u oba oka, ali u različitom stupnju. Radi se o genetskom poremećaju, sporadičnom ili nasljednom. Do sada je pet genetskih lokusa povezano s njegovim nastankom: GLC3A, GLC3B, GLC3C, GLC3D i TEK. Iako još nisu identificirani svi zahvaćeni geni za te mutacije, tri su proteinska produkta povezana s tim lokusima: CYP11B1, LTBP1 i Tie2. Navedeni proteini reguliraju razvoj prednjeg segmenta te se smatra da su odgovorni za razvoj primarnog kongenitalnog glaukoma (4,19).

Zbog neodgovarajućeg intrauterinog razvoja prednjeg sobičnog kuta i trabekularne mreže, dolazi do nepravilne drenaže očne vodice. S obzirom na to da je stvaranje očne vodice očuvano, a drenaža smanjena, dolazi do povišenja IOT (25).

Kliničke manifestacije glaukoma u dječjoj dobi ovise o dobi u kojoj se bolest javlja. U novorođenčadi oko može biti povećano s povećanom zamućenom rožnicom. Očna se jabučica širi kao posljedica povišenog IOT. Bjeloočnica je u beba rastezljiva, no neki slojevi rožnice nisu elastični, pa dolazi do pucanja i posljedičnog zamućenja rožnice. Česti simptomi u dojenčadi su i epifora, blefarospazam i fotofobija. Starija djeca obično su asimptomatska i bolest se otkrije slučajno na pregledu oka zbog drugih očnih problema (4,24). Izuzetno je važno na vrijeme dijagnosticirati kongenitalni glaukom i što ranije krenuti s kirurškim liječenjem. Unatoč značajnom napredovanju medicine i kirurških tehnika, primarni kongenitalni glaukom je i dalje važan uzrok oštećenja vida u djece (25).

### 1.5.2. Primarni glaukom otvorenog kuta

Primarni glaukom otvorenog kuta kronična je i progresivna bolest te je jedan od najčešćih uzroka sljepoće na svijetu. Najčešći je tip glaukoma, zahvaća oko 1% populacije starije od 40 godina. Rijetko se javlja prije 40. godine života, a prevalencija mu raste sa životnom dobi. Osim životne dobi, faktori rizika uključuju povišeni IOT, crnu rasu, pozitivnu obiteljsku anamnezu, miopiju, bolesti mrežnice i šećernu bolest (11,14).

PGOK je obično bilateralan, ali nije uvijek simetričan. Karakteriziraju ga tlak viši od 21 mmHg, otvoreni kut, glaukomsko oštećenje glave optičkog živca uz gubitak vidnoga polja te uredan gonioskopski nalaz. Unatoč tome, smatra se kako oko 16% pacijenata ima IOT niži od 22 mmHg (11,14). Glavne kliničke značajke glaukenskog oštećenja vidnoga živca uključuju produbljivanje ekskavacije optičkog diska, defekte sloja živčanih vlakana retine i krvarenje optičkog diska, koje se često viđa u normotenzivnom glaukomu otvorenog kuta (26).

Dijeli se na tri tipa: PGOK s povišenim IOT, normotenzivni glaukom i PGOK bez primjetnih glaukopskih oštećenja (okularna hipertenzija) (4).

U PGOK s povišenim intraokularnim tlakom iridokornealni je kut normalan tj. otvoren, ali postoji blokada u protoku očne vodice na razini trabekularne mreže. Posljedično se povisuje IOT i uzrokuje kompresiju vidnoga živca dovodeći do stanične smrti i progresivnog gubitka vida (13). Iako bolest gotovo uvijek zahvaća oba oka, progresija bolesti obično nije ista u oba oka. Često se pacijenti prezentiraju sa značajnim gubitkom vida u jednom oku i manje razvijenom bolesti u drugom oku (14).

Normotenzivni glaukom (NTG) karakteriziran je tlakom manjim od 21 mmHg, glaukopskim oštećenjem vidnoga živca, otvorenim kutom na gonioskopiji te odsutnošću sekundarnih uzroka glaukopskog oštećenja (14). Postoji više mehanizama kojima se objašnjava nastanak glaukopskog oštećenja bez prisutnosti IOT. Neki od tih mehanizama su veća osjetljivost na normalan tlak, vaskularna disregulacija i visoki translaminarni gradijent tlaka. Smatra se kako nijedan od navedenih procesa nije sam odgovoran za nastanak glaukopskih oštećenja, već je NTG najvjerojatnije kompleksni sindrom koji uključuje niz patoloških procesa (27).

Okularna hipertenzija označava prisutnost povišenog IOT bez primjetnih glaukopskih oštećenja. Većina tih pacijenata ne zahtijeva liječenje. Jedino bi pacijenti s visokim rizikom za nastanak glaukoma trebali započeti s terapijom kako bi spriječili kasniji razvoj glaukopskih oštećenja (14).

### 1.5.3. Primarni glaukom zatvorenoga kuta

Primarni glaukom zatvorenoga kuta (PACG, engl. *primary angle closure glaucoma*) odgovoran je za oko 50% slučajeva sljepoće uzrokovane glaukomom, unatoč tome što čini samo 26% svih slučajeva glaukoma. Nosi trostruko veći rizik za teško oštećenje vida u odnosu na PGOK. Rizik za nastanak primarnog glaukoma zatvorenoga kuta veći je u osoba azijskog podrijetla i u Eskima. Faktori rizika također uključuju stariju životnu dob, ženski spol i hipermetropiju (28,29).

PACG je karakteriziran povišenim intraokularnim tlakom koji nastaje kao rezultat mehaničke opstrukcije trabekularne mreže šarenicom ili zatvaranjem kuta priraslicama. Ukoliko se na vrijeme spriječi proces zatvaranja kuta, PACG se može prevenirati. Važno je za svakog pacijenta odrediti mehanizam zatvaranja kuta te na temelju toga odrediti terapiju (29).

Postoji više načina na koje se PACG može klasificirati. Klinička klasifikacija bazira se na kliničkoj prezentaciji te razlikujemo akutni i kronični glaukom (29). Akutno je zatvaranje iridokornealnog kuta reverzibilno, dok je kronično zatvaranje kuta priraslicama ireverzibilno stanje (3).

Akutni glaukom zatvorenoga kuta hitno je oftalmološko stanje koje se razvija kao posljedica nagle i potpune opstrukcije iridokornealnog kuta šarenicom. Dolazi do naglog simptomatskog porasta intraokularnog tlaka. Akutni glaukom zatvorenoga kuta treba se isključiti kod svih pacijenata koji se javljaju s naglo nastalim crvenilom oka uz koje se javlja širenje zjenica, tupa bol u oku i glavobolja. Obično se radi o reverzibilnom stanju, no ukoliko se odmah ne liječi može se razviti sekundarna optička neuropatija. Važno je brzo prepoznati ovo stanje te odmah započeti s intravenskom primjenom acetazolamida ili manitola (30). Konačno zbrinjavanje akutnoga glaukoma uključuje lasersku iridotomiju ili kiruršku perifernu iridektomiju (3).

Za razliku od akutnoga glaukoma, u kroničnom glaukomu šarenica s vremenom sve više prekriva trabekularnu mrežu stvarajući priraslice. Priraslice na početku mogu biti diskretne i multicentrične pa se postepeno spajaju. IOT ne raste naglo kao kod akutnog glaukoma, već se postupno povećava. Oči imaju više vremena da se prilagode na povišeni IOT, pa je taj proces uglavnom bezbolan i bez simptoma sve do kasnijih stadija (29).

#### 1.5.4. Sekundarni glaukom otvorenoga kuta

Sekundarni glaukom otvorenoga kuta heterogena je skupina bolesti koje se prezentiraju glaukopskim oštećenjem vidnoga živca koje najčešće nastaje kao posljedica povišenja IOT. Dijeli se u četiri skupine, ovisno o tome je li povezan s očnim bolestima, traumom oka, ijtrogenim uzrocima ili ekstraokularnim bolestima (11).

Nekoliko je vrsta sekundarnog glaukoma otvorenog kuta povezano s očnim bolestima:

1. Pseudoeksfolijativni glaukom najčešći je tip sekundarnog glaukoma otvorenog kuta. Progresija pseudoeksfolijativnog glaukoma tri puta je veća nego u PGOK (11). Očituje se nakupljanjem sivkasto bijelih fibrilarnih proteinskih agregata u prednjem segmentu oka. Osim u oku, ekxfolijativna fibrilopatija pronađena je i u koži i visceralnim organima što upućuje na to da je pseudoeksfolijativni glaukom zapravo samo očna manifestacija sistemske bolesti (14,31).
2. Pigmentni glaukom nastaje kao posljedica disperzije pigmenta u strukture prednje očne sobice. Vertikalni pigmentni depoziti, poznati pod nazivom Krukenbergovo vreteno, blokiraju protok očne vodice dovodeći do povišenja IOT. Mogu biti prisutni simptomi kao što su glavobolja i epizode zamućenog vida povezane s fizičkim naporom. Promjene vidnoga živca nalik su onima prisutnima u PGOK (32,33).
3. U fakolitičkom glaukomu trabekularna je mreža opstruirana curenjem denaturiranih lećnih proteina iz prezrele leće. U današnje vrijeme rijetko se susreće jer se takve leće kirurški odstrane. Konačno zbrinjavanje fakolitičkog glaukoma je ekstrakcija katarakte. Prije operacije nužno je primjenom antiglaukopskih lijekova kontrolirati IOT. Osim fakolitičkog glaukoma, u lećom inducirani glaukom ubrajaju se i fakoanafilaktički glaukom i glaukom uzrokovan ozljedom leće (11,34).
4. Glaukom uzrokovan intraokularnim krvarenjem nastaje kao posljedica nakupljanja eritrocita u trabekularnoj mreži (11).
5. Pacijenti s uveitisom imaju visok rizik za razvoj glaukoma. Edem trabekularne mreže i opstrukcija uzrokovana upalnim stanicama otežavaju drenažu očne vodice dovodeći do povišenja IOT. Osim toga, kortikosteroidi korišteni u terapiji uveitisa mogu pridonijeti povišenju IOT (35).
6. Glaukom uzrokovan intraokularnim tumorima nastaje zbog opstrukcije trabekularne mreže tumorskim ili upalnim stanicama (11).

Različiti ijtrogeni uzroci mogu dovesti do pojave glaukoma otvorenoga kuta:

1. Dugotrajna primjena kortikosteroida može uzrokovati povišenje IOT i nastanak glaukoma. Najčešće je induciran topičkom primjenom kortikosteroida, ali može biti uzrokovan i oralnom, intravenskom, inhalacijskom primjenom i primjenom putem nosnih sprejeva. Kortikosteroidi, potičući stvaranje glikoproteina, uzrokuju promjene u ekstracelularnom matriksu. Dolazi do povećanja otpora otjecanju očne vodice i povećanja IOT. Obično je povišenje tlaka reverzibilno i nestaje nakon prestanka uzimanja terapije (36).
2. Glaukom uzrokovan laserskim ili kirurškim zahvatom nastaje kao posljedica smanjenog otjecanja očne vodice. Porast IOT nakon operacije obično je privremen (11).

Razne orbitalne i sistemske bolesti mogu rezultirati povišenim episklernalnim tlakom, što otežava protok u trabekularnom sustavu. Posljedično dolazi do porasta intraokularnog tlaka i razvoja sekundarnog glaukoma otvorenog kuta. Sturge-Webweov sindrom, retrobulbarni tumori, pseudotumori, endokrini orbitopatija, orbitalne ili intrakranijalne arteriovenske fistule neki su od češćih uzroka porasta episklernalnog tlaka (11).

Trauma oka čest je uzrok sljepoće te može biti uzrok glaukoma. Izravna oštećenja struktura oka uzrokovana penetrantnim ili nepenetrantnim ozljedama, krvarenja, upale i ožiljci trabekularne mreže mogu rezultirati povišenim intraokularnim tlakom i dovesti do razvoja traumatskog glaukoma (37).

#### **1.5.5. Sekundarni glaukom zatvorenoga kuta**

Sekundarni glaukom zatvorenoga kuta može nastati kao posljedica pupilarnog bloka. Pupilarni blok gura šarenicu prema naprijed uzrokujući zatvaranje sobičnog kuta. Može biti uzrokovan prednjom dislokacijom leće, lećom povećanom zbog katarakte, mikrosferofakijom (11).

Najčešći sekundarni glaukom zatvorenog kuta bez pupilarnog bloka je neovaskularni glaukom. Karakteriziran je novostvorenim krvnim žilama na šarenici i proliferacijom fibrovaskularnog tkiva u prednjoj očnoj sobici. Dva najčešća uzroka su dijabetička retinopatija i ishemija nakon okluzije središnje mrežnične vene. Retinalna hipoksija i ishemija remete ravnotežu između proangiogenih i antiangiogenih faktora stimulirajući angiogenezu. Najznačajniji proangiogeni faktor je vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF, engl. *vascular endothelial growth factor*). U liječenju se primjenjuju panretinalna fotokoagulacija, intravitrealne injekcije anti-VEGF, antiglaukomijski lijekovi i flitracijske operacije glaukoma (38).

## **1.6. Dijagnostika glaukoma**

Za razliku od akutnog glaukoma, koji se uglavnom prezentira naglo nastalim simptomima, kao što su zamagljen vid, bol u oku, crvenilo oka, mučnina i povraćanje, kronični se glaukom obično razvija postupno. Većina pacijenata asimptomatska je sve do kasnijih stadija bolesti kada se već razvijaju oštećenja vidnoga polja (7,30). Iz toga je razloga važno dijagnosticirati glaukom i prije javljanja simptoma. Liječnici primarne zdravstvene zaštite trebali bi znati najvažnije čimbenike rizika za razvoj glaukoma te procijeniti koje pacijente trebaju uputiti oftalmologu na detaljan očni pregled (1).

### **1.6.1. Anamneza**

Prvi je korak u dijagnostici glaukoma detaljno uzeta anamneza u kojoj se treba obratiti pozornost na sustavna stanja koja mogu dovesti do nastanka glaukoma, kao što su šećerna bolest, ateroskleroza i povišeni krvni tlak. Također je bitan podatak o lijekovima koje pacijent uzima, osobito ako se radi o kortikosteroidima, antikolinergicima i određenim antidepresivima. Pacijenti s visokim rizikom upućuju se na daljnju obradu (1,4).

### **1.6.2. Tonometrija**

Tonometrija tj. mjerenje intraokularnog tlaka jedan je od glavnih dijagnostičkih postupaka korištenih za dijagnosticiranje glaukoma. Normalan IOT iznosi 9 – 21 mmHg (11).

Tonometrijom se mjeri snaga potrebna za izravnavanje određene površine rožnice te se na osnovi toga procjenjuje IOT. Biomehanička svojstva rožnice, poput debljine i elastičnosti, mogu utjecati na točnost mjerenja. Postoje različiti instrumenti za mjerenje IOT. Razlikujemo kontaktne i nekontaktne instrumente. Najčešće se koristi Goldmannov aplanacijski tonometar. Prije aplanacijske tonometrije, u anestetizirano se oko ukapa fluorescein. Tonometrom se vrši pritisak na rožnicu te dolazi do izravnjavanja njezinog dijela i razlijevanja fluoresceina. Kada se oko osvijetli plavom svjetlošću, oftalmolog može vidjeti obojene prstenove. Osim Goldmannovog tonometra, u primjeni su i nekontaktni tonometri koji za izravnavanje rožnice koriste uski mlaz zraka. Njihova je prednost što su brzi, ne zahtijevaju primjenu anestetika te nema direktnog kontakta s okom čime se smanjuje mogućnost infekcije. Međutim, manje su precizni od Goldmannovog tonometara, te on i dalje ostaje zlatni standard (4,11).



### **1.6.3. Gonioskopija**

Gonioskopija je pregled sobičnog kuta. Iridokornealni je kut mjesto na kojem očna vodica izlazi iz oka kroz trabekularnu mrežu. Gonioskopijom se dobiva uvid u strukture iridokornealnog kuta: Schwalbeovu liniju, trabekularnu mrežu, cilijarno tijelo, Schlemmov kanal, korijen šarenice i skleralni greben. Također je korisna za prikaz patoloških stanja kao što su priraslice, hiperpigmentacija, neovaskularizacija, krv u Schlemmovom kanalu i znakovi traume (11,14). Ovaj pregled posebno je važan za razlikovanje glaukoma otvorenoga kuta od glaukoma zatvorenoga kuta. Zbog totalne unutarnje refleksije rožnice, iridokornealni kut ne može se izravno pregledati. Iz toga razloga oftalmolozi se koriste posebnom lećom, goniolećom, pomoću koje se može dobiti potpuni pregled kuta (4,39). Primjenjuju se dvije tehnike: direktna i indirektna gonioskopija (14).

Direktna se gonioskopija izvodi uz pomoć strme konveksne leće koja omogućava direktan pogled na iridokornealni kut. Korištenjem direktne gonioskopije moguć je istovremeni pregled oba oka. Leće pomoću kojih se izvodi direktna gonioskopija su Koeppe, Hoskins-Barkans i Swan-Jakobsova leća (40).

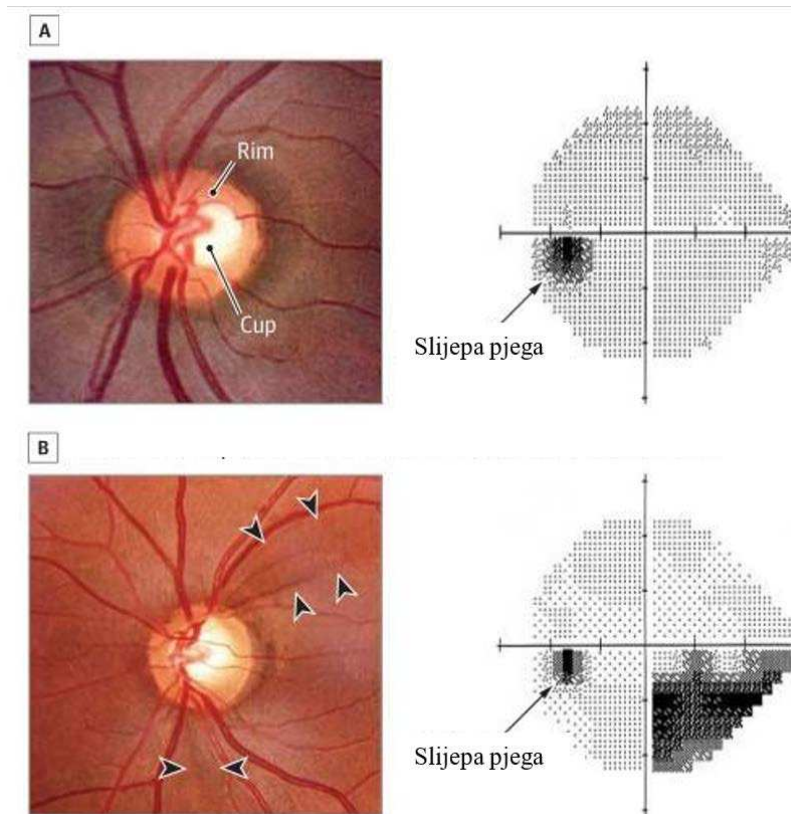
Indirektna gonioskopija koristi se ogledalima ili prizmama pomoću kojih se dobiva zrcalna slika suprotnog kuta. Brža je nego direktna gonioskopija, ali ne može se istovremeno dobiti uvid u oba oka te pacijent mora biti uz procjepnu svjetiljku. Primjenjuju se Goldmannove leće s jednim, dva ili tri ogledala te Zeissova, Posnerova i Sussmannova leća (14,40).

### **1.6.4. Pregled glave optičkog živca i živčanih vlakana mrežnice**

Pregled papile optičkog živca izvodi se indirektnom bezkontaktnom ili izravnom kontaktnom fundus lećom na procjepnoj svjetiljci. Prilikom evaluacije optičkog diska određuje se veličina glave optičkog živca i veličina ekskavacije. Glaukomsko oštećenje karakterizirano je povećanjem ekskavacije tj. sužavanjem neuroretinalnog ruba. Treba se uzeti u obzir da veća papila ima veću ekskavaciju, pa velika ekskavacija ne mora uvijek biti patološka (4). Također se utvrđuje prisutnost krvarenja optičkog diska, papilarne atrofije i promjena pozicije krvnih žila (11).

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

Optička koherentna tomografija (OCT) neinvazivna je metoda za generiranje slika poprečnog presjeka tkiva. Koristi se za analiziranje glave optičkog živca, sloja peripapilarnih retinalnih živčanih vlakana i makularnih unutarnjih slojeva retine. OCT sam po sebi nije dovoljan za dijagnozu glaukoma (11,41).



**Slika 2.** Slika prikazuje a) normalnu papilu vidnog živca i uredno vidno polje b) glaukomatозno promijenjenu papilu vidnog živca i posljedični gubitak donjeg dijela vidnog polja (2).

### 1.6.6. Perimetrija

Perimetrija je pojam koji označava procjenu vidnog polja. Jedna je od najvažnijih metoda za praćenje napredovanja glaukoma i učinkovitosti terapije. Gubitak vidne funkcije značajno utječe na kvalitetu života. Zato svaki pacijent s glaukomom mora redovito pratiti promjene u vidnom polju i sukladno njima regulirati terapiju (4). Primjenjuju se statička automatizirana i manualna kinetička perimetrija (11).

Automatizirani testovi koriste računalne programe za mijenjanje brzine testa, veličine cilja i svjetline. Standardna automatizirana perimetrija (SAP) preferirana je metoda ispitivanja vidnog polja za glaukom. Izvodi se korištenjem standardnih Goldmannovih bijelih podražaja na bijeloj pozadini. Obično se izvodi na središnjem polju od 24° ili 30°, gdje se nalazi velika većina retinalnih ganglijskih stanica. Ponekad se izvode i dodatna testiranja koja se fokusiraju na središnjih 10° (11,12).

## **1.7. Liječenje glaukoma**

Glaukom je progresivna bolest koja, ukoliko se ne liječi, dovodi do oštećenja živčanih stanica i gubitka vidne funkcije. Uznapredovali gubitak vidne funkcije na oba oka može znatno smanjiti kvalitetu života. Stanice središnjeg živčanog sustava nemaju sposobnost regeneracije te je iz tog razloga glaukomsko oštećenje ireverzibilno i ne može se izliječiti. Stoga je glavni cilj terapije zaustavljanje daljnje progresije glaukomskog oštećenja i očuvanje kvalitete života pacijenta (4,11). Glavni čimbenici rizika za glaukomsku sljepoću su ozbiljnost bolesti u trenutku pojave, obostrana bolest i dob. Važno je liječenje individualizirati prema potrebama i stopi progresije svakog bolesnika (11). Gubitak vida zbog glaukoma može se svesti na najmanju moguću mjeru prepoznavanjem sustavnih stanja i lijekova koji povećavaju pacijentov rizik od glaukoma i upućivanjem pacijenata s visokim rizikom na kompletan oftalmološki pregled (1). Rano otkrivanje, redoviti očni pregledi i dosljedno pridržavanje režima liječenja presudni su za učinkovito liječenje glaukoma i očuvanje vida. Oftalmološki pregled trebao bi se nakon 40. godine obavljati barem jednom u pet godina. Ukoliko su prisutni pozitivna obiteljska anamneza ili neki faktori rizika, pregled bi se trebao obaviti i ranije te u manjim razmacima (4).

Trenutno dostupna terapija usmjerena je na snižavanje IOT-a, što je jedina dokazano učinkovita metoda liječenja. Dokazano je kako snižavanje IOT-a usporava napredovanje bolesti, smanjuje stopu gubitka vidnog polja i može spriječiti gubitak vidne funkcije i sljepoću. Cilj je postići individualno zadani ciljni tlak pri kojem se ne očekuje progresija glaukoma. Ciljani IOT utvrđuje se na temelju brojnih čimbenika, uključujući tlak prije liječenja, rizik od progresije, oštećenje vidnoga živca i dob. Tipični ciljani tlakovi su < 21 mmHg za rani glaukom, < 18 mmHg za umjereni glaukom i < 15 mmHg za uznapredovali glaukom (8,42,43). Treba ga redovito ponovno procjenjivati i, ukoliko se utvrdi progresija bolesti ili kada se razviju očni ili sistemski komorbiditeti, potrebno je uvesti dodatne preglede (11). Tri su glavna pristupa liječenju glaukoma: medikamentozna, laserska te kirurška terapija (44).

### **1.7.1. Medikamentozna terapija**

Medikamentozna terapija predstavlja prvu liniju terapije glaukoma (42). Sedam se skupina lijekova koristi za liječenje glaukoma: analozi prostaglandina, beta blokatori, agonisti  $\alpha_2$ -receptora, kolinergički agonisti (miotici), inhibitori karboanhidraze, hiperosmotski agensi i inhibitori rho kinaze.

Preporuča se liječenje započeti monoterapijom, osim u slučajevima s vrlo visokim IOT i teškom bolešću (11). Ukoliko početna terapija nije uspješna, tj. nije došlo do sniženja IOT za više od 15%, treba se promijeniti lijek. Može se koristiti drugi lijek iz iste skupine ili se primjenjuje lijek iz druge skupine.

Ako se IOT snizio za više od 15%, ali nije postignut ciljni tlak, uvodi se kombinirana terapija. Neke kombinacije lijekova dostupne su u fiksnom obliku (11,12). Lijekovi u fiksnim kombinacijama imaju jednaku učinkovitost kao i kada se kombiniraju ista dva monokomponentna lijeka (45). Njihovom primjenom smanjuje se dnevna učestalost aplikacije kapi. Jednostavniji režim dovodi do povećane suradljivosti pacijenta, a posljedično i do poboljšane kvalitete života pacijenta. Osim toga, fiksne kombinacije smanjuju dnevnu količinu konzervansa i povezanih nuspojava (46).

Reakcije preosjetljivosti na kapi za oči čest su nalaz u kliničkoj praksi i čest su uzrok prekida terapije. Istraživanja su pokazala da dugotrajna uporaba lokalnih lijekova može izazvati promjene površine oka koje uzrokuju nelagodu i negativno utječu na suradljivost pacijenta. Postoji sve više dokaza koji pokazuju da je znatan dio lokalnih nuspojava uzrokovan konzervansima, a ne aktivnim spojevima. Benzalkonijev klorid (BAK) najčešće je korišten konzervans u oftalmologiji i toksičniji je od drugih novijih konzervansa. Posljednjih godina, nekoliko antiglaukomaških lijekova stavljeno je na tržište kao formulacije bez konzervansa ili bez benzalkonijskog klorida u pokušaju da se smanje štetni učinci povezani s konzervansima (46,47).

#### **1.7.1.1. Kolinergički agonisti**

Oko je organ u kojem autonomni živčani sustav (AŽS) ima utjecaj na više struktura, uključujući cilijarni mišić i sekretorni epitel cilijarnog tijela. Kontrakcijom cilijarnog mišića pod utjecajem parasimpatikusa dolazi do akomodacije oka za gledanje na blizinu, ali također i do povećanja napetosti trabekula. To uzrokuje otvaranje pora te olakšava otjecanje očne vodice u Schlemmov kanal. Na tom principu djeluju izravni agonisti muskarinskih receptora. Nekada su se izravni agonisti muskarinskih receptora redovno rabili za liječenje kroničnog glaukoma, no danas su istisnuti iz primjene te zamijenjeni beta blokatorima i analogima prostaglandina (21). Najpropisivaniji lijek iz navedene skupine je pilokarpin. Kronična je primjena pilokarpina rijetka jer on smanjuje otjecanje vodice uveoskleralnim putem te može uzrokovati pogoršanje glaukoma. Snižava IOT za 20-25%. Neke od lokalnih nuspojava su miopija, konjunktivalna hiperemija, ablacija retine, intestinalni grčevi, bronhospazam, glavobolja (11,48).

### **1.7.1.2. Beta blokatori**

AŽS djelovanjem na beta receptore potiče stvaranje očne vodice. Blokiranjem tih receptora smanjuje se sekretorna aktivnost cilijarnog epitela i dolazi do snižavanja IOT (21). Najčešće primjenjivani lijekovi iz ove skupine su timolol i betaksolol. Timolol je dugo bio zlatni standard u liječenju glaukoma, sve dok na tržište nisu došli analozi prostaglandina. Analozi prostaglandina potentniji su, no unatoč tome timolol je i dalje jedan od lijekova prve linije za liječenje glaukoma. Neselektivni je beta blokator koji snižava IOT za 20-30%. Maksimalnu dozu postiže za dva sata, te mu učinak traje oko 24 sata. Aplicira se jedan do dva puta dnevno u obliku kapi za oči. Najučinkovitiji je ako se primjenjuje ujutro, kada je stvaranje očne vodice najveće. Osim samostalno, može se primjenjivati i u kombinaciji. Neke od čestih fiksnih kombinacija su timolol – dorzolamid, timolol – brinzolamid, timolol – brimonidin te kombinacije s analogima prostaglandina. Selektivni  $\beta_1$  blokator, betaksolol, manje je učinkovit te snižava IOT za 16-20%. Očne nuspojave, kao što su suhoća oka, peckanje i hiperemija, rijetkost su. Puno su značajnije sistemske nuspojave, koje se javljaju kao posljedica apsorpcije beta blokatora kroz nazolakrimalni sustav. Može doći do bradikardije, aritmija, zatajenja srca i bronhospazma. Trebala bi se izbjegavati njihova primjena kod pacijenata s težom srčanom bolešću, astmom te kroničnom plućnom bolešću (12,48).

### **1.7.1.3. Agonisti $\alpha_2$ receptora**

$\alpha_2$  receptori nalaze se na presinaptičkoj membrani te se njihovom aktivacijom inhibira lučenje noradrenalina tj. djeluju simpatikolitički (21). Snižavaju IOT za oko 18-25% suzbijajući proizvodnju očne vodice (11). Dva su lijeka iz ove skupine dostupna za liječenje glaukoma: apraklonidin i brimonidin. Brimonidin, uz djelovanje na proizvodnju očne vodice, potiče i njezino otjecanje uveoskleralnim putem. S obzirom na to da je brimonidin manje učinkovit u odnosu na beta blokatore i PGA te zahtijeva primjenu tri puta dnevno, rijetko je prvi lijek izbora za liječenje kroničnoga glaukoma. Prednost alfa agonista je njihovo brzo djelovanje, unutar jednoga sata, te su pogodni za liječenje akutnoga glaukoma. Koriste se i kao profilaksa nakon laserske iridotomije i trabekuloplastike (12,48). Lokalne nuspojave uključuju konjunktivalnu hiperemiju, zamućenje vida, alergijski blefarokonjunktivitis, periokularni kontaktni dermatitis. Sistemske su nuspojave: suha usta, umor, glavobolja. Lijekovi iz ove skupine ne smiju se primjenjivati istovremeno s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitori). Ostale su kontraindikacije pedijatrijska dob i jako niska tjelesna masa u odraslih (11,12).

#### 1.7.1.4. Analози prostaglandina (PGA)

Analози prostaglandina zlatni su standard u liječenju glaukoma. Snižavaju IOT za 25-35% povećavajući otjecanje očne vodice uveoskleralnim putem (11,49). Trenutno su u primjeni samo analози PGF<sub>2</sub>, no u tijeku su istraživanja i o primjeni ostalih analoga prostaglandina, kao što su sulproston koji djeluje na PGE<sub>2</sub> receptor i iloprost s djelovanjem na PGI<sub>2</sub> receptor. Analози PGF<sub>2</sub> aktivacijom FP receptora dovode do povećanja proizvodnje metaloproteinaza i razgradnje ekstracelularnog matriksa cilijarnog mišića. Remodeliranjem ekstracelularnog matriksa cilijarnog mišića i sklere smanjuje se otpor protoku očne vodice i povećava njeno otjecanje (49,50). Četiri PGA su u primjeni: latanoptost, bimatoprost, travoprost i tafluprost. Navedeni lijekovi imaju sličnu učinkovitost, ali latanoprost se najbolje tolerira. Primjenjuju se jednom dnevno, najčešće navečer. Počinju djelovati dva do četiri sata nakon primjene te im je učinkovitost najveća nakon osam do dvanaest sati. Ukoliko pacijent ne reagira na određeni PGA, ne znači da i ostali PGA neće biti djelotvorni. Prije prelaska na drugu liniju terapije, može se pokušati s drugim lijekom iz ove skupine (11,12).

Nuspojave PGA uglavnom su lokalne i uključuju konjunktivalnu hiperemiju, rast trepavica, periorbitalne kožne promjene, osjećaj stranoga tijela u oku te promjenu pigmentacije šarenice. Zabilježeni su i slučajevi pojave makularnog edema, a sistemske su nuspojave izuzetno rijetke (4,12).

Od nedavno su u primjeni i modificirani analози prostaglandina koji doniraju NO. NO ima veliki utjecaj na konvencionalni put otjecanja očne vodice. Posredstvom cGMP-a dovodi do relaksacije trabekularne mreže i stanica Schlemmovog kanala. NO također regulira protok krvi u oku te može poboljšati preživljavanje retinalnih ganglijskih stanica. Latanoprosten bunod prvi je takav lijek odobren od strane FDA (engl. *Food and Drug Administration*) (49,51).

#### 1.7.1.5. Inhibitori karboanhidraze

Inhibitori karboanhidraze (CAI, od engl. *carbonic anhydrase inhibitors*) jedni su od najstarijih lijekova korištenih u terapiji glaukoma. Snižavaju IOT smanjujući stvaranje očne vodice. Sprječavaju pretvorbu CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O u HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> i H<sup>+</sup>, proces koji se odvija u cilijarnom epitelu pod utjecajem karboanhidraze II. Inhibicijom te pretvorbe poremećena je proizvodnja očne vodice. Osim toga, blokada karboanhidraze u tkivima dovodi do povećanja koncentracije CO<sub>2</sub>, što rezultira smanjenjem otpora krvnih žila te povećanim protokom krvi (48,52,53).

U primjeni su sistemski i lokalni pripravci. Sistemski lijekovi, kao što je acetazolamid, snižavaju IOT za oko 30-40%, ali imaju značajne nuspojave: parestezije, tinitus, gubitak apetita, povraćanje, proljev, metaboličku acidozu, elektrolitski disbalans, bubrežne kamence, depresiju. Kontraindicirani su kod osoba koje imaju sniženu razinu natrija ili kalija, bubrežnu ili jetrenu bolest, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, hiperkloremijsku acidozu te kod osoba alergičnih na sulfonamide (11). Primijenjen intravenski, acetazolamid počinje djelovati unutar 15 minuta te je vrlo učinkovit u liječenju akutnoga glaukoma zatvorenog kuta (48). Topički preparati, brinzolamid i dorzolamid, imaju značajno manje sistemskih nuspojava, no i manju učinkovitost: snižavaju IOT za oko 20%. Manje su učinkoviti nego beta blokatori i PGA te se uglavnom koriste kao dodatni lijek ili u fiksnoj kombinaciji. Zahtijevaju primjenu tri puta dnevno. Neke od lokalnih nuspojava su peckanje u oku, zamućen vid, suženje oka i površinski keratitis. Kontraindicirana je njihova primjena kod pacijenata s malim brojem kornealnih stanica zbog povećanog rizika od nastanka kornealnog edema (11,12,48).

#### **1.7.1.6. Hiperosmotski lijekovi**

Sistemski hiperosmotici povisuju osmolalnost plazme. Slabo prolaze krvno – očnu barijeru što pogoduje stvaranju osmotskog gradijenta koji dovodi do izlaska tekućine iz staklovine. Smanjenjem volumena staklastog tijela dolazi do pomaka leće straga te povećanja prednje sobice i otvaranja kuta. Koriste se za brzo snižavanje IOT kod akutnog glaukoma ili prije operacija kako bi se smanjile intraoperativne i postoperativne komplikacije (12,48). Glicerol i izosorbid primjenjuju se oralno te snižavaju IOT za 15-20% (11). Glicerol može uzrokovati hiperglikemiju pa bi se trebala izbjegavati njegova primjena kod dijabetičara. Manitol se primjenjuje intravenski, najčešće kod pacijenata koji povraćaju, i snižava IOT za 15-30%. Hiperosmotici se ne smiju primjenjivati u pacijenata sa srčanim i bubrežnim zatajenjem te se ne preporučuje njihova kronična upotreba. Hiperosmolalnost plazme i posljedična stanična dehidracija mogu dovesti do glavobolje i dezorijentacije. Također može doći do povraćanja, hiponatremije te čak i kome (11,12).

### **1.7.1.7. Inhibitori rho kinaze**

Rho kinaza sudjeluje u regulaciji stanične adhezije, proliferacije, diferencijacije i apoptoze. Inhibitori rho kinaze snižavaju IOT izravnim učinkom na konvencionalni put otjecanja očne vodice regulacijom kontraktilnih svojstava cilijarnog mišića, povećanjem propusnosti trabekularne mreže i tkiva Schlemmovog kanala te remodeliranjem izvanstaničnog matriksa. Također povećavaju retinalni protok krvi, reguliraju cijeljenje rana te djeluju neuroprotektivno (54).

Dostupna su dva inhibitora rho kinaze: ripasudil i netarsudil. Djeluju na oba izoenzima rho kinaze: ROCK1 i ROCK2. Netarsudil djeluje i na transporter noradrenalina. Osim što povećava otjecanje očne vodice, također smanjuje otpor u episkleralnim venama te smanjuje produkciju očne vodice inhibicijom  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-aze u epitelnim stanicama cilijarnog tijela (51,55). Snižava IOT za 20-25% te se primjenjuje jednom dnevno. Dostupan je i kao fiksni pripravak u kombinaciji s latanoprostom (11,48). Najčešća je nuspojava konjunktivalna hiperemija. Može doći i do subkonjunktivalnog krvarenja, vrtložaste keratopatije (lat. *cornea verticillata*), zamućenog vida, pojačanog suzenja (51). Ripasudil se primjenjuje dva puta dnevno te snižava IOT za oko 20%. Primjenjuje se samostalno ili u kombinaciji s beta blokatorima ili analogima prostaglandina. Najčešća nuspojave su konjunktivalna hiperemija, blefaritis i alergijski konjunktivitis (11,48,55).

### **1.7.2. Lasersko liječenje**

Laserska se terapija koristi kada se željeni učinak nije postigao medikamentoznim liječenjem. Izvode se laserska periferna iridotomija (LPI), laserska trabekuloplastika, termalna laserska periferna iridoplastika (TLPI) i ciklofotokoagulacija (11).

#### **1.7.2.1. Laserska periferna iridotomija**

Laserska periferna iridotomija (LPI) izvodi se korištenjem Nd:YAG lasera. Preoperativno se treba ukapati pilokarpin kako bi se postigla mioza zjenice (12). Za prevenciju prolaznog porasta IOT primjenjuju se  $\alpha_2$  agonisti jedan sat prije i odmah nakon operacije. Mjesto iridotomije obično je u gornjim kvadrantima šarenice, ispod gornjeg kapka kako bi se izbjeglo izazivanje disfotopsije (11,56). Nakon aplikacije lokalnog anestetika, kontaktna se leća plasira na oko. Nakon što se laserskom zrakom napravi rupica pune debljine, treba se proširiti kako bi se osigurala njezina prohodnost usprkos edemu irisa, proliferaciji epitela i dilataciji zjenice. Prvih tjedan dana nakon operacije trebaju se uvesti topički kortikosteroidi (4,11,12). Prolazno povišenje IOT nekoliko sati nakon operacije najčešća je rana komplikacija. (11).



### 1.7.2.2. Laserska trabekuloplastika

Laserska trabekuloplastika snižava IOT inducirajući promjene u trabekularnoj mreži što rezultira povećanom drenažom očne vodice (2). Koriste se dvije vrste lasera: argonski laser, koji se primjenjuje kod argon laserske trabekuloplastike (ALT) i Nd:YAG laser primjenjivan za selektivnu lasersku trabekuloplastiku (SLT). Za prevenciju povećanja IOT preporučuje se korištenje  $\alpha_2$  agonista, pilokarpina ili acetazolamida, preoperativno ili odmah nakon operacije. Nakon primjene lokalnog anestetika, na oko se stavlja kontaktna leća, a zatim se laserski pečati apliciraju u trabekularnu mrežu (4,11). ALT stvara oštećenja tkiva i koagulacijska oštećenja trabekularne mreže što doprinosi ograničenoj učinkovitosti ponovnog tretmana. Ako se kut tretira više puta, s vremenom može doći do zatvaranja kuta i otežane drenaže očne vodice (12). SLT je dokazan učinkovitim kao primarni tretman u OAG s minimalnim nuspojavama ili komplikacijama (12). Uzrokuje manje oštećenje trabekularne mreže uz jednaku učinkovitost kao ALT (57).

### 1.7.3. Kirurško liječenje

Kirurška bi se terapija trebala razmotriti nakon neuspjeha medikamentoznog i laserskog liječenja. Cilj kirurškog liječenja je smanjiti IOT do ciljne vrijednosti bez dodatne medikamentozne terapije. Medikamentozna se terapija dodaje ukoliko operacijom nije postignut cilj IOT. Najčešće se izvode filtracijske kirurške tehnike koje postižu snižavanje IOT stvaranjem alternativnog puta za drenažu očne vodice (11). Osim filtracijskih, izvode se i nefiltracijske i minimalno invazivne operacije (8).

Trabekulektomija je najčešća kirurška metoda korištena u liječenju glaukoma (13). Kreira se fistula između prednje očne sobice i subkonjunktivalnog prostora koja postaje novi put dreniranja očne vodice iz oka (11). Postoperacijski neuspjesi zbog stvaranja ožiljaka na mjestu rane bili su prepreka na počecima primjene trabekulektomije. Uvođenjem mitomicina C (MMC) i 5-fluorouracila (5-FU) došlo je do porasta uspješnosti ove metode liječenja (58).

U novije vrijeme sve se više razvijaju minimalno invazivne operacije glaukoma (MIGS, engl. *minimally invasive glaucoma surgery*). Pružaju umjereno snižavanje IOT i indicirane su kod bolesnika s blagim do umjerenim glaukomom otvorenoga kuta kao samostalan zahvat ili uz ekstrakciju katarakte (59). Trenutno nema dokaza koji bi poduprli superiornost ili jednakost MIGS u odnosu na trabekulektomiju (11).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni je cilj ovog istraživanja praćenje potrošnje antiglaukomskih lijekova (AGL) u obliku kapi koji su na našem tržištu dostupni pacijentima u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Nastavljamo ranija slična istraživanja s obzirom na to da se od kraja 2015. g. na našem tržištu pojavio veći broj antiglaukomskih lijekova.

Usporedit ćemo potrošnju antiglaukomskih lijekova (AGL) po svim skupinama u odnosu na prijašnje godine, s posebnim naglaskom na prostaglandine (APG). Uz to ćemo analizirati potrošnju antiglaukomskih lijekova s fiksnom terapijom (FX AGL) i AGL bez konzervansa, kao i usporediti stanje originalnih i generičkih lijekova u razdoblju od 2019. godine do 2022. godine.

Na ovakav način, proučavanjem potrošnje AGL, želimo zaključiti poštuju li se na našem području preporuke Europskog glaukomskog društva.

Hipoteze istraživanja:

1. Potrošnja antiglaukomskih lijekova raste tijekom godina.
2. Udio fiksnih kombinacija lijekova u ukupnom broju izdanih lijekova raste.
3. Povećava se potrošnja lijekova bez konzervansa.
4. Generički lijekovi čine sve veći udio u ukupnoj potrošnji lijekova.
5. Potrošnja analoga prostaglandina (PGA) raste.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Metode prikupljanja podataka i opis istraživanja**

U svrhu ovog istraživanja prikupljeni su podaci o broju potrošenih antiglaukopskih lijekova od 2019. godine do 2022. godine na području Splitsko-dalmatinske županije u glaukopskih bolesnika. Podatci o nabavi antiglaukopskih lijekova dobiveni su u 36 ljekarni Splitsko-dalmatinskog područja.

Uvidom su dobiveni sljedeći podaci:

1. Ukupan broj potrošenih AGL (antiglaukopskih lijekova) u Splitsko-dalmatinskoj županiji
2. Broj potrošenih AGL po skupinama u Splitsko-dalmatinskoj županiji (prostaglandini i FX AGL), generički i originalni lijekovi te novi lijekovi
3. Spol pacijenata
4. Dob pacijenata

### **3.2. Statistička analiza**

Podatci su statistički obrađeni u programu Statistica 8,0. Za usporedbu kategoričkih varijabli korišten je hi-kvadrat test ( $\chi^2$ ). Za praćenje potrošnje lijekova tijekom godina primijenjen je linearni trend model. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $P < 0,05$  te prikazani tabelarno i grafički uz pomoć Microsoft Excel-a.

## **4. REZULTATI**

Podatci o nabavi antiglaukopskih lijekova dobiveni su u 36 ljekarni za splitsko-dalmatinsko područje od 2019. do 2022. god. U Tablicama 1 i 2 je prikazana ukupna potrošnja pojedinih skupina monokomponentnih (Tablica 1) i fiksnih (Tablica 2) antiglaukopskih lijekova za razdoblje od 2019. do 2022. godine. Utvrđena je statistički značajna promjena udjela pojedinih skupina monokomponentnih lijekova po godinama ( $P < 0,001$ ). Također je i za pojedine skupine fiksnih kombinacija lijekova dokazana statistički značajna promjena udjela u razdoblju istraživanja ( $P < 0,001$ ).

**Tablica 1.** Potrošnja antiglaukopskih monokomponentnih lijekova prema skupinama od 2019. do 2022. god. te udio u ukupnom broju potrošenih AGL

	Godina							
	2019		2020		2021		2022	
	Broj bočica	Udio (%)	Broj bočica	Udio (%)	Broj bočica	Udio (%)	Broj bočica	Udio (%)
<b>Ukupno</b>	<b>164353</b>		<b>167453</b>		<b>167569</b>		<b>172164</b>	
<b>Monokomponentni lijekovi</b>	<b>114070</b>	<b>69,41</b>	<b>114254</b>	<b>68,23</b>	<b>111676</b>	<b>66,64</b>	<b>113893</b>	<b>66,15</b>
<b>Beta blokatori</b>	<b>41205*</b>	<b>25,07</b>	<b>40845*</b>	<b>24,39</b>	<b>38975*</b>	<b>23,26</b>	<b>37294*</b>	<b>21,66</b>
Betoptic	8030		8078		7350		6940	
Timalen	33175		32767		31625		30354	
<b>tCAI</b>	<b>21025*</b>	<b>12,79</b>	<b>20523*</b>	<b>12,26</b>	<b>20536*</b>	<b>12,26</b>	<b>21602*</b>	<b>12,55</b>
Azopt	15200		14780		14537		14642	
Dorvis	35		34		160		424	
Dorzol	143		283		408		116	
Oftidor	184		150		154		149	
Trusopt	5463		5276		5277		6271	
<b>Alfa agonisti</b>	<b>13139*</b>	<b>7,99</b>	<b>13584*</b>	<b>8,11</b>	<b>13113*</b>	<b>7,83</b>	<b>13845*</b>	<b>8,04</b>
Alphagan	12344		12408		11692		12243	
Bimanox	511		855		1067		1139	
Luxfen	284		321		354		463	
<b>PGA</b>	<b>38701*</b>	<b>23,55</b>	<b>39302*</b>	<b>23,47</b>	<b>39052*</b>	<b>23,31</b>	<b>41152*</b>	<b>23,9</b>
Lapovis	28		30		133		606	
Latanox	5192		5294		5241		5370	
Latapres	411		408		368		392	
Lumigan	3893		4009		3851		3577	
Protravis	12		57		73		40	
Saflutan	3365		4230		4633		5430	
Travatan	3379		2955		2684		2472	
Unilat	0		0		0		0	
Vizilatan	0		0		7		464	
Xalatan	22421		22319		22062		22801	
Vizitrav	0		0		0		0	

\*  $\chi^2$  test,  $P < 0,001$

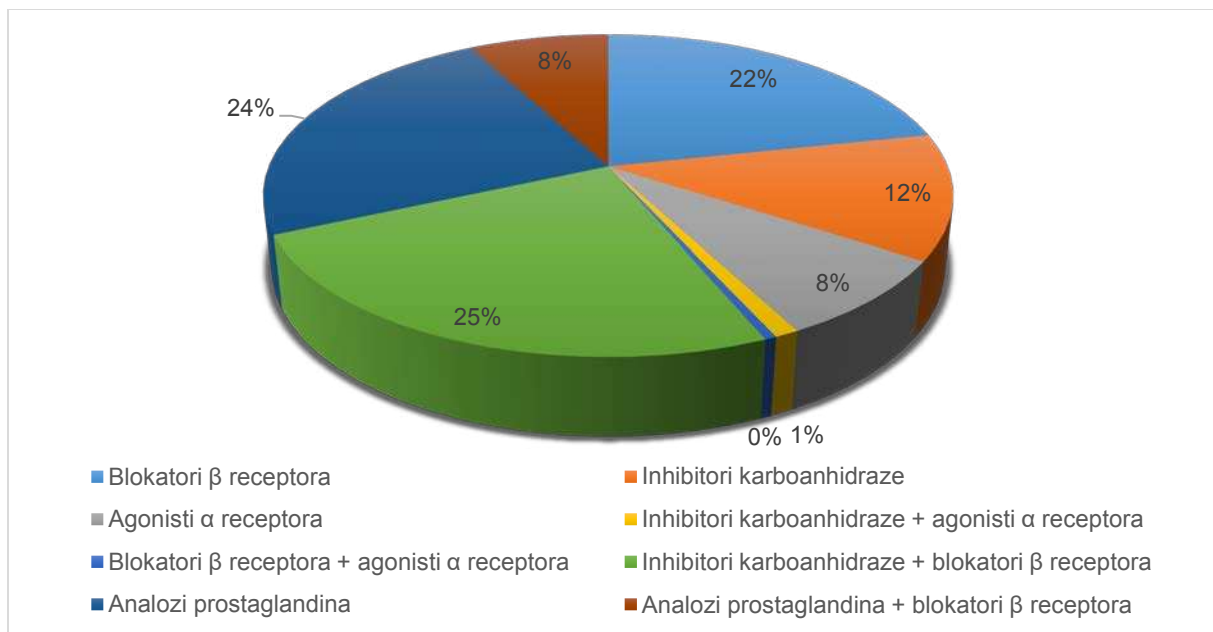


**Tablica 2.** Potrošnja antiglaukomskih lijekova u fiksnim kombinacijama prema skupinama od 2019. do 2022. god. te udio u ukupnom broju potrošenih AGL

	Godina							
	2019		2020		2021		2022	
	Broj bočica	Udio (%)	Broj bočica	Udio (%)	Broj bočica	Udio (%)	Broj bočica	Udio (%)
<b>Ukupno</b>	<b>164353</b>		<b>167453</b>		<b>167569</b>		<b>172164</b>	
<b>Fiksne kombinacije lijekova</b>	<b>50283</b>	<b>30,59</b>	<b>52199</b>	<b>31,77</b>	<b>55893</b>	<b>33,36</b>	<b>58271</b>	<b>33,85</b>
<b>tCAI + alfa agonisti</b>	<b>536*</b>	<b>0,33</b>	<b>925*</b>	<b>0,55</b>	<b>1403*</b>	<b>0,84</b>	<b>1677*</b>	<b>0,97</b>
Simbrinza	536		925		1403		1677	
<b>Beta blokatori + alfa agonisti</b>	<b>1056*</b>	<b>0,64</b>	<b>992*</b>	<b>0,59</b>	<b>881*</b>	<b>0,53</b>	<b>801*</b>	<b>0,47</b>
Combigan	1056		992		881		801	
<b>tCAI + beta blokatori</b>	<b>38133*</b>	<b>23,2</b>	<b>40230*</b>	<b>24,02</b>	<b>41322*</b>	<b>24,66</b>	<b>42392*</b>	<b>24,62</b>
Azarga	4236		4649		4676		4805	
Cosopt	32868		34402		34302		33654	
Cosopt imulti	0		0		31		1077	
Dorvis plus	25		163		385		672	
Glaumax	591		485		521		492	
Oftidorix	413		427		411		578	
Oftidorix pf	0		104		996		1114	
<b>PGA + beta blokatori</b>	<b>10558*</b>	<b>6,42</b>	<b>11052*</b>	<b>6,6</b>	<b>12287*</b>	<b>7,33</b>	<b>13401*</b>	<b>7,78</b>
Duotrav	790		705		621		602	
Fixalpost	0		0		0		100	
Ganfort	2042		2301		1972		1596	
Lapovis plus	41		134		250		632	
Taptiqom	0		175		1122		1821	
Timlatan	531		461		426		410	
Xalacom	7154		7276		7896		8240	

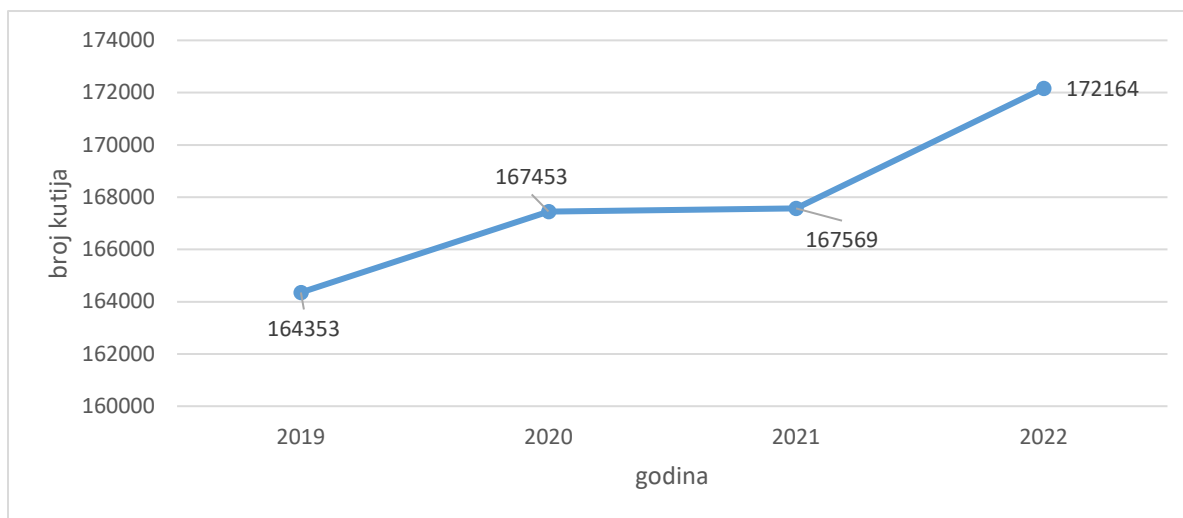
\*  $\chi^2$  test,  $P < 0,001$

Na Slici 3 prikazan je odnos potrošnje pojedinih skupina lijekova u 2022. godini. Iz slike je razvidno da je ujednačena potrošnja  $\beta$  blokatora, analoga prostaglandina (PGA) te kombinacije topičkih inhibitora karboanhidraze (tCAI) i  $\beta$  blokatora.



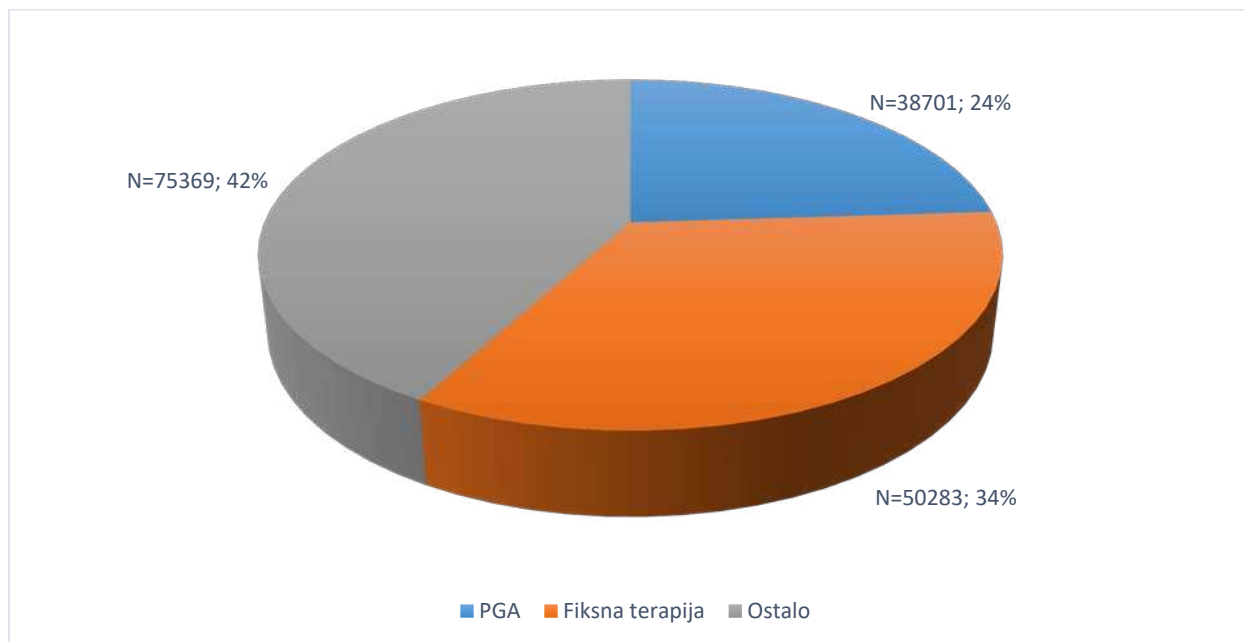
**Slika 3.** Udio (%) pojedinih skupina potrošenih antiglaukomačkih lijekova u odnosu na ukupan broj potrošenih antiglaukomačkih lijekova u 2022. god. (n=172164)

Ukupna potrošnja AGL u razdoblju od 2019. do 2022. godine raste ( $r=0,994$ ,  $P=0,055$ ) na razini značajnosti od 5,5% (Slika 4). U 2022. godini potrošnja je narasla za 7811 (4,75%) bočica u odnosu na potrošnju u 2019. godini.



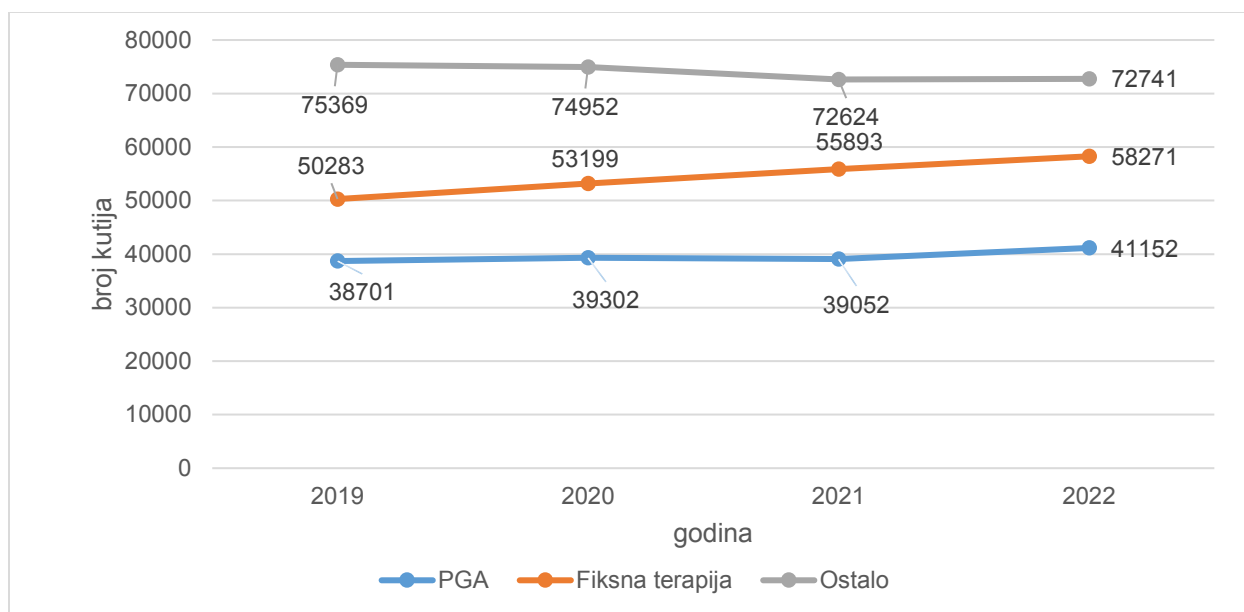
**Slika 4.** Ukupan broj potrošenih AGL od 2019. do 2022. god.

Na Slici 5 izdvojili smo PGA i kombiniranu terapiju u odnosu na ostale lijekove u 2022. godini.



**Slika 5.** Udio (%) potrošenih PGA, kombinirane fiksne terapije u odnosu na ostale lijekove zajedno u 2022. godini

Na Slici 6 prikazan je broj potrošenih PGA, kombinirane fiksne terapije i ostalih lijekova u liječenju glaukoma od 2019. do 2022. god.



**Slika 6.** Potrošnja PGA, kombinirane fiksne terapije u odnosu na ostale lijekove od 2019. do 2022. god.

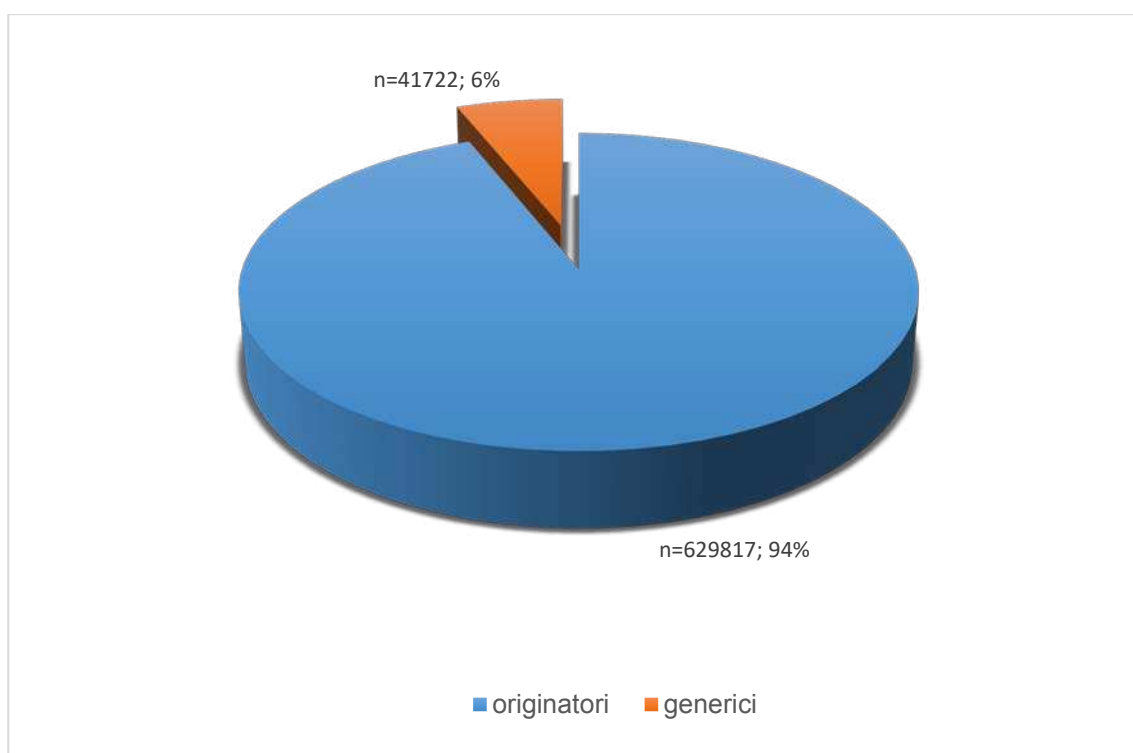
Potrošnja fiksne terapije raste u vremenu istraživanja ( $r=0,99$ ,  $P=0,007$ ). U 2022. godini potrošnja je porasla za 798 (16%) lijekova u odnosu na 2019. godinu.

Primjenom linearnog trend modela nije dokazan statistički značajan porast potrošnje PGA po godinama ( $r=0,84$ ,  $P=0,163$ ).

#### 4.1. Usporedba potrošnje originalnih i generičkih lijekova

Od ukupnog broja potrošenih antiglaukomačkih lijekova ( $n=671539$ ) u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2019. do 2022. godine bilo je 629817 (94%) originalnih lijekova.

Na Slici 7 je prikazan udio lijekova prema vrsti (originalni lijek, generički lijek) potrošenih od 2019. do 2022. god.



**Slika 7.** Udio originalnih i generičkih lijekova u liječenju glaukoma ukupno od 2019. do 2022 god.

Za 15,7 puta je više potrošeno originalnih nego generičkih lijekova od 2019. do 2022. god.

U Tablici 3 prikazan je broj (%) potrošenih originalnih i generičkih lijekova od 2019. do 2022. god.

**Tablica 3.** Broj (udio) originalnih i generičkih lijekova potrošenih od 2019. do 2022. god.

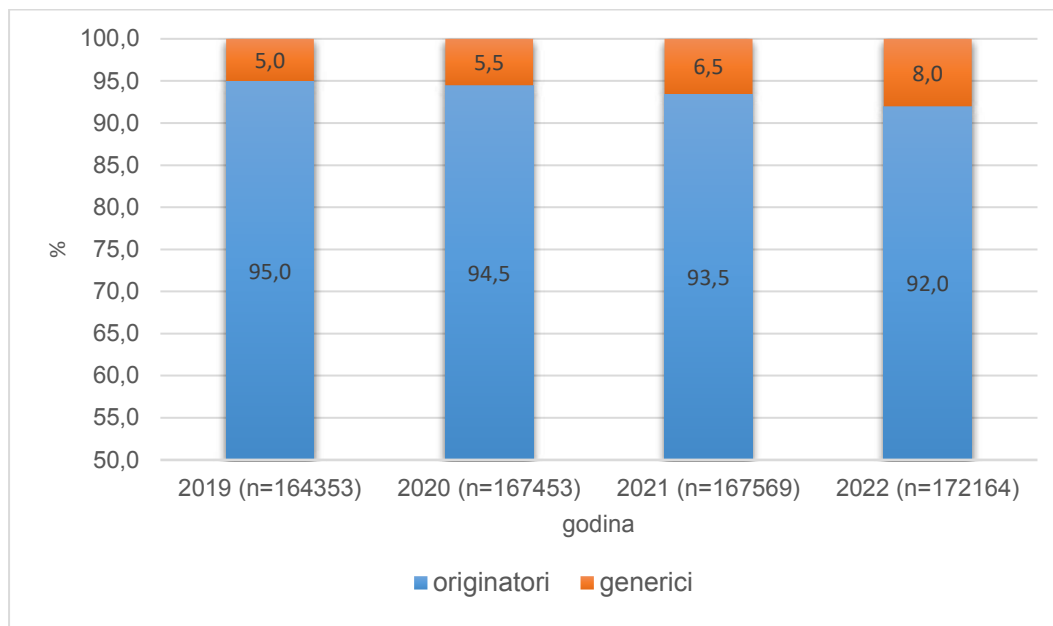
	Godina				P*
	2019	2020	2021	2022	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Originalni lijekovi	155952 (95,0)	158247 (94,5)	156615 (93,5)	159003 (92,0)	
Generički lijekovi	8401 (5,0)	9206 (5,5)	10954 (6,5)	13161 (8,0)	<0,001
Ukupno	164353	167453	167569	172164	

\* $\chi^2$  test

Razdioba lijekova prema vrsti (originalni lijekovi; generički lijekovi) statistički se značajno razlikovala u odnosu na istraživane godine ( $\chi^2=1125$ ,  $P<0,001$ ).

Udio generičkih lijekova u 2022. godini 1,6 puta je veći nego u 2019. godini.

Na Slici 8 prikazan je udio (%) originalnih i generičkih lijekova u Splitsko – dalmatinskoj županiji od 2019. do 2022. god.



**Slika 8.** Udio (%) potrošenih originalnih i generičkih lijekova od 2019. do 2022. god.

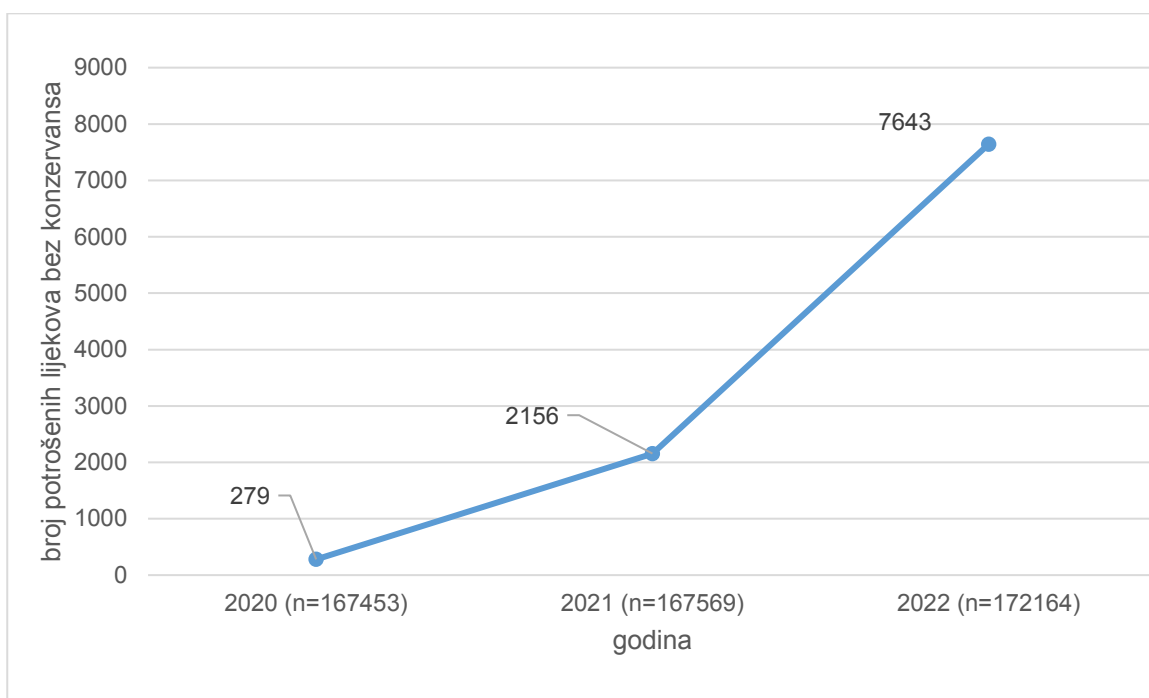
Udio originalnih lijekova u liječenju kretao se od 95% u 2019. god. do 92% u 2022. god. i pokazuje negativni trend.

## 4.2. Potrošnja lijekova bez konzervansa

U 2019. godini nije upotrijebljen niti jedan lijek bez konzervansa. Od 2019. do 2022. godine upotrijebljeno je 10078 lijekova bez konzervansa od kojih je u:

- 2020. god. upotrijebljeno 279 (3%)
- 2021. god. upotrijebljeno 2156 (21%) i
- 2022 god. upotrijebljeno 7643 (76%).

Na Slici 9 prikazan je broj potrošenih lijekova bez konzervansa od 2020. do 2022. godine



**Slika 9.** Broj lijekova bez konzervansa prema godinama od 2020. do 2022. godine

U 2022. godini udio lijekova bez konzervansa 26 puta je veći nego u 2020. godini i 3,4 puta veći nego u 2021. godini.

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju utvrđen je ukupni porast potrošnje antiglaukopskih lijekova na razini značajnosti od 5,5%. U 2022. godini potrošnja je narasla u odnosu na potrošnju u 2019. godini. To se može objasniti stalnim porastom prevalencije glaukoma do koje dolazi zbog sve većeg udjela starijeg stanovništva u ukupnoj populaciji. Procjenjuje se kako oko 50% osoba koje boluju od glaukoma nije dijagnosticirano. Napredovanjem dijagnostičkih metoda te uvođenjem preventivskih pregleda, raste broj dijagnosticiranih glaukoma, a samim time i potrošenih AGL (9,43).

Unatoč postojanju učinkovite terapije, velik problem u liječenju glaukoma predstavlja nesuradljivost pacijenata. U istraživanju Winfielda i sur. pokazano je kako 57% pacijenata ima poteškoće prilikom primjene kapi za oko. Otprilike polovica tih pacijenata imala je poteškoća s ciljanjem kapi i drugih problema uključujući stiskanje boce, treptanje i gledanje vrha boce (60).

Složeniji režimi primjene terapije, imali su za posljedicu smanjeno pridržavanje pacijenata propisanoj terapiji. Suradljivost pacijenata opada uvođenjem dodatnih lijekova u terapiju (61). Kombinirana terapija lijekovima uvodi se kada se jednim lijekom ne može učinkovito kontrolirati intraokularni tlak u bolesnika s glaukomom. Tradicionalna nefiksirana kombinirana terapija glaukoma može poremetiti svakodnevni život jer je učestalost davanja kapi za oči povećana, manja je upornost pacijenta i suradljivost, a također rezultira povećanjem lokalne koncentracije konzervansa u oku. Nove fiksne kombinacije antiglaukopskih lijekova razvijene su kako bi bile sigurnije, učinkovitije i jednostavnije za korištenje. Fiksne kombinacije zadržavaju učinkovitost obiju komponenti, uz jednostavniji režim primjene, olakšavajući pacijentu pridržavanje propisane terapije (45,62). Prema rezultatima ovog istraživanja, vidljivo je kako je potrošnja lijekova u fiksnim kombinacijama u 2022. godini porasla za 16% u odnosu na 2019. godinu. Udio potrošenih lijekova u fiksnoj dozi u odnosu na ukupnu potrošnju AGL u Splitsko-dalmatinskoj županiji raste. Sukladno tome, udio monokomponentnih lijekova opada te se smanjio sa 69 % u 2019. godini na 66% u 2022. godini. Inoue i sur. u svom su istraživanju pokazali kako se korištenje fiksnih kombinacija lijekova u 2020. godini povećavalo sukladno povećanju broja lijekova koje pacijent koristi. Dokazali su statistički značajan porast u potrošnji fiksne kombinacije PGA i beta blokatora u skupinama bolesnika koji su primjenjivali dva ili tri lijeka u odnosu na 2016. godinu (63).

Dugotrajna primjena topičkih AGL može uzrokovati promjene na površini oka, uzrokujući nelagodu u oku, crvenilo i suhoću oka, upalu konjunktive i subkonjunktivalnu fibrozu. Velik dio lokalnih nuspojava povezan je s konzervansima, pa se uvođenjem lijekova bez konzervansa nastoji



smanjiti učestalost neželjenih učinaka AGL (46,64). Jaenen i sur. dokazali su značajno smanjenje nuspojava primjenom AGL bez konzervansa u usporedbi s AGL s konzervansima. Uvođenjem AGL bez konzervansa, udio pacijenata koji je iskusio bol ili nelagodu u oku smanjio se s 52,4% na 7,8%. Učestalost svih lokalnih nuspojava smanjen je tri do pet puta (65). Prema rezultatima ovog istraživanja, na području Splitsko – dalmatinske županije udio lijekova bez konzervansa u porastu je. U 2022. godine potrošeno je 26 puta više AGL bez konzervansa nego u 2020. godini.

U novije vrijeme na tržištu se javlja sve veći broj generičkih lijekova. Generički lijekovi imaju iste aktivne sastojke, jačinu, oblike doziranja, indikacije i načine primjene kao i odgovarajući originalni lijekovi. Međutim, inaktivni sastojci, ime, izgled i pakiranje razlikuju se od originalnog lijeka. Proizvođači generičkih lijekova nisu obvezni provoditi pretklinička i klinička ispitivanja kako bi utvrdili sigurnost i učinkovitost aktivnog sastojka, već mogu koristiti podatke o sigurnosti i učinkovitosti originalnih proizvoda. S obzirom na to da je manje novca uloženo u istraživanja, to omogućuje i manju cijenu generičkih lijekova. Iako mnogi generički lijekovi održavaju terapijsku istovjetnost s odgovarajućim originalnim lijekovima, uvjeti postavljeni od strane EMA (engl. *European medicines agency*) ne osiguravaju nužno terapijsku ekvivalentnost (66–68). Prema preporukama EGS (engl. *European glaucoma society*), nakon uvođenja generičkog lijeka savjetuje se pažljivije promatranje pacijenta (11). Watane i sur. napravili su retrospektivnu studiju u kojoj su uspoređivali potrošnju generičkih i originalnih oftalmoloških lijekova te njihovu cijenu. Cijena generičkih lijekova u razdoblju od 2013. do 2017. godine smanjila se za 20%, dok se u istom razdoblju cijena originalnih lijekova povisila 44% (69). Našim istraživanjem pokazali smo kako se razdioba originalnih i generičkih lijekova statistički značajno razlikovala u odnosu na istraživane godine. Udio generičkih lijekova je u porastu. Udio originalnih lijekova u liječenju kretao se od 95% u 2019. god. do 92% u 2022. god. i pokazuje negativni trend. Sukladno našem istraživanju, Hogg i Connor su u istraživanju provedenom 2018. godine dokazali statistički značajan porast udjela generičkih antiglaukopskih lijekova u Engleskoj, s 11,7% u 2009. godini na 55,2% u 2018. godini (70).

Prema smjernicama Europskog glaukopskog društva, analozi prostaglandina (PGA) zlatni su standard u liječenju glaukoma (11). Marinova i sur. objedinili su dvije studije u Sofiji koje su proučavale terapiju glaukoma u starijih pacijenata. U obje studije analozi prostaglandina bili su propisani u više od polovice pacijenata (71). U našem istraživanju, udio PGA iznosi malo manje od četvrtine svih antiglaukopskih lijekova. Nismo dokazali statistički značajnu linearnu korelaciju

potrošnje PGA s vremenom istraživanja. Međutim, prostaglandinski analozi se, osim u monokomponentnom obliku, pojavljuju i u fiksnoj kombinaciji s beta blokatorima. U ovom istraživanju uzeli smo u obzir samo PGA u monokomponentnom obliku te je njihov udio zapravo veći nego što je ovdje prikazano.

Možemo zaključiti kako se na području Splitsko-dalmatinske županije liječenje provodi na temelju smjernica Europskog glaukomskeg društva. Povećanje potrošnje fiksnih kombinacija AGL i AGL bez konzervansa u skladu je s preporukama EGS. Analozi prostaglandina, uz fiksnu antiglaukomsku terapiju, čine najveći udio potrošenih AGL, što također potvrđuje poštivanje smjernica EGS na području Splitsko-dalmatinske županije.

Ograničenje ovog istraživanja je mali vremenski period tijekom kojeg su prikupljeni podatci.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Uočen je porast ukupne potrošnje antiglaukomskih lijekova na području Splitsko-dalmatinske županije.
2. Dokazan je statistički značajan porast udjela fiksnih kombinacija antiglaukomskih lijekova (FX AGL) u ukupnom broju potrošenih AGL.
3. Uočen je porast u potrošnji antiglaukomskih lijekova bez konzervansa.
4. Originalni lijekovi zastupljeniji su u odnosu na generičke, međutim udio generičkih lijekova u vremenskom razdoblju od 2019. do 2022. godine raste.
5. Nije dokazana statistički značajna korelacija potrošnje PGA s vremenom istraživanja.

## **7. LITERATURA**

1. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults – screening, diagnosis, and management: A Review. *JAMA*. 2021;325:164–74.
2. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma. *JAMA*. 2014;311:1901–11.
3. Ivanišević M, Bojić L, Karaman K, Bučan K, Galetović D, Karlica Utrobičić D i sur. *Oftalmologija, udžbenik za studente medicine*. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2015. str. 175.
4. Flammer J. *Glaucoma: guide for patients, an introduction for care-providers, a quick reference*. 3. rev. izd. Toronto: Hogrefe & Huber; 2006. 436 str.
5. Pelletier AL, Rojas-Roldan L, Coffin J. Vision loss in older adults. *Am Fam Physician*. 2016;94:219–26.
6. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390:2183–93.
7. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377:1367–77.
8. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2020;117:225–34.
9. 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;121:2081–90.
10. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2021;11:13762.
11. European glaucoma society terminology and guidelines for glaucoma, 5th edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105:1–169.
12. Giaconi JA, Law SK, Nouri-Mahdavi K, Coleman AL, Caprioli J, editors. *Pearls of glaucoma management*, 2nd edition. Berlin Heidelberg: Springer; 2016. 582 str.
13. Sharts-Hopko NC, Glynn-Milley C. Primary open-angle glaucoma. *Am J Nurs*. 2009;109:40–7.
14. Salmon JF, Kanski JJ. *Glaucoma: a colour manual of diagnosis and treatment*. Butterworth-Heinemann; 2004.
15. Marshall LL, Hayslett RL, Stevens GA. Therapy for open-angle glaucoma. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. 2018;33:432–45.

16. Kasi A, Faiq MA, Chan KC. In vivo imaging of structural, metabolic and functional brain changes in glaucoma. *Neural Regen Res.* 2019;14:446–9.
17. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol.* 2015;5:439–73.
18. Göbel K, Rüfer F, Erb C. Physiology of aqueous humor formation, diurnal fluctuation of intraocular pressure and its significance for glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2011;228:104–8.
19. McCaa CS. The eye and visual nervous system: anatomy, physiology and toxicology. *Environ Health Perspect.* 1982;44:1–8.
20. Buffault J, Labbé A, Hamard P, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. The trabecular meshwork: structure, function and clinical implications. A review of the literature. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43:217–30.
21. Katzung BG, Trevor A. Basic and clinical pharmacology. 14. izdanje. McGraw-Hill Medical; 2017. 1264 str.
22. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol.* 2019;39:259–71.
23. Tian H, Li L, Song F. Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma. *Acta Biomater.* 2017;55:340–8.
24. Geyer O, MATHALONE N, Wolf A, Melamud A. Childhood glaucoma. *Harefuah.* 2019;158:115–20.
25. Mocan MC, Mehta AA, Aref AA. Update in genetics and surgical management of primary congenital glaucoma. *Turk J Ophthalmol.* 2019;49:347–55.
26. Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:277–84.
27. Killer H, Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye.* 2018;32:924–30.
28. Wright C, Tawfik MA, Waisbourd M, Katz LJ. Primary angle-closure glaucoma: an update. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:217–25.
29. Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu DY, Cringle SJ, Chen J i sur. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:26–45.

30. Flores-Sánchez BC, Tatham AJ. Acute angle closure glaucoma. *Br J Hosp Med*. 2019;80:174–9.
31. Padhy B, Alone DP. Is pseudoexfoliation glaucoma a neurodegenerative disorder? *J Biosci*. 2021;46:97.
32. Scuderi G, Contestabile MT, Scuderi L, Librando A, Fenicia V, Rahimi S. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update. *Int Ophthalmol*. 2019;39:1651–62.
33. Okafor K, Vinod K, Gedde SJ. Update on pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:154–60.
34. Dhingra D, Grover S, Kapatia G, Pandav SS, Kaushik S. Phacolytic glaucoma: A nearly forgotten entity. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30:32–5.
35. Kalogeropoulos D, Sung VC. Pathogenesis of uveitic glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2018;12:125–38.
36. Roberti G, Oddone F, Agnifili L, Katsanos A, Michelessi M, Mastropasqua L i sur. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. 2020;65:458–72.
37. Razeghinejad R, Lin MM, Lee D, Katz LJ, Myers JS. Pathophysiology and management of glaucoma and ocular hypertension related to trauma. *Surv Ophthalmol*. 2020;65:530–47.
38. Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R i sur. Neovascular glaucoma - a review. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:525–34
39. Unterlauff JD. Gonioscopy - how, why, what for?. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2017;234:996–1002.
40. Thomas R, Thomas S, Chandrashekar G. Gonioscopy. *Indian J Ophthalmol*. 1998;46:255.
41. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, urednik. *High resolution imaging in microscopy and ophthalmology: new frontiers in biomedical optics*. Cham: Springer; 2019. str 59-85.
42. Conlon R, Saheb H, Ahmed IIK. Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol*. 2017;52:114–24.
43. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS i sur. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open angle glaucoma – a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123:129–40.



44. McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P, Walt JG, Bramley TJ. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care*. 2008;14:S20-27.
45. Woodward DF, Chen J. Fixed-combination and emerging glaucoma therapies. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2007;12:313–27.
46. Bagnis A, Papadia M, Scotto R, Traverso CE. Antiglaucoma drugs: The role of preservative-free formulations. *Saudi J Ophthalmol*. 2011;25:389–94.
47. Valladales-Restrepo LF, Oyuela-Gutiérrez MC, Delgado-Araujo AC, Machado-Alba JE. Use pattern of ophthalmic antiglaucoma agents with and without preservatives: a cross-sectional study. *Pharmaceuticals*. 2023;16:743.
48. Tham CCY, editor. Primary angle closure glaucoma (PACG): a logical approach in management. 1. izdanje Singapore: Springer Singapore; 2021. 151 str.
49. Impagnatiello F, Bastia E, Almirante N, Brambilla S, Duquesroix B, Kothe AC i sur. Prostaglandin analogues and nitric oxide contribution in the treatment of ocular hypertension and glaucoma. *Br J Pharmacol*. 2019;176:1079–89.
50. Lusthaus JA, Goldberg I. Emerging drugs to treat glaucoma: targeting prostaglandin F and E receptors. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21:117–28.
51. Mehran NA, Sinha S, Razeghinejad R. New glaucoma medications: latanoprostene bunod, netarsudil, and fixed combination netarsudil-latanoprost. *Eye*. 2020;34:72–88.
52. Stoner A, Harris A, Oddone F, Belamkar A, Vercellin ACV, Shin J i sur. Topical carbonic anhydrase inhibitors and glaucoma in 2021: where do we stand? *Br J Ophthalmol*. 2022;106(10):1332–7.
53. Siesky B, Harris A, Brizendine E, Marques C, Loh J, Mackey J i sur. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:33–46.
54. Honjo M, Tanihara H. Impact of the clinical use of ROCK inhibitor on the pathogenesis and treatment of glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62:109–26.
55. Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, Mehta R, Edward DP. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70:1920–30.
56. Xu BY, Friedman DS, Foster PJ, Jiang Y, Pardeshi AA, Jiang Y i sur. Anatomical changes and predictors of angle widening after laser peripheral iridotomy: the Zhongshan angle closure prevention trial. *Ophthalmology*. 2021;128:1161–8.

57. Landers J. Selective laser trabeculoplasty: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2021;49:1102–10.
58. Koike KJ, Chang PT. Trabeculectomy: A brief history and review of current trends. *Int Ophthalmol Clin.* 2018;58:117–33.
59. Ichhpujani P. *Glaucoma*. 1. izdanje. Singapore: Springer Singapore; 2019. 123 str.
60. Winfield AJ, Jessiman D, Williams A, Esakowitz L. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:477–80.
61. Lacey J, Cate H, Broadway DC. Barriers to adherence with glaucoma medications: a qualitative research study. *Eye (Lond).* 2009;23:924–32.
62. Yang YF, Yu MB. Progress of anti-glaucoma fixed combination formulation. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol.* 2011;47:176–80.
63. Inoue K, Komori R, Kunimatsu-Sanuki S, Ishida K, Tomita G. Frequency of use of fixed-combination eye drops by patients with glaucoma at multiple private practices in Japan. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2022;16:557–65
64. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:312–34.
65. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:341–9.
66. Zore M, Harris A, Tobe LA, Siesky B, Januleviciene I, Behzadi J i sur. Generic medications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:253–7.
67. EMA. European Medicines Agency. 2018. Generic and hybrid medicines.
68. Steensberg AT, Müllertz OO, Virgili G, Azuara-Blanco A, Kolko M. Evaluation of generic versus original prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmol Glaucoma.* 2020;3:51–9.
69. Watane A, Kalavar M, Reyes J, Yannuzzi NA, Sridhar J. The effect of market competition on the price of topical eye drops. *Semin Ophthalmol.* 2022 2;37:42–8.
70. Hogg HDJ, Connor A. 10-year trends in English primary care glaucoma prescribing. *Eye.* 2020;34:192–6.
71. Marinova ME, Naseva KE, Zdravkov TY, Dabov SD. Treatment of glaucoma among elderly patients in Sofia. *Romanian J Ophthalmol.* 2020;64:404–9.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Želimo ispitati poštuju li se preporuke Europskog glaukenskog društva (EGS) te analizirati rast potrošnje prostaglandina (APG) i fiksne terapije (FX AGL) u odnosu na druge skupine antiglaukopskih lijekova (AGL) u Splitsko-dalmatinskoj županiji, kao i usporediti stanje originalnih i generičkih lijekova. Također pratimo potrošnju novih AGL bez konzervansa.

**Materijali i metode:** U svrhu ovog istraživanja prikupili smo podatke o broju potrošenih antiglaukopskih lijekova od 2019. godine do 2022. godine na području Splitsko-dalmatinske županije u glaukopskih bolesnika. Podatci o nabavi antiglaukopskih lijekova dobiveni su u 36 ljekarni Splitsko-dalmatinskog područja.

**Rezultati:** U ovom istraživanju uočen je ukupni rast potrošnje AGL ( $r=0,994$ ,  $P=0,055$ ) na razini značajnosti od 94%. U 2022. godini potrošnja je narasla za 7811 (4,75%) bočica u odnosu na potrošnju u 2019. godini. Potrošnja fiksne terapije raste u vremenu istraživanja ( $r=0,99$ ,  $P=0,001$ ). U 2022. godini porasla je za 798 (16%) lijekova u odnosu na 2019. godinu. Nismo dokazali statistički značajnu linearnu korelaciju potrošnje PGA ( $P=0,163$ ) ni ostalih lijekova ( $P=0,084$ ) s vremenom istraživanja. Od ukupnog broja potrošenih AGL ( $n=671539$ ) u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2019. do 2022. godine bilo je 629817 (94%) originalnih lijekova. Razdioba originalnih i generičkih lijekova statistički se značajno razlikovala u odnosu na istraživane godine ( $\chi^2=1125$ ,  $P<0,001$ ). Udio generičkih lijekova u 2022. godini 1,6 puta je veći nego u 2019. godini. Udio originalnih lijekova u liječenju kretao se od 95% u 2019. god. do 92% u 2022. god. i pokazuje negativni trend. U 2022. godini udio lijekova bez konzervansa 26 puta je veći nego u 2020. godini i 3,4 puta veći nego u 2021. godini.

**Zaključci:** Možemo zaključiti kako se na području Splitsko-dalmatinske županije liječenje provodi na temelju smjernica Europskog glaukenskog društva. Uočen je porast potrošnje AGL u fiksnim kombinacijama i AGL bez konzervansa. Udio generičkih lijekova je u porastu. Nije dokazana statistički značajna linearna korelacija potrošnje PGA s vremenom istraživanja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Modern anti-glaucoma drug therapy

**Objectives:** We want to assess the extent to which the recommendations of the European Glaucoma Society (EGS) are followed and analyze the increase in consumption of prostaglandins (APG) and fixed therapy (FX AGL) in relation to other groups of anti-glaucoma drugs (AGL) in Split-Dalmatia County, as well as compare the state of branded and generic drugs. We are also analyzing consumption of anti-glaucoma drugs without preservatives.

**Materials and methods:** For the purpose of this research, we collected data of the number of anti-glaucoma drugs consumed from 2019 to 2022 in the area of Split-Dalmatia County by glaucoma patients. Data were collected from 36 pharmacies in the Split-Dalmatia area.

**Results:** In this research, we showed the overall growth of AGL consumption ( $r=0.994$ ,  $P=0.055$ ) at a significance level of 94%. In 2022, consumption increased by 7,811 (4.75%) bottles compared to consumption in 2019. The consumption of fixed therapy increases during the study period ( $r=0.99$ ,  $P=0.001$ ). In 2022, it increased by 798 (16%) bottles compared to 2019. We did not prove a statistically significant linear correlation of the consumption of PGA ( $P=0.163$ ) or other drugs ( $P=0.084$ ) with the time of the study. Of the total number of AGL consumed ( $n=671539$ ) in Split-Dalmatia County from 2019 to 2022, 629817 (94%) were original medicines. The distribution of drugs by type was statistically significantly different in relation to the investigated years ( $\chi^2=1125$ ,  $P<0.001$ ). The share of generic drugs in 2022 was 1.6 times higher than in 2019. The share of original medicines in treatment ranged from 95% in 2019. to 92% in 2022. and shows a negative trend. In 2022, the share of medicines without preservatives is 26 times higher than in 2020 and 3.4 times higher than in 2021.

**Conclusions:** We can conclude that in the Split-Dalmatia County, treatment is based on the guidelines of the European Glaucoma Society. An increase in consumption of AGL in fixed combinations and AGL without preservatives has been observed. The share of generic drugs is increasing. We have not found statistically significant linear correlation of PGA consumption with research time.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: [REDACTED]

Datum i mjesto rođenja: [REDACTED]

Državljanstvo: [REDACTED]

Adresa stanovanja: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

## **OBRAZOVANJE**

2005. – 2013. [REDACTED]

2013. – 2017. [REDACTED]

2017. – 2023. [REDACTED]

## **STRANI JEZICI**

[REDACTED]

## **OSTALO**

[REDACTED]

[REDACTED]