

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nikola Babić

**FIKSNE KOMBINACIJE U TERAPIJI GLAUKOMA
OTVORENOG UGLA I OČNE HIPERTENZIJE**

doktorska disertacija

Novi Sad, 2010.

1. UVOD

Primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) je hronična, progresivna, optička neuropatija praćena karakteristićkim morfološkim promenama na glavi vidnog živca, sloju nervnih vlakana retine i defektima u vidnom polju uz otvoren ugao prednje oćne komore i bez uzročnih oćnih ili sistemskih stanja. U većini slućajeva intraokularni pritisak (IOP) je povišćen iznad statistićki normalnog opsega, kao posledica smanjenog oticanja oćne vodice. Iako IOP nije uzrok svih oštećenja u POAG, on je najvaćzniji faktor rizika i jedini na koji se moće terapijski delovati. Osobe sa IOP iznad 21 mmHg, normalnim nalazom vidnog živca, bez defekata u vidnom polju, otvorenim uglom prednje oćne komore i odsustvom drugih oćnih i sistemskih faktora koji mogu dovesti do povećanog IOP se klasifikuju kao oćna hipertenzija (OH). Koncept OH je vaćan, zato što se dešava u 4-10% populacije starije od 40 godine života.¹ OH je prisutna u 18.4% kod naroda crne rase, u odnosu na 4.6% u naroda bele rase.¹ OH ima deleko veću prevalencu u odnosu na POAG. Ranije se povećan IOP izjednaćavao sa POAG i zaista osobe sa povećanim IOP mogu razviti POAG ukoliko žive dovoljno dugo. Danas se zna da 0.5-1.0% pacijenta godišnje sa OH razvijuju defekte u vidnom polju. Ocular Hypertension Treatment Studija (OHTS) je pokazala da kod pacijenata sa OH ćiji je IOP bio između 24 i 32 mmHg, na kraju petogodišnjeg praćenja 9.5% pacijenta u grupi koja nije lećena razvija POAG, dok samo 4.4% razvija POAG ukoliko su lećeni.

1.1. Epidemiologija i faktori rizika za nastanak POAG

Glaukom je drugi vodeći uzrok slepila u svetu. Procenjeno je 2000. godine da u svetu boluje 66.8 miliona ljudi od glaukoma, od kojih je 6.7 miliona slepo na oba oka od ove bolesti. Procena je da će 80 miliona ljudi u 2020. godini bolovati od glaukoma, dok će

45 miliona imati POAG, od čega će 11 miliona biti slepo na oba oka.² U SAD, Evropi i Australiji 75 do 95% glaukoma u naroda bele rase je POAG.² Najveći broj obolelih od glaukoma u Japanu je takođe glaukom otvorenog ugla. Na žalost malo se zna koji je tip glaukoma najčešći među narodima Afrike. Najverovatnije je to glaukom otvorenog ugla, zato što je glaukom zatvorenog ugla inače veoma redak u svim populacijama pa i u statistikama kod Amerikanaca afričkog porekla. Faktori rizika za nastanak POAG se mogu podeliti na demografsku i kliničku kategoriju. Međutim, IOP koji može biti tesno povezan sa mehanizmom nastanka POAG zaslužuje posebnu pažnju. Brojna istraživanja ukazuju na ulogu povišenog IOP u patogenezi i progresiji glaukoma. Normalne vrednosti IOP su statistički opis opsega IOP među populacijom. Postoje dokazi da se IOP povećava za 1 mmHg sa svakom dekadom života posle 40 godine u većine naroda, mada se ovaj fenomen ne dešava kod svake osobe. IOP prati dnevne varijacije sa maksimalnim vrednostima između 8 i 11 sati pre podne i minimalnim vrednostima između ponoći i 2 sata ujutro. Dnevne varijacije mogu biti između 3 i 5 mmHg, a veće su kod pacijenata sa nelečenim glaukomom.^{3,4}

Koncept ciljnog ili željenog IOP je vrlo koristan pristup u lečenju pacijenta sa glaukomom. On označava najviše vrednosti IOP sa kojima se očekuju dalja zaustavljanja glaukopskih oštećenja, ili usporavanje progresije bolesti na minimum. Ove vrednosti ciljnog IOP variraju među pacijentima i striktno su individualne. Ne postoji jedinstvena vrednost ciljnog IOP koja je bezbedna za svakog pacijenta. Klinički korisnije i daleko praktičnije jeste individualni prilaz prihvatljivog ciljnog opsega pritiska, uzimajući u obzir vrednosti IOP pre terapije, stadijum glaukoma, godine života, stepen progresije i prisustvo drugih faktora rizika.^{5,6} Prevalenca POAG i u naroda bele i među narodima crne rase progresivno raste sa povećanjem vrednosti IOP (*Grafikon 1., Tabela 1.*). Danas se zna da je povećan IOP faktor rizika za oštećenje vidnog živca i sledstvenog gubitka vidnog polja, kao i da je jedini faktor na koji se može delovati. Zbog toga što mnogi pacijenti sa povišenim IOP nikada ne razviju glaukom i zbog toga što mnogi pacijenti sa glaukomom imaju normalan IOP,

očigledno je da se IOP ne može smatrati jedinim faktorom rizika. Intraokularni pritisak je najočigledniji primer faktora rizika koji ne može da predvidi razvoj POAG. Većina oftalmologa prihvata vezu između povišenog IOP i POAG. Međutim samo 10% pacijenata sa povišenim IOP imaju glaukomsko oštećenje vidnog polja.¹ Sa druge strane, trećina osoba sa dokazanim defektima u vidnom polju imaju normalan IOP za vreme početnog skrininga na glaukom. Konačno, mnoge osobe mogu održati normalne vidne funkcije kroz duži vremenski period uprkos povišenom IOP. Stoga, iako je povišen IOP povezan sa POAG, nije neophodan, ni dovoljan za razvoj bolesti.¹

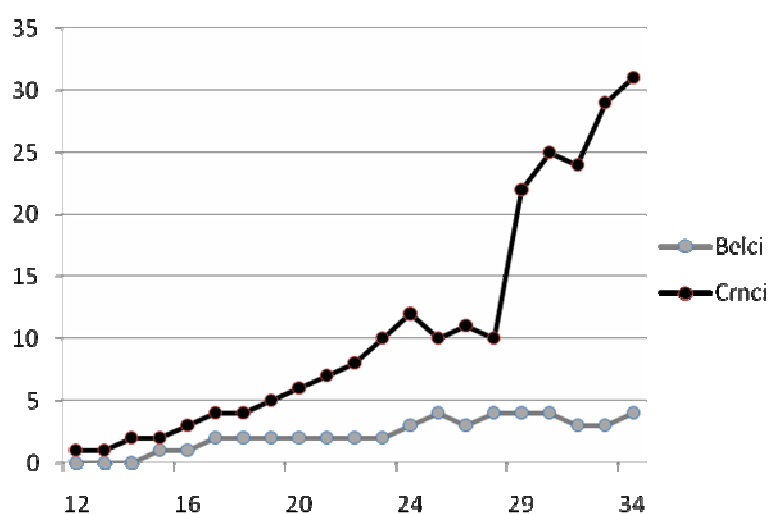
<i>IOP (mmHg)</i>	<i>Prevalenca (%)</i> ($\pm SD$)	<i>Relativni rizik</i>
≤15	0.65 (± 0.13)	1.0
16-18	1.31 (± 0.19)	2.0
19-21	1.82 (± 0.28)	2.6
22-24	8.30 (± 1.31)	12.8
25-29	8.33 (± 1.78)	12.8
30-34	25.37 (± 5.32)	39.0
≥35	28.09 (± 9.16)	40.1

Tabela 1. Prevalenca primarnog glaukoma otvorenog ugla u odnosu na intraokularni pritisak
(Preuzeto iz Morrison JC, Pollack IP. Glaucoma Science and Practice. Thieme 2003;6.)

1.1.2. Demografski faktori rizika za razvoj POAG

1.1.2.1. Godine

U većini studija u zapadnoj Evropi i SAD, prevalenca POAG se kreće od 0.5%-1% među stanovništvom starijim od 40 godina. Svaka populaciona studija je pokazala statističku povezanost između godina života i prevalencije POAG (*Tabela 2*).



Grafikon 1. Prevalenca primarnog glaukoma otvorenog ugla
(Preuzeto iz Morrison JC, Pollack IP. Glaucoma Science and Practice. Thieme 2003;7.)

Sa starenjem, rizik za POAG se povećava. U Baltimore Eye Survey, prevalenca glaukoma kod naroda bele rase je 3.5 puta veća među individuama od 70-79 godine života (2.89%) u odnosu na one u 40.-tim godinama života gde je prevalenca 0.82%. Na globalnom nivou, preko 2 miliona ljudi razvija ovo stanje svake godine. Incidenca POAG raste od 1.2% kod osoba od 40-49 godine života do 4.2% kod osoba preko 70 godina života.⁷

1.1.2.2. Pol

Pol se uobičajeno ne smatra faktorom rizika za POAG. Farmingham, Barbados, Blue Mountains i studije u Švedskoj pokazuju statistički značajnu razliku u korist muškaraca, druge studije u Velsu, Melburnu i Baltimoru nisu našle nikakve statističke razlike u polu u odnosu na POAG. Godine života su takođe faktor rizika za konverziju OH u POAG.

1.1.2.3. Rasa

Narodi crne rase imaju povećan rizik za nastanak POAG. Prevalenca za razvoj POAG je veća u naroda crne u odnosu na narod bele rase. Izgleda da se POAG razvija ranije i ima ubrzan stepen progresije u odnosu na belu rasu. Procenjuje se da je incidenca i prevalenca slepila od glaukoma 8-10 puta veća u naroda crne rase nego kod naroda bele rase u SAD.⁸ U Baltimor studiji amerikanci afričkog porekla su imali 3.7 puta više POAG nego belci, sa prevalencom u odnosu na godine od 4.74% naspram 1.29% kod belaca. Uzrok veće prevalencije POAG među narodima afričkog ili hispano porekla nije poznat. Mada amerikanci afričkog porekla imaju veći c/d odnos na papili nego belci, oni takođe imaju i veći disk i više nervnih vlakana. Neki istraživači sugerišu da je povećana površina diska udružena sa povećanim mehaničkim stresom. Predominantni faktor rizika, po nekim studijama smatra se signifikantno tanja rožnjača među ovom rasnom grupom.

1.1.2.4. Socioekonomski faktori

Samo mali broj studija istraživao je povezanost socioekonomskih faktora sa prevalencom POAG. U Baltimore Eye Studiji sugeriše se da socioekonomski faktori igraju određenu ulogu u povećanoj prevalenci i stepenu POAG u naroda crne rase. Retrospektivna studija u Engleskoj koja je istraživala parametre vezane za slepilo od glaukoma, pronašla je da niži socioekonomski status je zaista jedan od faktora rizika za razvoj glaukoma uprkos jedinstvenoj zdravstvenoj zaštiti u zemlji.⁹

Lokacija studije	Dijagnostički kriterijumi	Godine Života	Rasa	Populacija	Srednji IOP (mmHg)	Prevalenca
Švedska	PNO+VF	≥50	bela	7275	-	0.41%
Engleska	PNO+VF	>40	bela	5941	-	0.76%
Baltimore	PNO+VF+ Goldmann	≥40	bela	2931	17.2	1.3%
Baltimore	PNO+VF+ Goldmann	≥40	crna	2395	16.0	4.7%
Beaver-Dam	IOP+PNO+ VF	43-86	bela	4926	15.4	0.7%
Rotterdam	PNO+IOP+VF + Goldmann	≥55	bela	3062	14.6	1.1%
Barbados	PNO+VF	40-84	crna	4079	18.7	6.6%
Blue Mountains	PNO+VF	49-97	bela	3654	16.1	2.4%
Framingham	PNO+VF+ Goldmann	52-85	bela	2675	16.5	2.2%
Japan	PNO+VF	≥40	azijati	8126	13.2	2.6%

PNO=glava vidnog živca, VF=vidno polje, Goldmann=ugao prednje očne komore

Tabela 2. Populacione studije prevalencije u primarnom glaukomu otvorenog ugla
(Preuzeto iz Morrison JC, Pollack IP. Glaucoma Science and Practice. Thieme 2003;6.)

Malo se zna o uticaju stila života, geografije, dijete i ishrane na glaukom. Umerene vežbe su se pokazale da smanjuju IOP i kod normalne populacije i kod pacijenata sa glaukomom.¹⁰ Umereno vežbanje izgleda povećava protok krvi u horoidi. Međutim, da li regularnim vežbanjem dolazi do bolje dugotrajne kontrole IOP ili poboljšanja preživljavanja ganglijskih ćelija retine još uvek nije potvrđeno. Jedna studija pokazuje minimalan uticaj kofeina na IOP, ali druga nedavna studija je dokazala povezanost konzumiranja kofeina sa povećanjem IOP.¹¹

1.1.3. Klinički i drugi potencijalni faktori rizika

1.1.3.1. Pozitivna porodična anamneza i glaukomijski geni

Mnoge studije potvrđuju jaku vezu između pozitivne porodične anamneze na glaukom i POAG. Jedan do 12% rođaka prvog stepena u naroda bele rase može razviti POAG. Rizik za razvoj POAG u srodnika prvog stepena je 4-16%.¹² Roterdamska studija je pronašla da su rođaci pacijenata sa POAG imali 10 puta veću šansu da razviju POAG u odnosu na rođake koji nisu imali glaukom.¹³ Trenutno, većina autora smatra da se genetski uticaj dešava kroz poligensku ili multifaktorijalnu transmisiju. Nedavno je identifikovan jedan gen (GLC1A) koji je povezan sa juvenilnim početkom glaukoma otvorenog ugla i nekih (3-4%) slučajeva POAG u starijih.¹⁴ Ovi geni su lokalizovani na hromozomu 1, u q23-25 regiji. Drugi gen je takođe udružen sa kasnim početkom POAG i lociran je na hromozomu 2 u 2cen-q13 regiji (GLC1B).¹⁵ Veliki broj radova je potvrdio da pojava POAG može biti povezana sa različitim genima, od kojih svaki može uzrokovati drugačije vreme nastanka POAG ili čak tok bolesti.

1.1.3.2. Diabetes mellitus

Nekoliko studija je pokazalo statističku povezanost između dijabetesa i POAG. Baltimor studija nije pronašla povezanost između dijabetes mellitusa i POAG.¹⁶ Druge studije Beaver Dam,¹⁷ Blue Mountains¹⁸ su dokazale da je odnos dijabetičara koji imaju POAG dva puta veći u odnosu na osobe bez dijabetesa. Mada diabetes mellitus može ali i ne mora biti faktor rizika za POAG, dijabetičari češće imaju povećan IOP nego nedijabetičari, a to može objasniti veću prevalencu POAG u ove bolesti. Ova asocijacija bi mogla biti i rezultat efekta dijabetesa na male krvne sudove u oku i glavi optičkog nerva, prouzrokujući povećanu osetljivost glave papile vidnog živca na IOP. Međutim, da li je abnormalni krvni protok na glavi vidnog živca primarni uzročni fenomen ili je sekundarni kao posledica atrofije optičkog diska još uvek nije potvrđeno

1.1.3.3. Sistemska hipertenzija i migrena

Neke od studija su pokazale pomešane rezultate u vezi statističke povezanosti sistemske hipertenzije i POAG. U Barbados i Baltimor studiji nije pronađena povezanost ali u Roterdamskoj jeste. Baltimorska studija pokazuje da sistemska hipertenzija nije faktor rizika za POAG. S druge strane, ova studija je pronašla da osobe sa dijastolnim perfuzionim pritiskom (dijastolni pritisak minus IOP) manjim od 30 mmHg imaju šest puta veću šansu za POAG nego oni sa perfuzionim pritiskom od 50 mmHg. Ova povezanost dijastolnog perfuzionog pritiska i POAG može biti rezultat autoregulacije na papili vidnog živca, koji može zaštititi papilu vidnog živca toliko dugo koliko je perfuzioni pritisak iznad 50 mmHg. Ispod ovog nivoa, ili zbog smanjenog krvnog pritiska ili pak povećanog IOP, autoregulatorni odgovor se menja i povećava se osetljivost optičkog živca na glaukomsko oštećenje. Nekoliko studija je povezalo POAG sa sleep apneom. Mehanizam nije u potpunosti razjašnjen ali može biti povezan sa respiratornim distresom koji uzrokuje noćne epizode hipoksije koja može povećati osetljivost vidnog živca na oštećenje.

Migrena i vazospazam su takođe faktori rizika za nastanak POAG. U jednoj studiji Pheplps i Corbett su pronašli statistički signifikantnu razliku između glavobolja i niskotenzivnog glaukoma kod pacijenata 70 godina starosti ili starijih u odnosu na kontrolnu grupu.¹⁹ Međutim druge studije nisu potvrdile ovu povezanost.²⁰ Ipak su poslednja istraživanja ustanovila da se migrena javljala 2.48 puta više u osoba sa POAG nego kod osoba koje nisu imale glaukom. Mada povezanost migrene i glaukoma ostaje kontroverza, vazospazam može teoretski podstaći oštećenje vidnog živca smanjujući protok krvi u njemu.

1.1.3.4. Kratkovidost

Pacijenti sa POAG imaju dva puta više dijagnostikovanu kratkovidost nego kontrolna grupa. Perkins and Phelps²¹ izveštavaju da 27.4% pacijenata sa POAG imaju miopiju u odnosu na 6.9% kod normalne populacije. I druge populacione studije (Casteldaccia,

Blue Mountain u Australiji) pokazuju veću statističku povezanost između POAG i miopije veće ili jednake od 1.5 dioptrija. Mada je još uvek nejasno da li je miopija faktor rizika za POAG, povišen IOP je statistički povezan sa miopijom.²² Anatomija miopnog optičkog diska može predisponirati glaukomsom oštećenju papile. Često je otežana dijagnoza glaukoma u pacijenata sa miopijom zato što oni imaju: široku i plitku glavu vidnog živca, smanjen rigiditet oka što kod Schiötzovog tonometra daje netačne rezultate, baring slepe mrlje i druge refraktivne skotome na testu vidnog polja i tanku rožnjaču i skleru što može dati lažno niska očitavanja na Goldmann-ovom tonometru.

Veličina fiziološkog ekskavacije izgleda da može biti mogući faktor rizika za POAG.²³ Oči sa širokom i dubokom fiziološkom ekskavacijom imaju veći rizik za razvoj glaukomske oštećenja vidnog polja, mada se glaukomska ekskavacija papile vidnog živca i asimetrija diska ne smatraju faktorom rizika sami po sebe, jer su oni već obuhvaćeni samom definicijom glaukoma.

1.1.3.5. Debljina rožnjače (CCT)

Najnovija istraživanja su potvrdila da i debljina rožnjače ima uticaj na razvoj glaukoma i očne hipertenzije. Pacijenti u Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) sa centralnom debljinom rožnjače od 555 mikrona ili manjom imali su za trećinu veći rizik od razvoja glaukoma. Tanka rožnjača je faktor rizika za konverziju očne hipertenzije u glaukom. Kako je velika povezanost povišenog IOP i glaukomske oštećenja vidnog živca pacijenti sa očnom hipertenzijom su sa povećanim rizikom za razvoj glaukomske promena sa vremenom. Ranije studije ukazuju da je stepen razvoja glaukoma otvorenog ugla među pacijentima sa očnom hipertenzijom 1% godišnje²⁴, a nedavno objavljena OHTS studija ukazuje da je taj stepen oko 2%.²⁵ Među pacijentima sa IOP većim od 26 mmHg, debljinom rožnjače manjom od 555 mikrona, ovaj stepen je preko 7% godišnje (36% posle 5 godina praćenja).²⁶ Tanka rožnjača je izgleda marker i moguć faktor rizika za uznapredovali glaukom kod postavljene dijagnoze. Tanka rožnjača daje lažno niže vrednosti na Goldmanovom tonometru. Ipak, povećan rizik povezan sa tankom

rožnjačom, ne može se objasniti samo lažno nižim vrednostima IOP. Stoga, tanka rožnjača može biti marker za povećanu osetljivost glave vidnog živca. Možda, ljudi sa tanjom rožnjačom imaju manje potpornog tkiva u vidnom živcu, čineći ga više oestljivim na povećan IOP i/ili vaskularna oštećenja.

1.2. Patofiziologija primarnog glaukoma otvorenog ugla

Glavni patofiziološki mehanizmi nastanka glaukoma i danas nisu u potpunosti rasvetljeni. Opšte je prihvaćeno da je povećan IOP kod glaukoma otvorenog ugla posledica povećanog otpora u oticanju očne vodice. Povećanje otpora je primarno na konvencionalnom putu oticanja očne vodice, odnosno trabekularnom sistemu. Kod osoba sa glaukomom dolazi do smanjenja broja endotelijalnih ćelija, mada i aktivnost ćelija može biti povećana uz povećanje debljine bazalne membrane na nivou trabekularnih gredica.^{27,28} Ispitivanja su pokazala da se trabekularno tkivo kontinuirano gubi sa godinama života. Izmenjena mesta u trabekularnom sistemu su udružena sa povećanom rezistencijom oticanja očne vodice što rezultuje smanjenom oticanju očne vodice.

Promena u ekstracelularnom matriksu (ECM), koji je odgovoran za produkciju i održavanje trabekularnog tkiva, mogu takođe imati uticaj na oticanje očne vodice. U očiju sa glaukomom otvorenog ugla otkrivene su abnormalnosti kolagena u trabekularnim gredicama, uključujući fragmentaciju, abnormalne prostore i promenu orijentacije kolagena. Inertrabekularni prostori su takođe smanjeni.^{29,30}

Uočeno je smanjenje broja džinovskih vakuola, za koje se smatra da su u vezi sa transportom očne vodice na nivou skleralnog kanala. Patološke promene na optičkom nervu su posledica kompresije i povijanja lamine kribroze na zadnjem polu kao i taloženje ECM materijala.

Ako se prihvati hipoteza da je trabekularno tkivo ili endotel Schlemmovog kanala mesto povećanog otpora oticanju očne vodice kod POAG, onda nekoliko teorija mogu objasniti ovaj fenomen:

1. Opstrukcija trabekularnog tkiva stranim materijalom. Nekoliko istraživača je dokazalo nagomilavanje strane materije u trabekularnom tkivu i jukstakanalikularnom tkivu, uključujući pigment, crvena krvna zrnca, glikozaminoglikane, ekstracelularne lizozime i protein.³¹
2. Gubitak trabekularnih endotelih ćelija. Glaukomske oči imaju manje endotelih ćelija nego normalne oči. To sugeriše prerani proces starenja u glaukomskim očima. Gubitak endotelih ćelija utiče na razne važne funkcije trabekuluma kao što je fagocitoza i sinteza i degradacija makromolekula.³²
3. Smanjenje gustine pora i veličine u unutrašnjem zidu Schlemmovog kanala je potvrđeno elektronskom mikroskopijom kod pacijenata sa POAG.
4. Gubitak džinovskih vakuola u unutrašnjem zidu endotela Schlemmovog kanala može odigrati značajnu ulogu u kretanju tečnosti iz trabekularnog tkiva u lumen Schlemmovog kanala.³³
5. Gubitak normalne aktivnosti fagocita. Fagociti su prisutni u trabekularnom tkivu kontinuirano i predstavljaju filter samočistač trabekuluma. Zbog gubitka njihove funkcije dolazi do nagomilavanja stranih materija u trabekulumu³⁴
6. Poremećaj neurološkog feedback mehanizma. Nervi, čija je funkcija nepoznata, nađeni su u trabekularnom tkivu. Spekuliše se da ovi nervi mogu svojom funkcijom usporiti stvaranje očne vodice ili ubrzati oticanje kada je IOP povišen.³⁵

Jedan od glavnih patoloških karakteristika glaukomatoznog oštećenja vidnog živca je gubitak nervnih vlakana na gornjem i donjem polu optičkog diska. Ovo uslovljava i karakteristične ispade u vidnom polju. Selektivno oštećenje je povezano sa strukturom lamine kribroze sklere, kod koje je laminarno vezivno tkivo u gornjem i donjem delu diska relativno redukovano u odnosu na nazalnu i temporalnu regiju.³⁶

Studije su takođe pokazale promene astrocita na glaukomskom optičkom disku. Ove ćelije su neophodne za život aksona. U svim stadijumima glaukoma ćelije astrocita su izmenjene. Njihova tela hipertrofišu i migriraju ka snopovima aksona. Oni takođe povećavaju produkciju kolagena bazalne membrane (tip IV kolagena) i time smanjuju elastičnost bazalne membrane. Ove strukturne i funkcionalne promene, koje su izgleda trajne, gubeći potpornu strukturu elastičnost tkiva na glavi vidnog živca, mogu predisponirati aksone na još veća oštećenja.

Histološke studije su u humanim glaukomskim očima dokazale da su patofiziološki procesi razvoja POAG rezultat selektivnog gubitka retinalnih ganglijskih ćelija i njihovih aksona.³⁷ Ovo ukazuje da glaukom može dovesti do većih oštećenja ćelija u magnocelularnom aksonskom putu.

Smrt ganglijskih ćelija retine dešava se putem apoptoze. Apoptoza, takođe nazivana i programirana smrt ćelije tokom vremena je proces u kome se nukleus i citoplazma ćelije razlažu putem autodigestije, a fragmenti kasnije odstranjuju procesom fagocitoze okolnih ćelija. Alternativa apoptozi je nekroza ćelije, gde se nekontrolisano oslobađaju proteolitički enzimi iz oštećene ćelije. U suprotnosti sa nekrozom kod apoptoze smanjen je proces inflamacije. Kako apoptoza zavisi od sinteze proteina, može se blokirati inhibitorima sinteze proteina.

Mehanizam odgovoran za oštećenje aksona jeste mehanički efekat na laminu kribrozu ili efekat ishemije. Ovi faktori verovatno deluju sinergistički.

Mehanička teorija ukazuje na to da se ploče lamine kribroze rotiraju posteriorno kod povećanog IOP, otvori bivaju nepravilno raspoređeni a aksoni koji prolaze kroz otvore oštećeni direktno kompresijom ili indirektno prekidom aksoplazmatskog transporta.³⁸ Retrogradni aksoplazmatski transport je neophodan za dotok brojnih materija, uključujući i neurotrofične faktore za tela retinalnih ganglijskih ćelija. Prekid ovih procesa može započeti put ka smrti ćelija.

Sistemske faktori koji utiču na protok krvi u papili vidnog živca mogu takođe dovesti do glaukenskog oštećenja papile. Stepem oštećenja može biti veći u očima sa malim perfuzionim pritiskom, uslovljen razlikom između sistenskog krvnog pritiska i IOP. Smanjena perfuzija krvi na nivou glave vidnog živca uslovljava glaukenske promene papile vidnog živca. Neke studije čak sugerišu da glaukenski pacijenti imaju lošu autoregulaciju perfuzije na nivou papile.

Oscilacije krvnog pritiska su takođe povezane sa oštećenjem papile. Glaukenske promene na papili vidnog živca opisane su kod pacijenata nakon hemodinamskog šoka i noćne hipotenzije jer ove promene dovode do smanjenja perfuzije kod pacijenata sa niskotenzivnim glaukomom. Konačno pacijenti sa niskotenzivnim glaukomom imaju povećanu incidencu perifernog vazospazma, kao i centralnog vazospazma CNS i intrakranijalne cirkulacije. Ovo se može manifestovati u vidu migrena i takođe kompromitovati cirkulaciju na nivou papile vidnog živca.³⁹

Ishemični inzult u retini, kao i u drugim delovima CNS, rezultuje u nekrotičkim i apoptotičkim gubitkom neurona, oslobađanju ekscitatornih amino kiselina, produkciji slobodnih radikala (oksidativna povreda) i prekid homeostaze kalcijuma.

Ekscitotoksijom se nekontrolisano oslobađaju ekscitatorni neurotransmiteri, primarno glutamat i aspartat. Povećanje ekstracelularnog glutamata rezultira produženom stimulacijom ili ekscitacijom receptora koji dovode do povećanja intracelularnog Na^+ , Ca^{++} i Cl^- . Ove promene aktivišu proteazu i fosforilazu koja oslobađa reaktivne oksidativne supstance.⁴⁰

Krajnji rezultat je smrt neurona. Farmakološke studije o ekscitotoksičnosti glutamata su otkrile različite tipove glutamat receptora među kojima i N-metil-D-aspartat (NMDA). Receptori su pronađeni na ganglijskim ćelijama retine. Nađene su visoke vrednosti glutamata u vitreusu humanih i eksperimentalnih glaukenskih očiju.⁴¹ Glutamat receptor antagonisti, kao što je NMDA blokator, MK-801, izgleda da ima protektivnu ulogu ganglijskih ćelija retine kod povećanog IOP i ishemije.

Efekti bilo povećanog IOP ili redukovanog vaskularnog protoka na papili vidnog živca na oštećenje aksona i strukturu lamine kribroze uslovljeni su promenama na astrocitima u papili vidnog živca.

Astroцити su sa svojim produžecima u tesnoj vezi sa aksonima ganglijskih ćelija u vidnom živcu. Astroцити oblažu laminarne gredice odvajajući aksone ganglijskih ćelija od kolagenog tkiva lamine. U snopovima aksonskih vlakana, astroцити održavaju intimni kontakt sa njima, puferirajući koncentraciju ekstaracelularnih jona. Život ganglijskih ćelija retine zavisi od populacije astrocitа.

Astroцити su osetljivi na mehaničke sile i njihova funkcija se menja pod spoljnim stresom. Ova promena funkcije može rezultirati aktivnom destrukcijom aksona. Astroцити sadrže azot oksid sintetazu, a ovaj enzim se disreguliše u glaukomu. Ovo može biti rezultat povećanog nivoa neurotoksičnog azot oksida.

Astroцити mogu dovesti do oštećenja aksona i jednostavno pasivnim prekidom njihove potpomažuće uloge prema aksonima. U eksperimentalnom modelu, prekid zonula atherens između astrocitа u papili vidnog živca dešava se samo nekoliko dana nakon povećanja IOP. Gubitak ovih veza, a verovatno i potpomažuće pufer fluktuacije koncentracije kritičnih jona u snopovima aksona, može biti važan korak u oštećenju aksona. Promene u astrocitima takođe redukuju i retrogradni aksonski transport.

Međutim ova hipoteza o astrocitima ne može odmah objasniti osetljivost gornjeg i donjeg pola u glaukotskom optičkom disku. Moguće je da sa njihovim redukovanim brojem i veličinom, laminarne gredice su u manjoj mogućnosti da zaštite astroците od sile pritiska kroz laminu. Stoga je manja strukturna potpora astrocitа na ovim mestima uslovila veću osetljivost na direktni efekat IOP i ishemije.

Drugi ćelijski faktori mogu takođe igrati ulogu u glaukotskom oštećenju papile vidnog živca. Nekoliko studija je potvrdilo nalaz antitela protiv ganglijskih ćelija retine u nekih glaukotskih pacijenata, sugerišući da abnormalan humoralni imunitet

može uticati na smrt ganglijskih ćelija.⁴² Još uvek nije jasno da li su antitela incijator ili posledica oštećenja papile vidnog živca.

Glaukomsku neuropatiju mogu podstaći i faktori izvan oka a dovode do oštećenja ganglijskih ćelija. Eksperimentalna okularna hipertoniya može negativno uticati na mogućnost Müllerovih ćelija da uklone neurotransmitere, kao što je glutamat, iz ekstracelularnog prostora.⁴¹ Ovo dovodi do povećanja nivoa glutamata, koji je selektivno neurotoksičan za ganglijske ćelije retine.

Visoke vrednosti neurotransmitera, azot oksida, produkovanog od strane azot oksid sinteteaze (NOS), mogu takođe usloviti neuralnu povredu. Ishemija, reperfuzija, prekomerna stimulacija glutamat jonotropnih receptora kao i visok nivo intracelularnog kalcijuma može indukovati NOS. Ova indukcija inhibiše ATP-azu i transporter glutamata kao i sintezu apoptotičnih proteina. Stoga NOS indukcija može igrati važnu ulogu obostrano i u ekcitoloksičnosti i indukciji apoptoze. Dokaz za navedeno je da, presecanjem optičkog nerva dolazi do povećanja NOS indukcijom u retini, a intravitrealna injekcija inhibitora NOS povećava preživljavanje ganglijskih ćelija retine.⁴³

Za vreme ishemije, oštećenje papile zavisi od ulaska kalcijuma u ćelije iz ekstracelularnog prostora. Povećan ulazak kalcijuma aktivira endonukleaze, protein kinazu, fosfolipazu i NOS. Ovo dovodi do degradacije DNK i citoskeletnih proteina kao i oslobađanje slobodnih radikala.⁴⁴ Stoga blokatori kalcijumskih kanala kao što su nifedipin, verapamil i nimodipin koji se koriste kao antihipertenzivni agensi i vazodilatatori mogu umanjiti progresiju gubitka vidnog polja, verovatno poboljšavajući retrobulbarnu perfuziju.⁴⁵

Precizan klinički nalaz glaukomske optičke neuropatije je važan za ranu dijagnozu bolesti kao i praćenje promena u razvoju bolesti. Kliničke karakteristike optičke neuropatije kod glaukoma uključuju nekoliko oblika progresivnog gubitka neuroretinalnog oboda, dubokog lokalnog istanjenja neuroretinalnog oboda,

ekskavacije papile, asimetrije optičkog diska, hemoragije diska, peripapilarne atrofije i promene na krvnim sudovima.

1.3. Lečenje primarnog glaucoma otvorenog ugla

Osnovni cilj terapije glaukoma jeste očuvanje dovoljne vidne funkcije i kvaliteta života pacijenta koja će omogućiti obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti.⁴⁶ Kvalitet života je u tesnoj povezanosti sa vidnom funkcijom. Uopšteno, pacijenti sa ranim do umerenim glaukomskim oštećenjem imaju dobru vidnu funkciju i mali gubitak kvaliteta života, ali uznapredovale forme glaukoma uzrokuju značajan gubitak kvaliteta života. Terapija bi trebala da uspori ili zaustavi a ponekad i regeneriše oštećenje vidnog živca i ganglijskih ćelija uzrokovanih glaukomskim procesom. Jedini način na koji se danas može usporiti ili zaustaviti glaukomijski proces jeste smanjenje IOP ispod nivoa koji će uzrokovati dalja oštećenja vidnog živca. Veliki procenat pacijenata sa progresivim glaukomom ostaju neotkriveni do kasnog stadijuma. Otkriti i lečiti pacijente koji imaju velik rizik gubitka vidne funkcije je važniji cilj efikasnog lečenja glaukoma nego globalna terapija pacijenta sa očnom hipertenzijom. Progresija bolesti kod pacijenata sa POAG, najčešćom formom glaukoma u Evropi, varira među pacijentima, od progresivne do vrlo usporene. Zbog toga je i važno odrediti stepen progresije u pacijenta sa manifestnim glaukomom. Mnogi pacijenti sa POAG i normotenzivnim glaukomom pokazuju samo umereni stepen oštećenja i posle nekoliko godina praćenja, dok se ubrzana progresija češće javlja kod drugih formi POAG kao što je pseudoeksfolijativni glaukom.⁴⁷ Progresija bolesti je češća kod pacijenta pod terapijom, čak i kada su vrednosti IOP u statistički normalnom opsegu. Oslanjanje samo na tonometrijske vrednosti u praćenju glaukoma je nedovoljno, bez obzira na vrednosti IOP. U većine pacijenta sa uznapredovalom formom glaukoma i dovoljnim očekivanim životnim vekom, preporučuje se agresivnija terapija sniženja IOP.⁴⁸ Vrlo

stari pacijenti, sa blagim oštećenjima mogu imati manje agresivan pristup snižavanju IOP. Otprilike polovina pacijenta sa manifestim glaukomom su neotkriveni u zapadnim zemljama, stoga je i skrining visoko rizičnih grupa neophodan radi rane dijagnoze u stadijumu kada je pacijent još uvek asimptomatski. Trenutno jedini dokazan metod u očuvanju vidne funkcije jeste smanjenje IOP.⁴⁹ Postoje teoretski dokazi iz populacionih studija^{50,51,52} o ulozi perfuzionog pritiska u mehanizmu oštećenja kod glaukoma. Povišen IOP dovodi do smanjenja perfuzionog pritiska. Arterijski krvni pritisak, sam za sebe, može imati uticaj na progresiju glaukoma. Međutim, još uvek nema čvrstih dokaza koji potkrepljuju terapijski koncept povećanja perfuzionog pritiska regulacijom krvnog pritiska ili okularnog protoka kod pacijenata sa glaukomom. Neuroprotekcija može biti definisana kao terapijski pristup koji direktno prevenira i u nekim slučajevima dovodi do regeneracije neurona u pacijenata sa glaukomom. Kako se progresija bolesti može desiti uprkos dobro kontrolisanom IOP, potreba za efikasnijim lečenjem glaukoma koji nije povezan sa IOP otvorila je put neuroprotekcije kod pacijenata sa glaukomom. Nekoliko studija je dokazalo pozitivan uticaj neuroprotekcije na životinjskim modelima kod eksperimentalnog glaukoma. Međutim, ni jedna studija nije dokazala dovoljan stepen efikanosti neuroprotektora kod čoveka.

Ciljni (target) pritisak je koristan koncept u svakodnevnoj praksi terapije glaukoma. Može se definisati kao najveća vrednost IOP, od kojeg se očekuje da prevenira dalja oštećenja od glaukoma ili uspori progresiju bolesti na minimum. Ove vrednosti variraju među pacijentima i striktno su individualne. Vrednosti ciljnog IOP zavise od: vrednosti IOP na početku terapije, stadijuma glaukoma, stepena progresije za vreme perioda praćenja, godina života i očekivanog životnog veka i prisustva drugih faktora rizika kao što je pseudoeksfolijacioni sindrom^{6,49} Stalni cilj u terapiji glaukoma jeste da se sa što manjim brojem antiglaukopskih lekova, uz minimalna neželjena dejstva ostvari željeni terapijski učinak (postizanjem ciljnog IOP). Ciljni pritisak treba ponovo procenjivati i određivati odnosno prilagođavati nakon svakog kontrolnog

pregleda ukoliko se otkrije progresija oštećenja vidnog polja koja bi umanjila kvalitet života za vreme života pacijenta. Merenje stepena progresije glaukomskeg oštećenja je stoga neophodno za određivanje ciljnog IOP. Što je manja početna vrednost IOP, što je veće oštećenje vidnog živca i stariji pacijent, to je potrebna niža vrednost ciljnog IOP. Ukoliko se radi o blagim oštećenjima, sa početnim promenama na glavi vidnog živca, bez promena u vidnom polju, preporučeno je sniženje IOP za 30% u odnosu na startne vrednosti. Međutim ukoliko se radi o uznapredovaloj formi glaukoma, potrebno je startne vrednosti IOP smanjiti za 40%.

Medikamentozna terapija je glavni vid u lečenju glaukoma i može adekvatno regulisati IOP u većine bolesnika. Laser i hirurška terapija se primenjuju kod slučajeva koji nisu adekvatno kontrolisani lekovima i pacijenata koji na maksimalnoj medikamentoznoj terapiji imaju neregulisan IOP (sa izuzetkom glaukom zatvorenog ugla, pupilar block glaukom i kongenitalni glaukom). Medikamentozna terapija se primenjuje u skladu sa vrstom glaukoma, opštim stanjem pacijenta i nivoom tolerancije. Kako je glaukom hronično, doživotno obolenje prilikom izbora leka mora se uzeti u obzir veličina sniženja IOP, najmanje nuspojave, pojednostavljenje terapije, troškovi lečenja i socijalnog stanja uopšte. Primarni glaukom otvorenog ugla je asimptomatska bolest do kasnog stadijuma i redovnost uzimanja leka u medikamentoznoj terapiji je često problem. Na početku terapije neophodno je objasniti pacijentu važnost dugotrajne, često doživotne primene leka i potencijalnu mogućnost slepila. Na kraju lekari treba da poznaju zdravstveni status pacijenta, stepen nezavisnosti i ekonomsku situaciju radi procene izbora optimalnog leka za sniženje IOP. Prednosti medikamentozne terapije su brojne. Medikamentozna terapija je glavni vid terapije glaukoma u nekoliko decenija. Većina pacijenata dobro reaguje na medikamentoznu terapiju. Retki su ozbiljni neželjeni efekti i najčešće su podnošljivi. Neželjeni efekti su obično reverzibilni. Troškovi medikamentozne terapije su podnošljivi na kraći period. Međutim medikamentozna terapija ima i svoje nedostatke. Medikamentozna terapija je manje efikasna u sniženju IOP i možda manje efikasna u prevenciji daljeg oštećenje vidnog

polja u odnosu na hiruršku terapiju. Kapi nisu uvek identifikovane kao uzrok neželjenih efekata, a moguća je ukrštena reakcija sa sistemskom terapijom. Troškovi medikamentoznog lečenja su visoki na duži period.

1.4. Mehanizam dejstva antiglaukomskih lekova

Trenutni lekovi za glaukom snižavaju IOP jednim od tri mehanizma: smanjenjem produkcije očne vodice, povećanjem oticanja očne vodice preko trebekularnog sistema i Schlem-ovog kanala i povećanjem oticanja preko nekonvecionalnog - uveoskleralnog puta. Tačan mehanizam delovanja antiglaukomskih lekova nije potpuno razjašnjen ali se pretpostavlja njihovo veće ili manje učešće u ovim mehanizmima autoregulacije stvaranja i oticanja očne vodice. Upotrebom medikamenata različitih mehanizama dejstva može se željeno sniziti IOP i može se njihovom kombinacijom smanjiti broj lokalno primenjenih lekova. Poznavajući mehanizam dejstva različitih antiglaukomskih lekova omogućen je značajan aditivni efekat. Primera radi, kod lekova koji poboljšavaju konvencionalni ili uveosklerani put oticanja očne vodice, ne očekuje se pozitivno dejstvo na sniženje IOP ukoliko je IOP povišen zbog zatvaranja ugla prednje očne komore u neovaskularnom ili glaukomu zatvorenog ugla izazvanog hroničnim priraslicama ugla.

Većina lekova u lečenju glaukoma ordinira se lokalno, u vidu kapi. Da bi lek bio efikasniji, on mora ostvariti odgovarajuću koncentraciju na mestu dejstva. Oko, kao organ, se štiti brojnim mehanizmima (treptanje, protok suza, krvno-očna barijera i krvno-retinalna barijera). Neki od ovih zaštitnih mehanizama otežava ordiniranom leku da ostvari i održi efikasnu intraokularnu koncentraciju. Jedan od većih problema u terapiji očnih bolesti jeste postizanje željenog efekta lokalno primenjenog leka uprkos zaštitnim mehanizmima. Delotvornost lokalno primenjenog leka određena je efikasnošću, potentnošću, dužinom dejstva i terapijskim indeksom.⁵³ Efikasnost je

maksimalni terapijski efekat koji je lek postigao. Potentnost se definiše kao 50% efekat maksimalnog efekta leka. Dužina dejstva predstavlja ukupno vreme dejstva leka do biološke razgradnje. Terapijski indeks je odnos između doze leka koja uzrokuje toksični efekat u odnosu na dozu leka koja dovodi do željenog efekta, te se u terapiji traži lek sa najvećim terapijskim indeksom. Koncentracija leka u kontaktu sa rožnjačom se razblažuje suzama i ispira odvodnim suznim sistemom. Vreme poluživota različitih lekova u suznom filmu je od 2 do 20 minuta. Normalni volumen konjunktivalne vreće je 7 μl . Posle ukapavanja kapi, volumen se privremeno povećava na 30 μl . Većina komercijalnih kapi ima volumen od 30-75 μl . Stoga i jedna kap lokalno primenjenog leka prevazilazi kapacitet konjunktivalne vreće i višak biva eliminisan ili preko kože ili u suzni odvodni sistem. Neki istraživači stoga ističu mogućnost povećanja bioraspoloživosti lokalno primenjenog leka smanjenjem volumena kapi na 5-20 μl .⁵³ Ukapavanjem kapi stimuliše se suženje i povećava suzni protok za 30%. Time se ubrzava eliminacija leka u odvodni nazolakrimalni sistem. Lek koji je prošao u nazolakrimalni sistem može biti u kratkom vremenu absorbovan u sistemsku cirkulaciju preko vaskularizovane mukoze nazofaringsa i orofaringsa. Lek absorbovan na taj način zaobilazi jetru i ne metaboliše se u njoj. Iz ovog razloga, ukapavanje višestrukih kapi u kratkom vremenskom periodu može izazvati povećanu sistemsku absorpciju i neželjene efekte pre nego pozitivne terapijske efekte. Da bi se razumela absorpcija leka, mora se misliti o rožnjači kao lipidno-vodeno-lipidnoj barijeri. Lipidni sloj se sastoji od epitela i endotela. Kornealni epitel je ujedno i najveća barijera za prodor leka osim za najveći broj lipidno rastvorljivih supstanci. Stroma rožnjače je više propustljiva za hidrofilne materije, nego za lipofilne materije. Zbog ove dvojne prirode barijere rožnjače, lekovi koji poseduju sposobnost rastvaranja i u lipidima i u vodi, prolaze kroz barijeru rožnjače daleko lakše. Većina antiglaukomaških kapi su slabe baze ili kiseline. Ne jonizovani molekuli leka prolaze kroz epitel i razlažu se. Tada jonizovan oblik leka prolazi kroz stromu rožnjače daleko lakše i nastavlja put kroz endotel. Mnogi lokalno primenjeni lekovi se nakupljaju u rožnjači koja privremeno postaje rezervoar leka. Posle absorpcije, većina lekova se

brzo distribuira i dostiže koncentracije u očnoj vodici, dužici i cilijarnom telu. Povećavajući viskozitet leka, ostvaruje se veća saturacija leka i umanjuje efekat ispiranja suzama.⁵³ Eliminacija leka podrazumeva metabolizam leka, aktivni transport iz oka, vezivanje za melanin i proteine u oku, difuziju u vaskularni sistem i stepen oticanja odvodnim putevima očne vodice. Kada dospe u prednju očnu komoru, lek se eliminiše jednim od odvodnih puteva ili trabekulumom ili uveoskleralnim putem. Neke količine leka takođe difunduju u vaskularni sistem prednje uvee, vežnjače i episklere.⁵⁴

1.5. β - blokatori u terapiji glaukoma

U zadnjih 20 godina lokalni β -blokatori su postali najšire upotrebljavana grupa lekova u lečenju glaukoma otvorenog ugla i očne hipertenzije.

Propranolol je prvi čisti β -blokator koji se koristio klinički i ostao prototip za ovu grupu lekova. Phillips i saradnici 1967. godine dokazuju smanjenje IOP nakon intravenske primene propranolola, kasnije i drugi istraživači otkrivaju slične rezultate u smanjenju IOP primenom leka lokalno na oko u vidu kapi. Na žalost lokalna primena propranolola imala je '*membrane-stabilizing*' ili lokalni anestetički efekat što je onemogućilo njegovu kliničku primenu.⁵⁵

β -receptori se sastoje iz dve, možda tri subgrupe. β -1 se nalaze primarno u srcu i njihova stimulacija dovodi do povećanja srčane frekvencije i kontraktilnosti. β -2 receptori se nalaze i raznim tkivima, uključujući mišiće uterusa, krvnih sudova i velikih disajnih puteva. Stimulacija β -2 receptora u krvnim sudovima i bronhijama uzrokuje dilataciju, a blokada ovih receptora vazokonstrikciju. β -3 receptori su uključeni u metaboličke efekte adrenergičkih agonista i antagonista kao što je modulacija lipoproteina.

1.5.1. Mehanizam dejstva i farmakologija β -blokatora

β -blokatori smanjuju IOP smanjenjem produkcije očne vodice, bez uticaja na put oticanja očne vodice. Vezivanjem agonističkog molekula za β receptor stimuliše se regulatorni protein (G protein) u aktivaciji adenil ciklaze. Ovaj enzim katalizuje konverziju adenozin trifosfata (ATP) u ciklični adenozin monofosfat (cAMP) koji deluje kao “sekundarni messenger” u započinjanju biohemiskih procesa. U cilijarnom epitelu, cAMP veruje se da reguliše jonske kanale i enzime koji učestvuju u sekreciji očne vodice.⁵⁶ B-blokatori stoga uzrokuju smanjenje cAMP, smanjenje produkcije očne vodice i na kraju dovode do pada IOP.

Činjenica je da β -blokatori i β agonisti mogu dovesti do smanjenja IOP. B receptori postoje u krvnim sudovima cilijarnog tela i njihova β agonistička aktivnost je uključena u aktivnu sekreciju očne vodice.⁴² Blokada ovih receptora dopušta slobodnim α -receptorima da stimulacijom dovedu do konstrikcije krvnih sudova i redukcije vaskularnog protoka. To dovodi do redukcije kapilarne perfuzije, smanjenje ultrafiltracije i smanjenja stvaranja očne vodice.⁵⁷ Adrenergični agonisti povećavaju cAMP i produkciju preko β -receptorskog mehanizma, ali α -receptori stimulacijom smanjuju stvaranje očne vodice i povećavaju trabekularni i uveoskleralni put odvođenja, zbog toga će i neto efekat epinefrina biti u smanjenju IOP.⁵⁸ Međutim direktna stimulacija cAMP, kao što je forskolin, toksin kolere, smanjuje IOP, redukujući produkciju očne vodice.

Betaksolol nema signifikantan efekat na retinalni arterio-venski protok (AVP). Fluoresceinska angiografska studija pokazuje skraćenje vremena AVP i povećanje brzine protoka makularnih kapilara. U odsustvu β receptora u retini i optičkom disku dokazano je da timolol ima minimalni uticaj na hemodinamiku oka.⁵⁹

Selektivni β -1 antagonist, betaksolol, je uveden u komercijalnu upotrebu 1985. godine.⁶⁰ Interesantno je napomenuti, da betaksolol produkuje signifikantno smanjenje IOP uprkos činjenici da je 75 do 90% receptora u cilijarnom epitelu i cilijarnim krvnim

sudova β -2 podtipa. To svakako dovodi do pitanja o selektivnosti β antagonista, jer je izgleda β -1 “relativno” selektivan i tako da visoke koncentracije u oku nakon ukapavanja 0.25% ili 0.5% betaksolola će uzrokovati i blokadu β -2 receptora u određenom stepenu. Ovo i objašnjava zašto je efekat betaksolola na IOP uopšteno manji od neselektivnih β blokatora.⁶⁰

1.5.2. Efikasnost β -blokatora u terapiji glaukoma

Dejstvo leka, odnosno vrh efekta zavisi od aktivne, medicinske komponente preparata. Nemedicinski sastav, kao što su soli, puferi, surfaktanti i konzervansi mogu uticati na očnu i sistemsku absorpciju, tolerabilnost i dužinu dejstva. Timolol-maleat, prvi lokalni β -blokator, i dalje ostaje visoko popularan i po efikasnosti jednak najnovijim blokatorima i lekovima za smanjenje IOP iz drugih grupa. Ni jedan od novijih β -blokatora ne pokazuje veću efikasnost u sniženju IOP u odnosu na timolol.

Vrh efekata timolola može biti različit u zavisnosti od pigmentacije dužice. Izgleda da melanin vezuje timolol i postaje depo koji sporo oslobađa lek. Stoga pacijenti sa tamnijim dužicama zahtevaju veću koncentraciju timolola u odnosu na manje pigmentovane dužice radi postizanja ciljanog nivoa smanjena IOP. Ovaj depo fenomen može i delimično objasniti zašto je potrebno najmanje 2 nedelje, nakon prekida korišćenja leka za celokupno odstranjenje aktivne supstance iz oka.

Smanjenje efikasnosti β -blokatora nakon duže upotrebe, meseci i godina poznat je kao '*long term drift*'. Receptorska ili intracelularna alteracija dovodi do ovog efekta. Klinička fluorofotometrijska studija pokazuje da stvaranje očne vodice posle nekoliko godina korišćenja β -blokatora je veća nego što je bila posle prve nedelje od upotrebe leka.⁵⁸

U praksi mnogi pacijenti koriste sistemske β -blokatore u lečenju arterijske hipertenzije. Mada oralno primenjeni lekovi mogu smanjiti IOP, ovaj efekat je obično manji od lokalno primenjenog leka. I pored velikih koncentracija leka u serumu, samo

male količine dospevaju u cilijarni epitel. Sistemska absorpcija lokalno primenjenog leka može imati izražene efekte kod osetljivih kardiovaskularnih i plućnih bolesnika. Lokalni lekovi, koji se koriste u visokim koncentracijama radi veće penetracije u oko, apsorbuju se preko nosne sluznice i direktno preko venske cirkulacije dospevaju do pluća, srca i ostalih organa u relativno visokim koncentracijama. Lokalno primenjen β -blokator može smanjiti IOP na kontralateralnom oku i do 30% od efekta na tretiranom oku.⁶¹ Sistemski efekti lokalno primenjenog leka su povećani zbog zaobilazanja puta jetre i izbegavanja dejstva jetrenih enzima koji delimično inaktiviraju oralno primenjeni lek.

1.5.3. Lokalne nuspojave β -blokatora

Lokalni β -blokatori imaju verovatno najveću toleranciju među glaukomskim pacijentima u odnosu na ostale antiglaukomske lekove primenjene lokalno. Međutim, pojedini pacijenti opisuju osećaj grebanja i peckanja u oku, najčešće kod betaksolola 0.5%. Ostale najčešće propratne pojave su zamagljen vid, fotofobija, svrab i osećaj stranog tela u oku. Objektivni nalaz može da ukazuje na superficijalni punktatni keratitis, anesteziju rožnjače i alergijski blefarokonjunktivitis. Lokalno primenjen timolol može umanjiti bazičnu i refleksnu produkciju suza (Schirmer I i II test) i suzni 'break-up time' i time inicirati egzacerbaciju keratokonjunktivitisa sicca. Ovo može biti problem za nosioce kontaktnih sočiva. Studije pokazuju da dugotrajna upotreba lokalnih β -blokatora može biti udružena sa povećanjem fibroblasta i inflamatornih ćelija u vežnjači. Ove promene omogućavaju razvoj keratokonjunktivitisa sicca, i možda podrivaju uspeh filtracione hirurgije. I timolol i betaksolol se akumuliraju u Tenonovoj kapsuli, stvarajući efekat rezervoara koji može postepeno otpuštati ove lekove i dugo vremena nakon prestanka njihove primene. Benzalkonijum hlorid (BAK) se smatra uzročnikom zapaljenskih promena u vežnjači i karatopatije koja je udružena sa lokalnom primenom β -blokatora. BAK izgleda uzrokuje apoptozu u ćelijama vežnjače kod pacijenata koji su na lokalnoj primeni antiglaukomskih lekova.

1.5.4. Sistemske nuspojave β -blokatora

Mnogi pacijenti ne mogu koristiti lokalne β -blokatore zbog neželjenih sistemskih efekata. Oko 80% leka (volumenski 30 do 80 μ L) prolazi preko nazolakrimalnog kanala do nosne sluznice i njene mikrovaskulature, što je ekvivalentno intravenskoj injekciji. Osamdeset posto od 50 μ L u 0.5% kapi sadrži 200 μ g aktivne supstance.⁶² Prostim digitalnom nazolakrimalnom okluzijom ili zatvaranjem kapaka, na 5 minuta značajno se smanjuje koncentracija leka u serumu.

B-receptori postoje u mnogim organima u celom organizmu i njihova blokada uzrokuje neželjene plućne, kardiovaskularne, neurološko-psihijatrijske i metaboličke efekte.

Kako β agonisti uzrokuju bronhodilataciju, blokada receptora dovodi do suprotnog efekta i asmatičnog statusa.⁶³ Stoga su neselektivni β -blokatori praktično kontraindikovani kod pacijenata sa astmom, emfizemom i hroničnim bronhitisom.

β -1 receptor blokada takođe redukuje srčanu frekvencu i kontraktilnu snagu srčanog mišića. Ovo smanjuje "cardiac output", što objašnjava zašto ovi lekovi smanjuju krvni pritisak. Značajno smanjenje krvnog pritiska dovodi do moždane hipoperfuzije i sinkope, a u srcu do angine, infarkta miokarda i smrti. Pacijenti sa kompromitovanom srčanom funkcijom mogu zadobiti blokadu srčanog rada, bradiaritmiju i egzacerbaciju sinusne bradikardije. Uz blokadu β -2 receptora, indukuje se vazospazam, ostavljajući slobodne α -receptore, koji uslovljavaju vazokonstrikciju vezivanjem slobodnog norepinefrina.⁶⁴

β -blokatori takođe utiču na raspoloženje pacijenata. Depresija je posledica disregulacije neurotransmiterskog puta u CNS i sve klase antidepresiva veruje se da povećavaju vrednosti kateholamina i serotonina na postsinaptičkim receptorima. B-blokatori mogu uzrokovati stanje depresije blokadom ovih receptora.⁶⁵

Adrenergički uticaj i β -blokatori su povezani sa simptomima i fiziološkim odgovorom na hipoglikemiju. Blokada ovih simptoma kod niskih vrednosti glikemije može ozbiljno odložiti fiziološki odgovor na insulinsku reakciju. Zbog ovog razloga lokalne β -blokatore treba izbegavati kod pacijenata sa dijabetesom.⁶⁶

Sistemske β -blokatori utiču na metabolizam lipida. Slično i lokalno dat timolol može povećati nivo triglicerida i smanjiti HDL holesterol.⁶⁷

1.5.5. Timolol maleat

Timolol maleat je neselektivni β -1 i β -2 adrenergički antagonist. Lek je oko pet puta veće potentnosti nego propranolol. Timolol smanjuje produkciju očne vodice bez uticaja na vidnu oštrinu, akomodaciju i veličinu zenice. Timolol i drugi β -blokatori značajno smanjuju dnevne varijacije IOP, međutim timolol je manje efikasan noću, moguće zbog toga što je produkcija očne vodice najniža za vreme sna. Timolol postoji u koncentraciji 0,25% i 0,5% i svaka se primenjuje svakih 12 sati. Timolol vrlo brzo penetrira kroz oko; nakon lokalne aplikacije leka, IOP počinje da pada u 30-60 minuta, dostižući najniže vrednosti 2 sata nakon aplikacije leka i vraća se na početne vrednosti u 24-48 sati. Neki rezidualni efekti timolola mogu biti detektovani i 2-3 nedelje nakon prestanka primene leka. Oko 90% pacijenata reaguje na početnu primenu timolola. Često je odgovor na prvu dozu u 40% sniženju IOP u odnosu na startne vrednosti. Međutim ovaj efekat je umanjen nakon nekoliko dana i nedelja. Smanjenje efikasnosti se označava terminom '*short-term escape*' i može biti uzrokovan povećanim brojem β -adrenergičkih receptora u cilijarnim procesusima u uslovima produžene blokade β -adrenergičkih receptora.⁶⁸

Hipotenzivni efekat timolola je dodatni na istovremenu primenu miotika i lokalnih inhibitora ugljene anhidraze (CAI). U jednoj studiji timolol uzrokuje smanjenje produkcije očne vodice za 33%, a acetazolamid takođe samostalno smanjuje stvaranje očne vodice za 27%, dok u kombinaciji oni smanjuju stvaranje očne vodice za 44%.⁶⁹ Istovremena primena ova dva leka je više efikasna u odnosu na pojedinačnu primenu

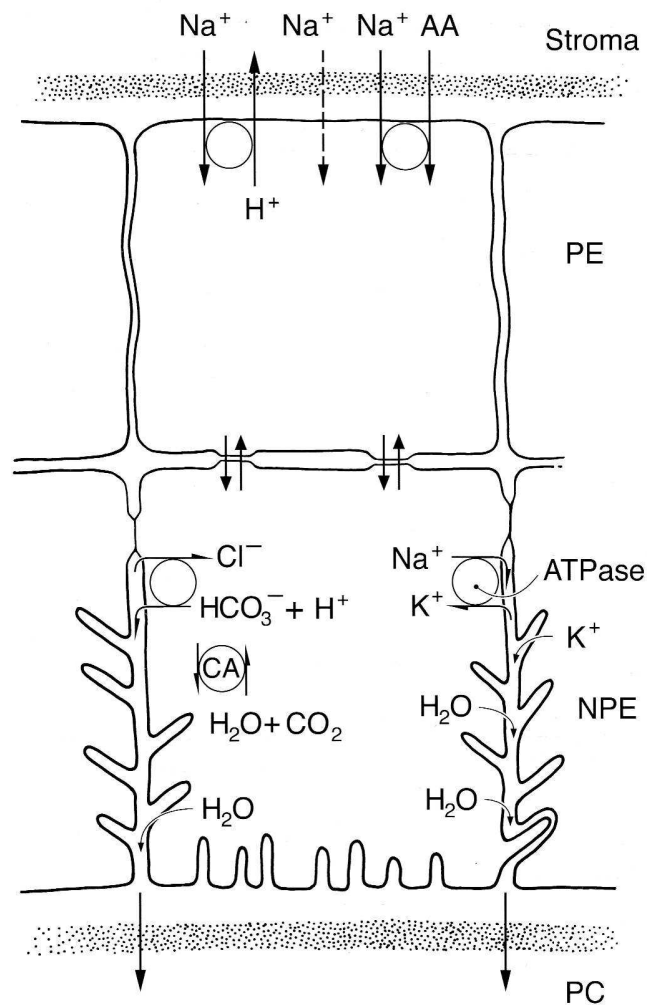
oba leka, ali je manje efikasna od zbira efikasnosti oba leka. Pitanje je da li istovremena primena lokalno datog timolola smanjuje IOP u pacijenata koji su na sistemske terapiji β -adrenergičkih antagonista. Odgovor na sniženje IOP zavisi od doze sistemskog leka. Lokalna primena timolola smanjuje IOP u pacijenata koji su na manjim dozama oralnog β -blokatora (propranolol 10-80 mg/dan). Međutim, postoji samo manji dodatni efekat u sniženju IOP kod pacijenata koju su na većim dozama sistemskih β -blokatora (propranolol 160 mg/dan). Nedavne studije su pokazale da je umanjena efikasnost timolola primenjenog lokalno kod pacijenata na sistemske terapiji β -blokatorima nastala zbog toga što su sistemski β -blokatori već blokirali većinu β -receptora i lokalno primenjen lek može blokirati još samo mali broj ovih receptora. Efikasnost timolola može biti promenjena interakcijom sa drugim lekovima npr. cimetidin i histaminski H_2 antagonisti uzrokuju β -blokadu kada se koriste istovremeno sa lokalno primenjenim timololom.

1.6. Lokalni inhibitori ugljene anhidraze (CAI)

Inhibitori ugljene anhidraze su derivati sulfonamida i uvedeni su u kliničku praksu kao diuretici. CAI smanjuju IOP smanjenjem produkcije očne vodice. Acetazolamid je prvi sistemski antiglaukomijski lek koji je uveden u kliničku praksu 1954. i ostaje prototip za sve klase ovih lekova.⁷⁰ Mehanizam delovanja se zasniva na blokadi enzima ugljene anhidraze koji katalizuje reakciju između ugljen- dioksida i vode na jon vodonika i ugljenu kiselinu. Inhibicija enzima može umanjiti stvaranje očne vodice promenom lokalne pH vrednosti u nepigmentnom epitelu cilijarnog tela. To može uzrokovati poremećaj u funkciji enzima koji katalizuje sekreciju jona u interćelijske pukotine. Sistemska acidoza koja nastaje pod dejstvom ovih lekova može dalje dovesti do smanjenja stvaranja očne vodice. Ovaj enzim je pronađen u mnogim humanim tkivima uključujući koru bubrega, sluznicu želudca, eritrocite, pluća, pankreas i

centralni nervni sistem. Ovaj enzim se nalazi i u mnogim tkivima oka kao što je endotel rožnjače, nepigmentni epitel dužice, pigmentni i nepigmentni epitel cilijarnih nastavaka, Müllerove ćelije i retinalni pigmentni epitel.⁷¹ Ugljena anhidraza postoji u mnogobrojnim oblicima. Mada postoje najmanje tri genske familije karboanhidraza sa devet izoenzima, izoenzimi I, II i IV su najčešći ciljni izoenzimi enzima karboanhidraze.⁷² Iako je tip I i tip II ovog enzima prisutan u endotelu rožnjače i sočivu, tip II izoenzim je jedini od dve forme koji je prisutan u cilijarnom epitelu čoveka, mada izoenzim IV koji je u većini vezan za ćelijske membrane, takođe je dokazano njegovo prisustvo u nepigmentnim ćelijama. Postoji opšti stav da CAI u punoj dozi smanjuju stvaranje očne vodice za 40%. To znači da je najmanje 60% stvaranja očne vodice nezavisno od enzima ugljene karboanhidraze. U odnosu na β -blokatore koji ne redukuju stvaranje očne vodice za vreme sna, oralni CAI smanjuju stvaranje očne vodice za 24%. Zbog ovog različitog mehanizma u smanjenju stvaranja očne vodice, CAI mogu biti dodatna terapija β -blokatorima.⁷³

Nekoliko studija ukazuje da CAI imaju indirektnu ulogu u stvaranju očne vodice.⁷⁴ Jedan od indirektnih mehanizama je menjanje sistema acido-bazne ravnoteže i poremećaj balansa elektolita. Transport Na^+ izgleda da je osnovni mehanizam za kretanje vode. Natrijum se transportuje u interćelijske pukotine od strane Na^+/K^+ -ATPaze. Visoke koncentracije ovog enzima postoje u lateralnim interdigitacijama nepigmentnog cilijarnog epitela, koje su najverovatnije mesto stvaranja očne vidice. Elektrohemijski disbalans stvoren transportom Na^+ se koriguje negativnim jonima koji slede Na^+ . Jedan od ovih jona je i bikarbonat, produkovan od strane karboanhidraze koja katalizuje interkonverziju H_2O i CO_2 na HCO_3^- i H^+ . Ovaj enzim je lokalizovan u nepigmentnom epitelu. Stoga inhibitori karboanhidraze mogu značajno umanjiti produkciju očne vodice. Obezbeđujući HCO_3^- za kretanje sa Na^+ u interćelijske pukotine, ugljena anhidraza može pomoći održavanju odgovarajuće pH vrednosti za funkciju Na^+/K^+ zavisne ATPaze. (Grafikon 2.).



AA=amino kiseline; PE=pigmentni epitel; NPE=nepigmentni epitel; PC=zadnja očna komora

Grafikon 2. Shematski dijagram mehanizma stvaranja očne vodice.

(Preuzeto iz Morrison JC, Pollack IP. Glaucoma Science and Practice. Thieme 2003;6.)

Zbog visoke incidence sistemskih neželjenih efekata kod oralnih CAI, dugo je tražen aktivni lokalno primenjiv lek.

1.6.1. Dorzolamid

Dorzolamid se razlikuje od oralnih lekova jer ima slobodnu sulfonamidsku grupu i sekundarnu amino grupu, koja dovodi do povećanja lipidne i vodene stabilnosti za dobru prodornost kroz rožnjaču.⁷⁵ Dorzolamid je efikasan u inhibiciji izoenzima II i IV, dok ima slabiji efekat na izoenzim I. Postoji mali efekat na suprotnom oku, potvrđujući njegovo lokalno nad sistemskim dejstvom. Lek se izlučuje putem bubrega u najvećoj meri nemetabolizovan, ali u manjim dozama se metaboliše u jetri u dez-etil obliku.⁷⁶ Dez-etil oblik ima značajan inhibitorni efekat na izoenzim I. I dorzolamid i njegovi metaboliti su vezani za holinesterazu eritrocita i nisu prisutni kao slobodni molekuli u plazmi. Sistemski efekti su minimalni. Posle 18 meseci od lokalne primene samo 1/200ti deo koncentracije koji je neohodan da uzrokuje sistemske neželjene efekte je pronađen u plazmi. Smanjenje enzima karboanhidraze može biti prisutno mesecima nakon prekida korišćenja leka.⁷⁷ Uprkos ovom produženom smanjenju enzima CA nisu dokazani sistemski neželjeni efekti. Studije koje su istraživale efekat različitih doza dorzolamida 0.7%, 1.4% i 2.0% su pokazale najveću efikasnost 2% rastvora u smanjenju stvaranja očne vodice.⁷⁸ Lokalno primenjen dorzolamid dostiže vrh dejstva na IOP oko 3 sata od primene u odnosu na 2 sata kod oralnog acetazolamida. Dužina dejstva dorzolamida je od 8-12 sati. Dok oralni CAI smanjuju stvaranje očne vodice za 20-30%, ovaj efekat kod lokalnih CAI je obično manji od 20%. Kao 2% rastvor dorzolamid u dvokratnoj primeni dokazano smanjuje vrh IOP za 21%. Doziranje tri puta dnevno u toku dana poboljšava ovaj efekat i preporučena je doza kod monoterapije. Dugoročne studije su pokazale približno jednaku efikasnost i podnošljivost u odnosu na timolol, betaksolol i pilokarpin.^{79,80} Iznenadujuće dorzolamid je efikasan dodatni lek i drugim klasama lekova koji snižavaju IOP smanjenjem produkcije očne vodice kao što je timolol, i lekovima koji povećavaju uveoskleralno oticanje kao što su pilokarpin i prostaglandin analozi.

1.6.2. Neželjena dejstva lokalnih CAI

Lokalna neželjena dejstva lokalnih CAI uključuju iritaciju, osećaj suvog oka, peckanje i prolongiranu pojavu alergijskih blefarokonjunktivitisa, površnu punktatnu keratopatiju i neuobičajeno mogu indukovati miopiju.⁸¹ Mada su sistemska ozbiljna neželjena dejstva lokalnih CAI retka, neka se ipak javljaju. Osećaj metalnog ukusa je relativno čest neželjeni efekat, naročito kod konzumiranja gaziranih pića. Urtikarija, glavobolja, nelagodnost od strane GIT i parestezije su izolovani slučajevi tokom primene lokalnih CAI.

1.7. Analizi prostaglandina

Prostaglandini (PG), su grupa prirodnih masnih kiselina (*Grafikon 3.*), autokrini ili parakrini molekuli sa širokim spektrom biološke aktivnosti. Postoji nekoliko glavnih klasa prostaglandina (PGD₂, PGE₂, PGF₂α, prostaciklin i tromboksan) čije se farmakološke karakteristike razlikuju kvalitativno i kvantitativno. Ova raznolikost je rezultat nekoliko posebnih receptora protanoida, klasifikovanih u pet grupa (DP, FP, EP1-4, IP i TP).⁸²

Izgleda da kod primata, prostaglandini koji utiču na EP3 i FP receptor imaju najveću efikasnost u snižavanju IOP. Mada su njihova dejstva na oko poznata duže vreme tek nedavno se uspelo u odvajanju njihove sposobnosti ka smanjenju IOP u odnosu na manje poželjna neželjena dejstva. Delujući kao lokalni hormoni, PG se brzo inaktiviraju sistemski. Zbog toga i zbog njihove relativno male terapijske koncentracije, ovi agensi imaju relativno malo sistemskih nuspojava.

Ambache je 1955. godine, radeći na izolovanim dužicama kunića otkrio aktivnu supstancu koju naziva irin, koja ima produženi biološki efekat na glatke mišiće. Danas znamo da se irin sastoji od mešavine E i F tipova PG kao i drugih aktivnih

eikozanoida.⁸³ Dalje studije na nekoliko životinjskih vrsta su dokazale da PG mogu dovesti do značajne iritacije i inflamacije oka. U kunića, injekcija PG uzrokuje otvaranje krvno-očne barijere, kongestiju vaskularnih sudova dužice i povišenje IOP.

Efekti prostaglandina kod ljudi su prvi put prikazani 1985. Dokazano je da trometamin so PGF₂ redukuje IOP za najmanje 24 sata, uzrokujući i konjunktivalnu hiperemiju. Sledeći analog je izopropil ester PGF₂ koji je ispitan kod ljudi. Povećavajući lipidnu rastvorljivost omogućena je kornealna penetracija, tako da su mnogo manje doze ovog pro-leka mogle jednako efikasno sniziti IOP, ali i sa manje lokalnih neželjenih efekata.

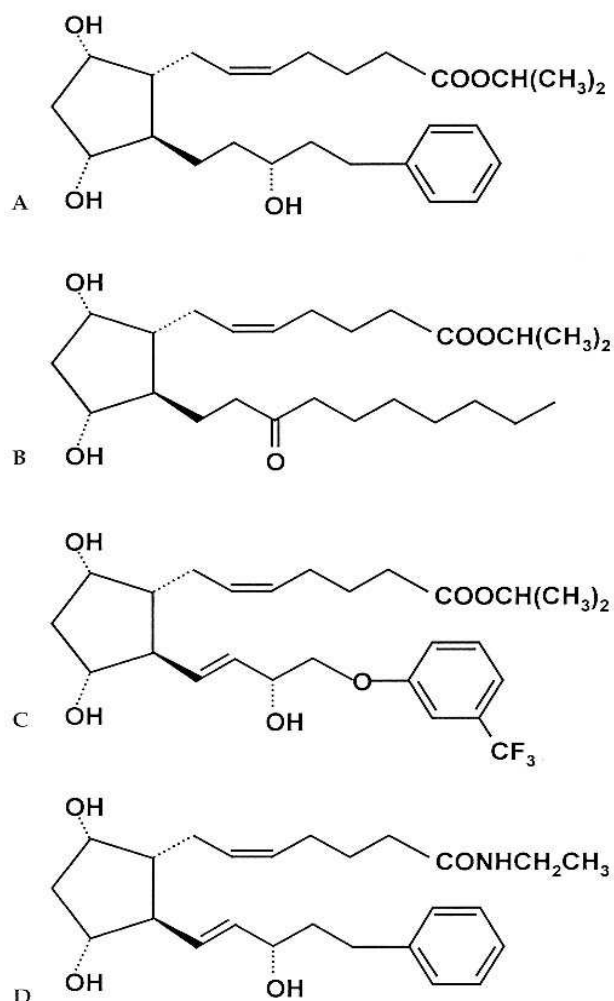
Redukcija IOP lokalnom aplikacijom prostaglandina je udružena sa povećanjem uveoskleralnog puta oticanja očne vodice. Mesto akcije prostaglandina je cilijarni mišić. FP receptori su široko rasprostranjeni u oku i otkriveni su u rožnjači, cilijarnim nastavcima i cilijarnom mišiću. Na celularnom nivou, vezivno tkivo, fibroblasti takođe sadrže FP receptore.⁸⁴ Ovako široka distribucija FP receptora u oku sugerise da PG mogu uzrokovati mnogostruke efekte kao što različiti tipovi ćelija u oku mogu imati jedinstven i specifičan odgovor na različite PG. Tačan mehanizam dejstva PG još nije u potpunosti razjašnjen, ali nedavna istraživanja sugerisu da PG uzrokuju strukturne modifikacije u ekstracelularnom matriksu (ECM) cilijarnog tela.^{85,86} Dokazana je povećana količina metaloproteinaze i smanjenje kolagena u cilijarnom mišiću nakon lokalne primene PGF₂α. Matriks metaloproteinaza (MMP) je familija enzima sa različitim specifičnostima za peptide u ECM kao što je kolagen, laminin i fibronektin. Ove proteaze su u inaktivnom proenzimskom obliku i pretvaraju se u aktivni ekstracelularni enzim. Veće koncentracije pro MMP1 i pro MMP3 su pronađene u humanoj kulturi ćelija cilijarnog tela nakon tretmana PG. MMP-1 i MMP-3 može razgraditi fibrilarni kolagen. Degradacija kolagena širi prostor između mišićnih vlakana cilijarnog tela, smanjuje rezistenciju na nivou uveoskleralnog puta i povećava uveoskleralno oticanje.⁸⁷ Nalaženjem receptora prostaglandina i u trabekulumu, uloga prostaglandina u smanjenju IOP se proširuje ne samo povećanjem uveoskleralnog

odvoda, nego i dejstvom preko trabekuluma, ukazujući na različite mehanizme aktivnosti. Pod dejstvom prostaglandina dolazi do redukcije ekstracelularnog matriksa u prostoru između fibrila cilijarnog mišića, relaksacije cilijarnog tela, promena oblika njegovih ćelija unutar puta uveoskleralnog odvoda. Studije koje su koristile radioaktivni albumin, pokazale su da uveosklerani put oticanja očne vodice omogućava prolaz očnoj vodici iz prednje komore preko korena dužice i uvealnog tkiva do intersticijuma cilijarnog mišića i suprahoroidalnog prostora. Put se nastavlja preko perivaskularnih kanala i kolagena sklere u niskotenzivno tkivo orbite, ili alternativno ulaskom u vaskulaturu.⁸⁸

1.7.1. Farmakologija analoga prostaglandina

Latanoprost, unoproston, travoprost i bimatoprost deluju selektivno na FP receptor, transmembranski protein, sličan po strukturi rodopsinu. FP receptor vezujući se sa gvanozintrifosfat-vezanim proteinom dovodi do aktivacije fosfolipaze C. Ovo dovodi do oslobađanja intracelularnog inositol trifosfata i pokretanje intracelularnog a verovatno i ekstracelularnog jona kalcijuma.⁸⁶ Ovakve intracelularne promene hipotetički indukuju mehaničke i biohemijske promene intraokularnog tkiva koje rezultuju povećanjem uveoskleranog oticanja očne vodice.

Farmakološki, PG analozi pokazuju neke važne hemijske osobine. 15-hidroksi grupa, racemska mešavina S i R konfiguracije, gde je 15 R epimer više biološki aktivan i efektivniji u snižavanju IOP. Zamenom ugljenika na 18 i 20 sa fenil grupom omogućena je selektivna aktivacija FP receptora, umanjujući konjunktivalnu hiperemiju. Kod latanoprola, unoprostona i travoprola, lipofilni izopropil ester na ugljeniku 1 povećava kornealnu penetraciju.⁸⁸ Izopropil ester se hidrolizuje od strane esteraze u rožnjači u aktivni prostanoid, slobodnu kiselinu koja u nanomolarnim vrednostima pokazuje izrazitu sklonost i potpuni agonistički afinitet za FP receptor.



Grafikon 3. Hemijska struktura analoga prostaglandina

(A) Latanoprost. (B) Unoproston. (C) Travoprost. (D) Bimatoprost.

(Preuzeto iz Morrison JC, Pollack IP. Glaucoma Science and Practice. Thieme; 2003:392.)

Unoproston je pro-lek latanoprola, metabolit $\text{PGF}_2\alpha$ analoga. Bimatoprost je sličan analogu, ali ima amidnu grupu na mestu izopropil estarske grupe. Prisustvo ove amidne grupe je odgovorno za njenu dezintegraciju u prostamide više nego prostaglanidin analoge. Ipak, nisu nađeni posebni receptori za prostamide. I bimatoprost i slobodne kiseline se mogu vezati za FP receptor.⁸⁹

Očna aplikacija 1,5 µg latanoprostu uzrokuje prosečnu maksimalnu koncentraciju kiseline u očnoj vodici od 33-34 ng/ml, približno 2,5 h posle primene leka. To odgovara koncentraciji kiseline latanoprostu koja uzrokuje maksimalnu stimulaciju FP receptora u oku. Oko 1% primenjenog leka latanoprostu penetrira u oko, dok se ostatak absorbuje sistemski, preko konjunktive i brzo hidrolizuje u krvi. Maksimum koncentracije u plazmi je oko 56 pg/ml i dešava se 5-15 minuta nakon lokalne aplikacije leka. Poluživot eliminacije latanoprostu iz očne vodice je oko 3 sata. Kiselina se hepatickom oksidacijom pretvara u inaktivni metabolit i 88% izlučuje putem urina, ostatak se izlučuje putem stolice.⁸⁸

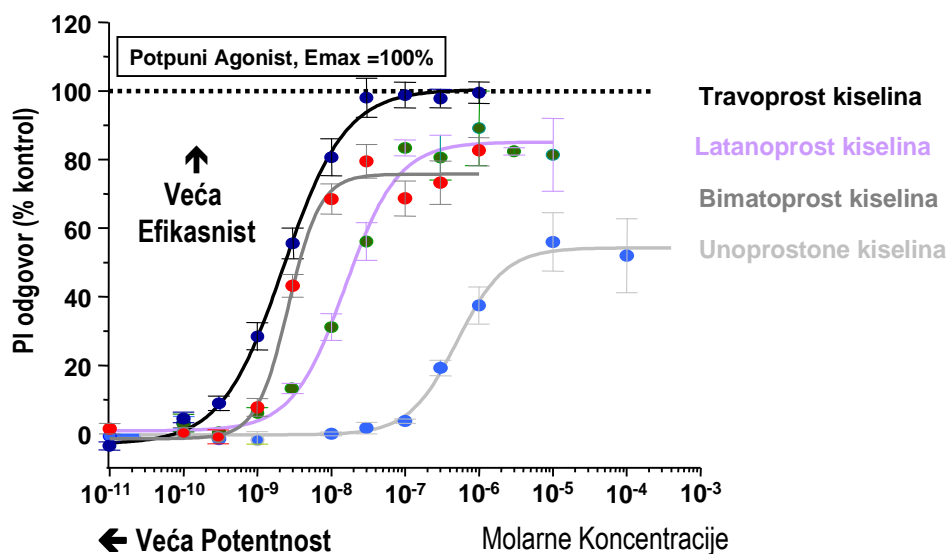
1.7.2. Travoprost

Travoprost je izopropil ester potentnog prostaglandina F_{2α}. Hidrolizuje se u aktivnu supstancu u rožnjači i skleri, pa je kao i njegovi srodnici prolek.

Travoprost pokazuje 10 puta do 100 puta veću potentnost u sniženju IOP od PGF_{2α}. Najveći afinitet za receptor travoprost pokazuje za FP receptor. Ovaj afinitet je za 2,5 puta veći nego afinitet latanoprostu za isti receptor. Afinitet slobodne kiseline travoprostu je od 67 (EP3) do 2307 (TP) puta manji nego afinitet za FP receptor, čineći ga tako visokoselektivnim za FP receptor (*Grafikon 4., Tabela 3.*). Travoprost nema funkcionalnu aktivnost prema DP, FP2, EP4, IP i TP receptorima, kao ni signifikantnih afiniteta prema 32 druga prostanoid receptora, uključujući α-adrenergičke, β-adrenergičke, muskarinske i endotelin receptore pri koncentracijama do 10µM.⁸⁶

Travoprost se brzo pojavljuje kao slobodna kiselina u očnoj vodici nakon ukapavanja u konjunktivalnu vreću, pokazujući njegovu brzu hidrolizu od strane esteraza u rožnjači i prednjem tkivu oka. Sistemski se absorbuje i za 30 minuta dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi od 25 pg/ml i pada na nivo od 10 pg/ml jedan sat nakon ukapavanja. Sistemski, slobodne kiseline travoprostu se veoma brzo metabolišu u inaktivne metabolite i izlučuju putem bubrega i jetre. U poređenju sa latanoprostom,

pokazuje sličanu efikasnost u snižavanju IOP u toku 24h , ali može imati produženo dejstvo i do 40 sati posle jednokratne primene.



Grafikon 4. Funkcionalna aktivnost Travoprosta i ostalih FP agonista
(Preuzeto iz: Hellberg MR, et al.2001, J Ocular Pharmacol Thera 2001; 17(5):421-432.)

1.7.3. Lokalna neželjena dejstva analoga prostaglandina

Analozi PG uzrokuju osećaj peckanja, grebanja i pojavu izražene konjunktivalne hiperemije. Prilično izražen neželjeni efekat nakon primena analoga PG je povećanje pigmentacije dužice i trepavica. Povećanje pigmentacije je prevashodno kod pacijenata sa braon bojom na pupilarnoj ivici i kestenjastom do plavom bojom periferije, dok se najveće promene dešavaju u relativno hipopigmentovanoj periferiji dužice. Povećana pigmentacija je posledica povećanja pigmenta u melanocitima.⁹⁰ Nema dokaza da latanoprost uzrokuje proliferaciju melanocita. Ove promene su

najuočljivije kod monokularne primene leka. Svi analozi prostaglandina mogu dovesti do histopatoloških promena kod ćelija vežnjače⁹¹ ali ove promene mogu biti viđene kod svih lokalnih antiglaukumskih lekova, te je konzervas pre nego aktivna supstanca odgovoran za ove promene. Sve grupe prostaglandina mogu dovesti do blagog smanjena osetljivosti rožnjače, smanjenja ‘*tear break-up*’ vremena i Schirmerovog testa.⁹²

Prostagland.	Afinitet vezivanja receptora (K_i , nM)						
	FP	DP	EP1	EP3	EP4	IP	TP
Travoprost (kiselina)	52 ± 2	46000	9540	3500	41000	>90000	>120000
Bimatoprost (kiselina)	83 ± 2	>90000	95	1270	26000	>100000	>100000
Latanoprost (kiselina)	92 ± 14	26000	2000	7900	750000	>90000	>60000
PGF_{2α}	129 ± 12	18000	600	24	400	500000	200000
Unoprost (kiselina)	5649±893	>43000	12000	15200	22000	>30000	>30000

Tabela 3. Afinitet vezivanja FP agonista za PG receptore

(Preuzeto iz Hellberg MR, Sallee VL, McLanghlin MA et al. Preclinical efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostaglandine receptor. J Ocular Pharmacol Thera 2001; 17(5):421-432.)

Analozi PG mogu uzrokovati cistoidni edem makule (CME) zbog njihove prozapaljenske uloge uopšteno. Poslednja istraživanja su pokazala da su pojava CME i iritisa češća kod afaknih i pseudofaknih pacijenata, stoga se i ne preporučuje njihova primena ili se primenjuju sa velikim oprezom u navedenih pacijenata.⁹³

1.7.4. Sistemska neželjena dejstva analoga prostaglandina

Aktivna količina lokalno aplikovanih analoga PG je 1000 puta manja od količine koja se u organizmu proizvodi dnevno. Latanoprost ima poluživot od 17 minuta i brzo se konvertuje u inaktivne metabolite u jetri i izlučuje preko urina. Činjenica da nema kontralateralnog efekta na oku, potvrđuje nedostatak sistemskog efekta. Ipak su u poslednjim istraživanjima (faza III) registrovana retka sistemska neželjena dejstva u vidu glavobolje, mialgije, preznogavanja, vrtoglavice i stanja sličnog gripu.⁹⁴

1.8. Fiksne kombinacije

Prva linija terapije POAG sastoji se od jednog medikamenta, ali sa vremenom monoterapija često ne uspeva da kontroliše IOP. Približno 50% svih pacijenata sa POAG u svetu zahteva dodatnu terapiju u naredne dve godine.⁹⁵ Kada pojedinačna terapija ne dovodi do željenog sniženja IOP, često se u terapiju dodaje drugi antiglaukomijski lek. Brojne studije dokazale su da je za postizanje ciljnog (target) IOP, često neophodna upotreba višestrukih lekova.^{25,96} Istovremeno su nastale brojne primedbe kod upotrebe višestrukih bočica u medikamentoznoj terapiji zbog neredovnosti uzimanja leka, efekta ispiranja, toksičnog dejstva konzervansa i troškova lečenja.^{97,98} Skorašnja studija Robina i Coverta⁹⁹ je pokazala da se upotrebom dva pojedinačna leka često preskače ordiniranje jednog od lekova u više dana. Kada se koriste više od 1 bočice leka, pacijenti često ne ordiniraju drugi lek u preporučenom vremenskom intervalu nakon prvog leka, i tako se deo aktivne supstance gubi efektom ispiranja.¹⁰⁰ Ovi razlozi su otvorili nova polja istraživanja u terapiji glaukoma, potragom za lekovima koji će dobro delovati kada su zajedno u jednoj bočici.

Kombinacijom dva leka u jednoj bočici odnosno upotrebom fiksne kombinacije može se poboljšati redovnost uzimanja leka (komplijansa), smanjiti ukupan broj kapi koji se

ukapava u oko u toku dana, smanjiti ukupan broj bočica leka kao i vreme koje je potrebno za ordiniranje leka.^{101,102} Dodatno, troškovi lečenja mogu biti smanjeni ukoliko je fiksna kombinacija jeftinija u odnosu na individualnu terapiju.

Najčešće ovakve terapijske fiksne kombinacije uključuju timolol, neselektivni β -adrenergički antagonist koji efikasno smanjuje produkciju očne vodice i uopšteno se dobro toleriše. Timolol je ujedno u posednjih nekoliko decenija najčešće primenjivan antiglaukomijski lek.^{103,62}

Prostaglandin analozi su druga klasa snažnih hipotenzivnih supstanci koji smanjuju IOP mehanizmom povećanja uveoskleralnog oticanja.^{87,88} Brojne studije^{104,105,106} su dokazale da travoprost u jednokratnoj dozi efikasno snižava IOP u pacijenata sa POAG i očnom hipertenzijom, kao i da je istovremena upotreba prostaglandin analoga u jednokratnoj dnevnoj dozi i β -blokatora u dvokratnoj dnevnoj dozi kao nefiksne kombinacije dovela do većeg smanjenja IOP nego bilo koji od primenjenih lekova pojedinačno kao monoterapija.^{107,108} Zbog komplementarnog mehanizma dejstva, kod fiksne kombinacije prostaglandin analoga i β -blokatora u jedinstvenoj formulaciji očekuje se aditivni efekat u sniženju IOP u pacijenata sa POAG i OH.^{109,110,111} Travoprost 0.004% plus timolol 0.5% (DuoTrav®) je nova fiksna kombinacija koja predstavlja drugi terapijski izbor kada lečenje travoprostom ili timololom kao monoterapija ne dovodi do željenog sniženja IOP i može zameniti prethodne nefiksne kombinacije kao aditivne terapije prostaglandina i β -blokatora.

Dorzolamid je lokalni inhibitor ugljene anhidraze koji dovodi do smanjenja produkcije očne vodice i često je korišćen kao dodatni lek u terapiji β -blokatorima radi postizanja dodatnog sniženja IOP. U kliničkim studijama dorzolamid obezbeđuje dodatno sniženje IOP sa timololom bez obzira koji od ova dva leka su korišćena kao monoterapija.¹¹² Dorzolamid i timolol u fiksnoj kombinaciji (Cosopt®) predstavlja komforniji način doziranja leka u pacijenata koji zahtevaju višestruku primenu u terapiji glaukoma i dokazano imaju veći efekat u sniženju IOP u poređenju sa

monoterapijom timololom ili dorzolamidom¹¹³ i jednak ili veći efekat u sniženju IOP u odnosu na istovremenu nefiksnu terapiju ova dva leka.^{114,115}

Prethodne studije poredile su efikasnost fiksne kombinacije timolola i drugih lekova iz grupe prostaglandin analoga sa fiksnom kombinacijom dorzolamid/timolol i pronašle nešto veći efekat prve nad drugom fiksnom kombinacijom.^{116,117} Međutim koja od nove fiksne kombinacije travoprost/timolol i dorzolamid/timolol ima signifikantno veću kontrolu IOP nije poznato.

2. CILJ RADA I RADNA HIPOTEZA

Cilj istraživanja je da se uporedi efikasnost, dnevna kriva IOP i podnošljivost fiksne kombinacije travoprost 0.004%/timolol 0.5% (DuoTrav[®]) u jednokratnoj dnevnoj dozi i nefiksne kombinacije travorpsta 0.004% (Travatan[®]) u jednokratnoj dnevnoj dozi plus timolola 0.5% (Glaumol[®]) u jednokratnoj dozi kao i fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0.5% (Cosopt[®]) u dvokratnoj dnevnoj dozi naspram nefiksne kombinacije dorzolamida 2% (Trusopt[®]) u dvokratnoj dnevnoj dozi plus timolola 0.5% (Glaumol[®]) u dvokratnoj dnevnoj dozi kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom.

Radna hipoteza:

1. Obe vrste fiksne kombinacije u lokalnoj primeni snižavaju IOP
2. Lokalno primenjena fiksna kombinacija travoprost 0.004%/timolol 0.5% je jednaka ili bolja u efektu sniženja IOP u odnosu na nefiksnu primenu travoprosta i timolola
3. Lokalno primenjena fiksna kombinacija dorzolamid 2%/timolol 0.5% je jednaka ili bolja u efektu sniženja IOP u odnosu na nefiksnu primenu dorzolamida i timolola
4. Lokalno primenjena fiksna kombinacija travoprost 0.004%/timolol 0.5% u jednokratnoj dnevnoj dozi jednaka je ili bolja u efektu sniženja IOP od lokalno primenjene fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0.5% u dvokratnoj dnevnoj dozi.
5. Podnošljivost fiksne kombinacije travoprost 0.004%/timolol 0.5% jednaka je podnošljivosti fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0.5%.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Materijal

Istraživanje obuhvata prospektivno, tromesečno, "open label" praćenje intraokularnog pritiska kod pacijenata sa POAG i OH u toku lečenja sa dve različite vrste fiksnih antiglaukomskih lekova i dve vrste nefiksnih antiglaukomskih lekova na Klinici za očne bolesti, Kliničkog Centra Vojvodine. Tokom ispitivanja pratiće se i neželjena dejstva ispitivanih lekova.

Ciljni uzorak obuhvata 120 pacijenata podeljenih u četiri grupe. Broj pacijenata koji je uključen u studiju biće određen ishodom terapije.

Prvu grupu će činiti 30 pacijenata sa jednim ili dva obolela oka kojima će se u terapiji davati fiksna kombinacija travoprost 0.004%/timolol 0.5% (DuoTrav®)

Drugu grupu će činiti takođe 30 pacijenata sa jednim ili dva obolela oka koji će dobijati fiksnu kombinaciju dorzolamid 2%/timolol 0.5% (Cosopt®)

Treću grupu će činiti 30 pacijenata sa jednim ili dva obolela oka koji će dobijati nefiksnu kombinaciju travoprost 0.004% (Travatan®) plus timolol 0.5% (Glaumol®)

Četvrtu grupu će činiti 30 pacijenata sa jednim ili dva obolela oka koji će dobijati nefiksnu kombinaciju dorzolamid 2% (Trusopt®) plus timolol 0.5% (Glaumol®)

Kriterijumi po kojima će se vršiti izbor uzorka su: starost pacijenata više od 18 godina bez obzira na pol i rasu, unilateralan ili bilateralan dijagnostikovani primarni glaukom otvorenog ugla ili očna hipertenzija u jednom ili oba oka. Za uključivanje u studiju uzeće se startna vrednost IOP izmerena u 8 sati ujutro u najmanje jednom ispitivanom oku, u tri merenja i prosečna vrednost predstavljaće startni ili bazični IOP kod

novootkrivenih slučajeva i neadekvatan odgovor na monoterapiju kod pacijenta koji su već na terapiji (IOP veći od 21 mmHg sa jednim antiglaukomskim lekom). U studiju će ući pacijenti koji su pre početka ispitivanja primali bilo koji od antiglaukomskih lekova a kojima je 5 dana pre ispitivanja isključena terapija ukoliko su koristili pilokarpin ili lokalne inhibitore ugljene anhidraze, 2 nedelje ukoliko su bili na α -adrenergičkim agonistima, 3 nedelje na β -blokatorima i oralnim inhibitorima ugljene anhidraze i 28 dana ukoliko su koristili analoge prostaglandina ili fiksne lekove. Nakon perioda ispiranja da bi zadovoljili kriterijum za ulazak u studiju startna vrednost IOP izmerena u 8 sati ujutro u jednom ili oba oka mora biti ≥ 22 mmHg. Glaukom je dijagnostikovao ili defektima u vidnom polju ili promenama na glavi vidnog živca udruženo sa povišenim vrednostima IOP. Pacijenti sa očnom hipertenzijom morali su imati povišen IOP (>21 mmHg) i normalan nalaz vidnog polja i glave vidnog živca. Kriterijumi za uključanje u studiju biće vidna oštrina iznad 0.6 po Snellenu, c/d odnos PNO manji od 0.8, pacijenti koji nemaju centralni gubitak vida u vidnom polju, gonioskopske vrednosti ugla jednake ili veće od 2 stepena po Shafferu, pacijenti bez istorije hroničnih zapaljenskih bolesti oka i bolesti retine ili bilo koje anomalije prednjeg segmenta oka.

Kriterijumi za isključenje iz studije biće pacijenti čiji je IOP iznad 36 mmHg, vidna oštrina ispod 0.6 po Snellen tablicama, vrednosti c/d odnosa na papili iznad 0.8, gonioskopski stenen 0 ili 1 po Shafferu i izražen centralni gubitak u vidnom polju. Iz studije će biti isključeni svi pacijenti sa anomalijama na prednjem segmentu oka koje bi onemogućile adekvatno merenje IOP aplanacionom tonometrijom, traumom oka, nosioci kontaktnih sočiva, pacijenti sa hroničnim inflamacijama oka i bolestima retine, pacijenti sa prethodnom filtracionom operacijom, hiruškom intervencijom na oku u zadnjih 6 meseci i laser intervencijom na oku u zadnja 3 meseca. Pacijenti koji su na lokalnoj kortikosteroidnoj terapiji biće isključeni iz studije, pacijenti sa poznatom preosetljivošću na bilo koju komponentu od ispitivanih lekova i alergiju na sulfonamide kao i hronična upotreba sistemskih β - blokatora biće isključeni iz studije.

Pacijenti sa teškim, nestabilnim kardiovaskularnim, bubrežnim i plućnim oboljenjima biće isključeni iz studije. Trudnice i dojilje biće takođe isključene iz studije.

Pacijenti koji zahtevaju sniženje IOP na oba oka biće i tretirani, ali samo jedno oko koje ispunjava sve kriterijume za uključanje u studiju biće analizirano. Ukoliko su oba oka ispunila kriterijum za uključanje u studiju u analizu će se uzeti nasumice izabrano oko. Drugo oko koje nije ispunilo sve kriterijume za uključanje u studiju ali nije imalo ni jedan kriterijum za isključenje iz studije biće tretirano jednim od ispitivanih lekova.

3.2 Metod rada

Pacijentima iz sve četiri grupe će se pre uvođenja ispitivanih lekova određivati vidna oštrina na daljinu pomoću Snellenovih tablica, uraditi pregled prednjeg segmenta oka biomikroskopijom, bilateralno izmeriti IOP aplanacionim tonometrom po Goldmannu u 8 sati u tri merenja, izvršiti gonioskopija, izmeriti c/d odnos papile vidnog živca i pregledati očno dno nakon širenja zenice sa beskontaktnom lupom od 90 Dptr. Pregled vidnog polja u cilju dijagnostike glaukoma vršiće se kompjuterizovanom perimetrijom na aparatu Humphrey field analyzer II koristeći program Threshold C-30 ili C-24 opremljen STATPACom. Vrednosti kompjuterizovane perimetrije biće izražene u dB.

Pacijentima će biti objašnjen tačan metod stavljanja kapi.

Prva grupa pacijenata koja će biti tretirana DuoTravom®, stavljaće jednu kap jedanput dnevno i to ujutro u 8 sati u oba oka.

Druga grupa pacijenta koja će koristiti Cosopt®, stavljaće 1 kap u oba oka dva puta dnevno, u 8 sati ujutro i u 8 sati uveče.

Treća grupa koristiće travoprost 0.004% (Travatan®) jedanput dnevno i to 1 kap uveče u 8 sati plus timolol 0.5% (Glaumol®) 1 kap ujutro u 8 sati.

Četvrta grupa pacijenata stavljaće 1 kap dorzolamida 2% (Trusopt®) u 8 sati u jutro i u 8 sati uveče plus 1 kap timolola 0.5% (Glaumol®) u 8 sati ujutro i 8 sati uveče. Pacijentima će biti objašnjen minimalni razmak od 5-10 minuta prilikom ukapavanja dve vrste leka u istim vremenskim periodima.

Svi pacijenti će biti kontrolisani u jednakim vremenskim intervalima nakon 14 dana, 45 dana i nakon 3 meseca. U navedenim danima meriće se IOP u 8 sati, 10 sati i 16 sati. Istovremeno će se pratiti lokalna i sistemska neželjena dejstva (lokalna neželjena dejstva: crvenilo oka, peckanje i svrab, osećaj stranog tela u oku, suvo oko, osetljivost na svetlo, poremećaj ukusa, promena boje trepavica i dužice, povećanje broja trepavica, zamagljenje vida) i sistemska neželjena dejstva (u vidu smanjenja broja otkucaja srca, smanjenja arterijske tenzije, problemi sa disanjem, glavobolja, depresija, impotencija i problemi od strane gastrointestinalnog trakta).

PROTOKOL ISPITIVANJA

DuoTrav/ Cosopt/ Travatan+Glaumol/ Trusopt+Glaumol

Datum _____ Ime i prezime _____ God. _____

Adresa _____ Anamneza _____

Dijagnoza _____

VOD: _____ VOS: _____ Startni IOP TOD _____ mmHg TOS _____ mmHg

Gonioskopija (Shaffer) o.d. _____ o.s. _____ Biomikroskopija _____

PNO c/d o.d. _____ o.s. _____ KVP (Threshold MD (dB) o.d. _____ o.s. _____

Dani	14	14	14	45	45	45	90	90	90
Sati	8	10	16	8	10	16	8	10	16
TOD									
TOS									
Crvenilo									
Peckanje									
Svrab									
Strano telo									
Suvo oko									
Zamagljenje									
Osetrljivost na svetlo									
Boja duž/trep									
Promena ukusa									
Bradikardija									
Glavobolja									
Hipotenzija									
Disajni problem									
GIT									
Depresija									
Impotencija									

Napomene _____

4. STATISTIČKE ANALIZE

Prikupljeni podaci su kodirani i unošeni u posebno kreiranu bazu podataka na personalnom računaru. Statistička obrada je vršena statističkim paketom SPSS for Windows. Grafička prezentacija programom MS PowerPoint, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru MS Word for Windows.

U analizi su korišćene standardne metode statističkog istraživanja (deskriptivna statistika i distribucija frekvencija). Numerički podaci su prikazani putem srednjih aritmetičkih vrednosti, standardne devijacije i 95% intervala poverenja (95%CI), a komparacije su vršene t-testom. Za testiranje hipoteza razlike učestalosti (distribucija) posmatranih parametara korišćen je χ^2 – test i prikazane su dobijene vrednosti značajnosti (p vrednost). Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

5. REZULTATI

Stodvadeset pacijenata je uključeno u studiju: 30 u prvoj grupi koja je dobijala travoprost 0.004%/timolol 0.5% kapi, 30 u drugoj grupi koji su koristili Cosopt, 30 u trećoj grupi koji su koristili Travatan i Glaumol i 30 u četvrtoj grupi koji su koristili Glaumol i Trusopt. Četiri pacijenta iz grupe na dorzolamid 2%/timolol 0.5%u i 2 pacijenta iz grupe na Glaumolu+Trusoptu isključeni su iz studije zbog izostanaka na kontrolnim pregledima.

Prosečna starost pacijenata u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u bila je $65,87 \pm 10,73$ godina, u drugoj grupi prosečna starost pacijenata bila je $61,85 \pm 11,51$, prosečna starost u trećoj grupi bila je $63,2 \pm 12,72$ godine i u četvrtoj grupi prosečna starost bila je $68,14 \pm 4,72$.

N	DuoTrav	Trav+Glau	p	Cosopt	Glau+Trus	p
	30	30		26	28	
Godine života	$65,87 \pm 10,73$ (57-66)	$63,2 \pm 12,27$ (58-68)	0.374	$61,85 \pm 11,51$ (57-66)	$68,14 \pm 4,71$ (66-69)	0.01
Pol			0.795			1.00
Muški	16	18		14	16	
Ženski	14	12		12	12	
Dijagnoza			0.279			0.033
POAG	22	17		18	11	
OH	8	13		8	17	

Trav=Travatan; Glau=Glaumol; POAG=primarni glaukom otvorenog ugla; OH=očna hipertenzija

Tabela 4. Demografske karakteristike

Ostale demografske karakteristike su prikazane u *tabeli 4*. Nije postojala statistički značajna razlika između tretiranih grupa u odnosu na pol ($p=0,795$ i $p=0,279$) i na

dijagnozu bolesti osim između dorzolamid 2%/timolol 0.5% a i timolol 0.5%+ dorzolamid 2%u odnosu na dijagnozu gde je razlika statistički značajna ($p=0.033$).

Analizirani parametri za dijagnostičke kriterijume nisu pokazali statistički značajne razlike između tretiranih grupa izuzev statistički značajne razlike ($p=0.018$ i $p=0.036$) u horizontalnim i vertikalnom c/d odnosu na PNO između dorzolamid 2%/timolol 0.5% i timolol 0.5%+ dorzolamid 2% grupe (*Tabela 5.*).

	DuoTrav	Trav+Glau	p	Cosopt	Glau+Trus	p
Vidna oštrina	0.93±0.11	0.93±0.14	1.00	0.86±0.14	0.87±0.15	0.676
Gonioskopija	2.93±0.25	3.07±0.25	0.046	2.92±0.27	2.86±0.35	0.451
PNO c/d horiz.	0.41±0.14	0.36±0.16	0.239	0.48±0.16	0.37±0.13	0.018
PNO c/d vert.	0.50±0.14	0.46±0.14	0.256	0.57±0.16	0.48±0.14	0.036
KVP(MB-dB)	-5.11±4.64	-2.37±5.49	0.042	-2.05±2.5	-3.25±4.23	0.215

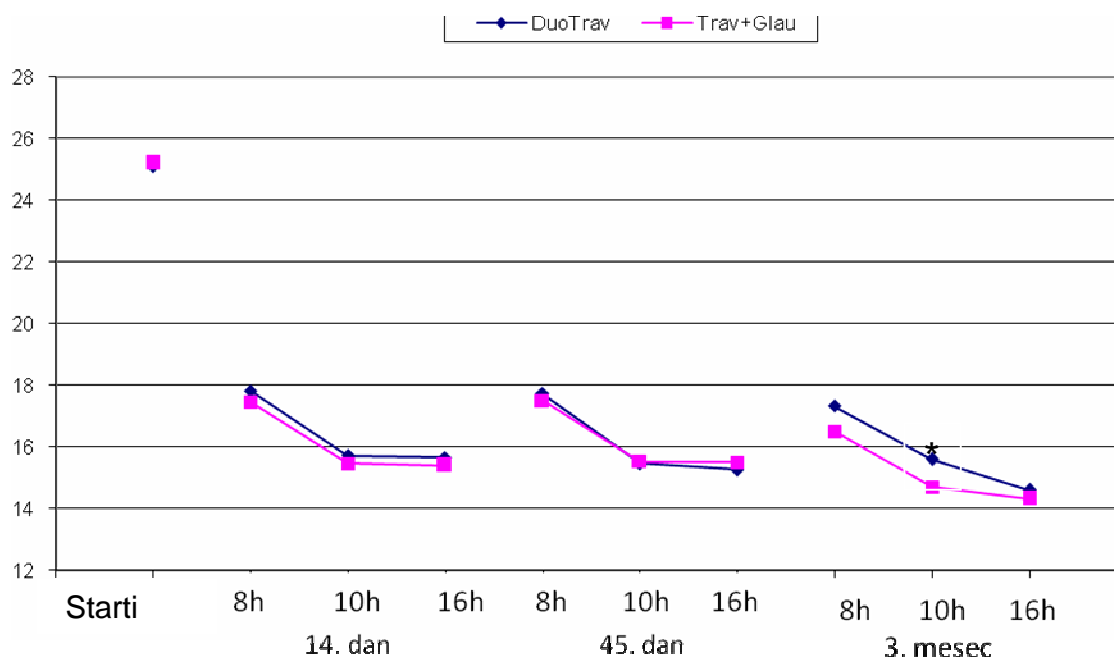
Trav=Travatan; Glau=Glaumol; PNO=glava vidnog živca, c/d= cup/disk odnos; horiz=horizontalni; vert=vertikalni; KVP=kompjutersko vidno polje; MD=srednja devijacija; dB=decibeli

Tabela 5. Dijagnostički parametri

Tretirane grupe bile su statistički slične u odnosu na početne vrednosti IOP i iznosile su 25.1 mmHg za grupu na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u, 25.2 mmHg za grupu na Travatanu + Glaumolu ($p=0.374$), 24.23 mmHg za grupu na dorzolamid 2%/timolol 0.5%u i 23.89 mmHg za grupu na Glaumolu i Trusoptu ($p=0.435$).

Prosečne vrednosti IOP u svim kontrolnim merenjima bile su 16.13 mmHg u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u i 15.82 mmHg u grupi na Travatanu i Glaumolu ($p=0.543$). Prosečna vrednost u svim kontrolnim merenjima u grupi koja je koristila dorzolamid 2%/timolol 0.5% bila je 16.15 mmHg dok je u grupi na Glaumolu i Trusoptu bila 17.12 mmHg ($p=0.142$).

Prosečan IOP na svim kontrolnim merenjima u grupi na tu u 8 sati iznosio je 17.63 mmHg, u 10 sati 15.6 mmHg i u 16 sati 15.17 mmHg. Prosečne vrednosti IOP u svim kontrolnim merenjima u grupi koja je dobijala Travatan i Glaumol bile su u 8 sati 17.15 mmHg, u 10 sati 15.23 mmHg i u 16 sati 15.07 mmHg. Nije postojala statistički signifikantna razlika između grupa (Grafikon 5). Prosečan IOP u svim kontrolnim merenjima u grupi koja je tretirana dorzolamid 2%/timolol 0.5%om u 8 sati bila je 17.83 mmHg, u 10 sati 15.33 mmHg i u 16 sati 15.29 mmHg dok je prosečna vrednost IOP u svim kontrolnim merenjima u grupi koja je koristila Glaumol i Trusopt u 8 sati bila 18.33 mmHg, u 10 sati 16.05 mmHg i u 16 sati 16.98 mmHg (Grafikon 6.). Grupa koja je koristila fiksnu kombinaciju dorzolamid 2%/timolol 0.5% imala je veće sniženje IOP u svim kontrolnim merenjima po satima u odnosu na grupu koja je koristila nefiksnu kombinaciju Glaumol i Trusopt ali je jedina statistički signifikantna razlika bila u 16 sati ($p < 0.008$) gde je sniženje IOP u proseku bilo veće za 1.69 mmHg u korist fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0.5% (Tabela 6.).

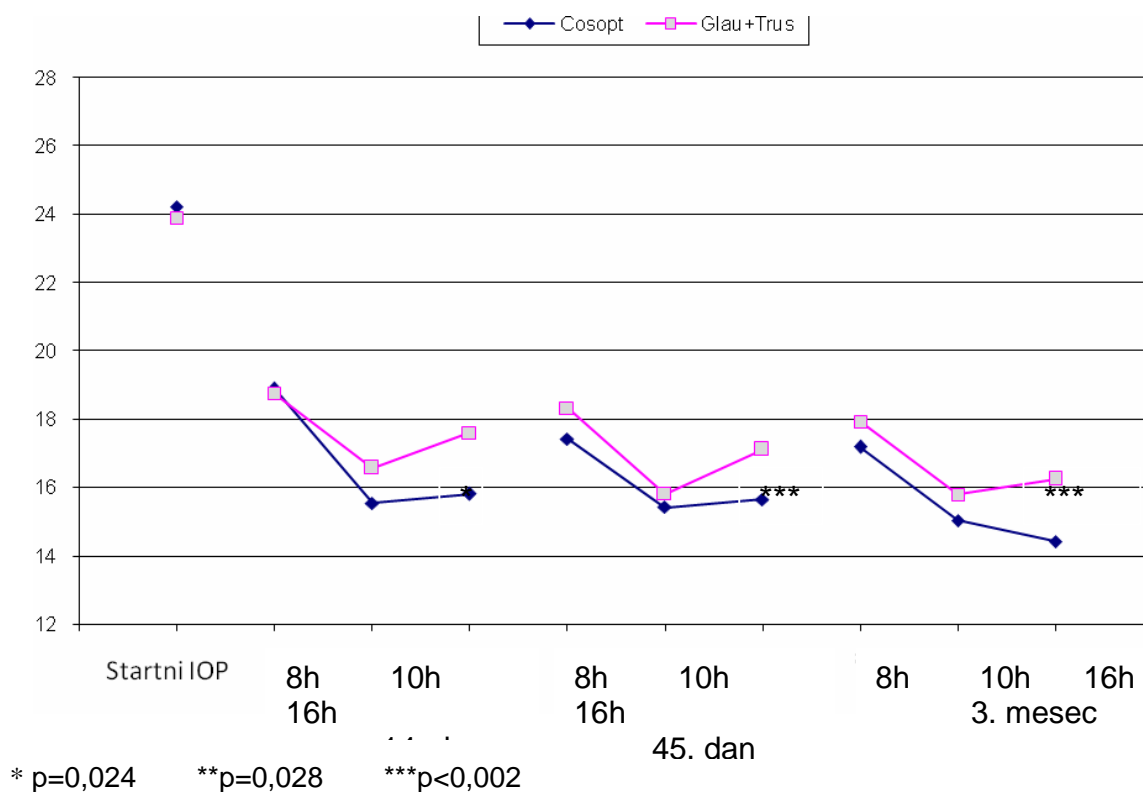


* $p=0,077$

Grafikon 5. Prosečan IOP(mmHg) u svim kontrolnim merenjima između DuoTrava i Travatan+Glaumol

Fluktuacija IOP na kraju terapije 90 dana u travoprost 0.004%/timolol 0.5% grupi bila je 3.16 mmHg, na travoprost 0.004%+ timolol 0.5% grupi 2.70 mmHg, u grupi koja je dobijala dorzolamid 2%/timolol 0.5% fluktuacija IOP bila je 3.00 mmHg a u grupi koja je dobijala timolol 0.5%+ dorzolamid 2% ova oscilacija IOP bila je 2.29 mmHg.

Sve ispitivane grupe dovode do statistički visoko signifikantnog sniženja IOP u odnosu na startne vrednosti IOP ($p < 0.001$). Prosečno sniženje IOP kretalo se od -7.46 do -9.92 mmHg u grupi koja je dobijala fiksnu kombinaciju travoprost 0.004%/timolol 0.5% i od -8.04 do -10.12 mmHg za grupu na nefiksnoj kombinaciji Trvatan+Glaumol. Sniženje IOP u grupi koja je dobijala travoprost 0.004%/timolol 0.5% u 8 sati bilo je -7.46 mmHg, u 10 sati -9.5 mmHg i u 16 sati -9.92 mmHg. Prosečno sniženje IOP u odnosu na početne vrednosti u grupi koja je dobijala travoprost 0.004%+ timolol 0.5% bilo je u 8 sati -8.04 mmHg, u 9 sati -9.96 mmHg i u 10 sati -10.12 mmHg (Grafikon 7.). Nije postojala statistički značajna razlika u smanjenju IOP u odnosu na startne vrednosti između ove dve tretirane grupe.



Grafikon 6. Prosečan IOP(mmHg) u svim kontrolnim merenjima između Cosopta i Glaumol+Trusopt

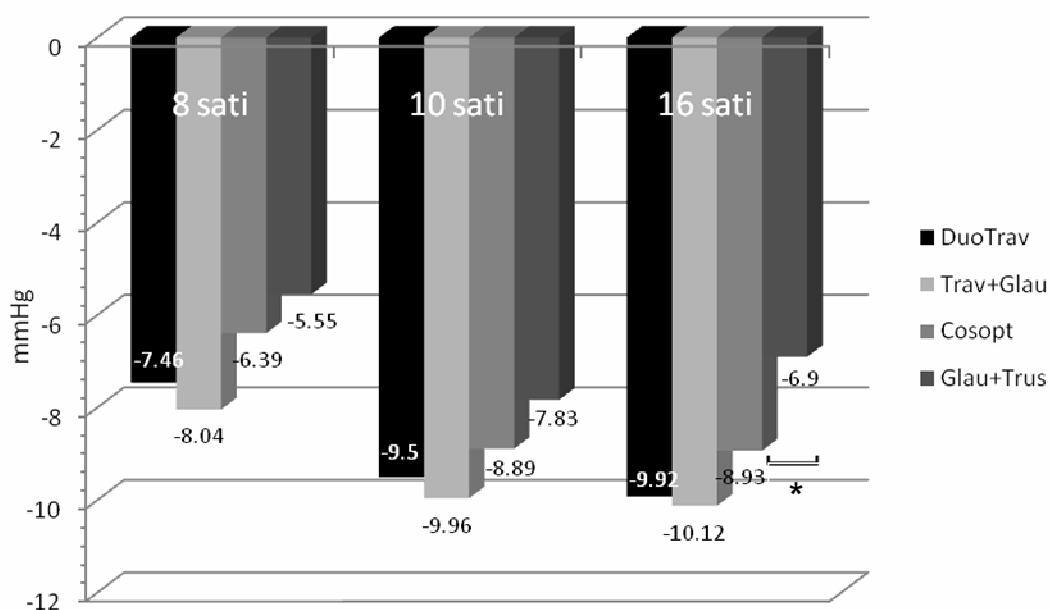
Dan/sat	Lek	Srednji IOP	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Min.	Max	p
14dan-8h	DuoTrav	17.83	16.62	19.05	12	24	0.647
	Trav+Glau	17.47	16.38	18.55	12	25	
	Cosopt	18.88	17.53	20.24	13	23	0.886
	Glau+Trus	18.75	17.40	20.10	14	25	
14dan-10h	DuoTrav	15.73	14.77	16.70	11	22	0.693
	Trav+Glau	15.47	14.49	16.45	12	23	
	Cosopt	15.54	14.56	16.52	12	19	0.210
	Glau+Trus	16.57	15.24	17.9	13	23	
14dan-16h	DuoTrav	15.67	14.94	16.40	11	18	0.651
	Trav+Glau	15.4	14.45	16.35	10	19	

	Cosopt	15.81	14.52	17.10	12	20	0.024
	Glau+Trus	17.61	16.66	18.56	15.	23	
45dan-8h	DuoTrav	17.73	17.02	18.45	13	22	0.682
	Trav+Glau	17.50	16.59	18.41	13	23	
	Cosopt	17.42	16.33	18.51	14	20	0.194
	Glau+Trus	18.32	17.43	19.22	15.	23	
45dan-10h	DuoTrav	15.47	14.62	16.312	11	21	0.914
	Trav+Glau	15.53	14.61	16.46	11	21	
	Cosopt	15.42	14.45	16.40	12	18	0.590
	Glau+Trus	15.82	14.68	16.96	10	21	
45dan-16h	DuoTrav	15.27	14.33	16.21	12	22	0.708
	Trav+Glau	15.50	14.65	16.35	11	20	
	Cosopt	15.65	14.58	16.73	12	19	0.028
	Glau+Trus	17.11	16.32	17.90	13	21	
90dan-8h	DuoTrav	17.33	16.53	18.13	12	21	0.171
	Trav+Glau	16.50	15.57	17.43	12	20	
	Cosopt	17.19	16.22	18.16	14	20	0.236
	Glau+Trus	17.93	17.11	18.75	15	22	
90dan-10h	DuoTrav	15.60	14.90	16.30	10	19	0.077
	Trav+Glau	14.70	13.96	15.44	11	18	
	Cosopt	15.04	13.90	16.17	11	18	0.250
	Glau+Trus	15.79	15.07	16.50	12	20	
90dan-16h	DuoTrav	14.60	13.65	15.55	10	20	0.661
	Trav+Glau	14.33	13.55	15.12	10	19	
	Cosopt	14.42	13.49	15.35	12	18	0.002
	Glau+Trus	16.25	15.55	16.95	13	20	

Tabela 6 . Ukupne vrednosti srednjeg IOP u svim kontrolnim merenjima za sve grupe

Prosečno sniženje IOP u odnosu na početne vrednosti IOP u celokupnoj studiji bilo je -8.96 mmHg u grupi koja je dobijala travoprost 0.004%/timolol 0.5% i -9.37 mmHg za grupu tretiranu travoprost 0.004%+ timolol 0.5% kapima. ($p=0.622$). Prosečno sniženje IOP u odnosu na startne vrednosti u grupi koja je dobijala dorzolamid 2%/timolol 0.5% bilo je od -6.39 mmHg do -8.93 mmHg, dok je u grupi koja je koristila nefiksnu kombinaciju timolol 0.5%+ dorzolamid 2% prosečno sniženje IOP bilo od -5.55 mmHg do -7.83 mmHg. Sniženje IOP bilo je veće u grupi na dorzolamid 2%/timolol 0.5% u u poređenju sa grupom na timolol 0.5%+ dorzolamid 2% i statistički signifikantno sa najvećom razlikom u merenjima u 16 sati ($p<0.002$), osim u

merenjima u 8 sati gde je sniženje IOP bilo statistički nesignifikantno ($p=0.197$) (Grafikon 7.). Prosečno sniženje IOP u odnosu na početne vrednosti u celokupnoj studiji bilo je -8.07 mmHg u grupi na dorzolamid 2%/timolol 0.5%u i -6.76 mmHg u grupi na timolol 0.5%+ dorzolamid 2%kapima i ono je statistički signifikantno u korist grupe na dorzolamid 2%/timolol 0.5%u ($p=0.034$).



* $P < 0,002$

Grafikon 7. Razlika prosečnog sniženja IOP u odnosu na startni IOP

Procentualno prosečno sniženje IOP u odnosu na početne vrednosti bilo je na kraju 3. meseca -36.26% u travoprost 0.004%/timolol 0.5% grupi i -39.11% u travoprost 0.004%+ timolol 0.5% grupi ($p=0.247$). U grupi na dorzolamid 2%/timolol 0.5%u prosečno procentulano sniženje IOP na kraju 3. meseca bilo je -35.66% dok je u grupi timolol 0.5%+ dorzolamid 2% sniženje bilo -30.33% ($p=0.017$) (Tabela 7.)

Dani	h	DuoTrav	Trav+Glau	Cosopt	Glau+Trus
14 dan	8	-28.65	-29.68	-21.88	-21.93
	10	-36.90	-37.81	-35.74	-31.06

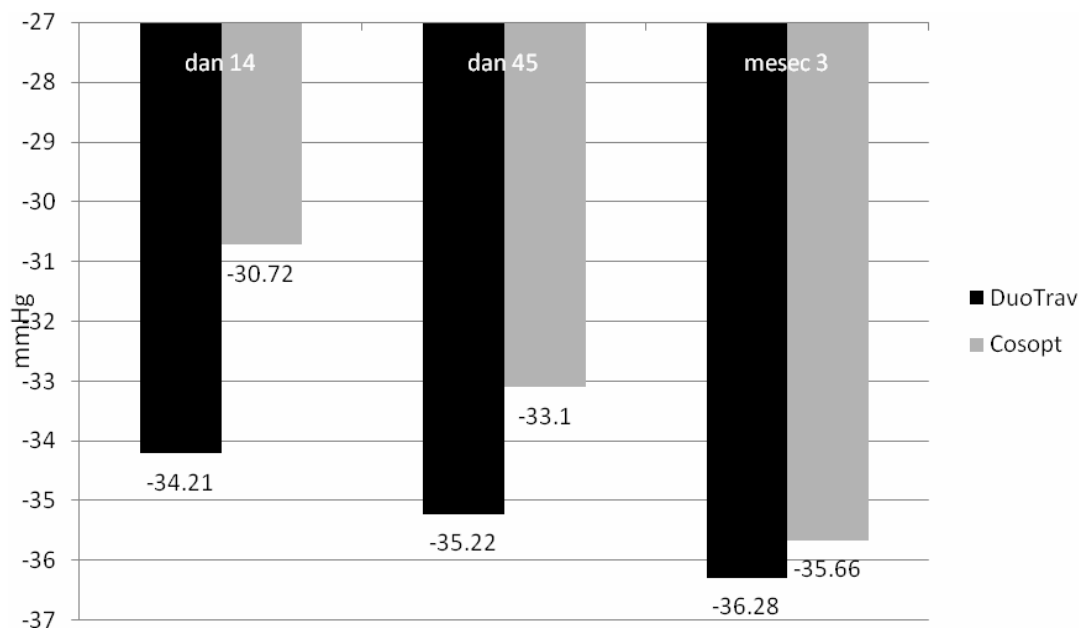
	16	-37.08	-38.19	-34.53	-26.42
45 dan	8	-28.68	-29.56	-27.96	-23.41
	10	-38.02	-37.44	-36.15	-34.03
	16	-38.97	-37.97	-35.19	-28.38
3. mesec	8	-30.18	-33.75	-28.86	-25.02
	10	-37.20	-40.96	-37.76	-33.96
	16	-41.47	-42.62	-40.36	-32.03

Trav=Travatan; Glau= Glaumol; Trus=Trusopt

Tablea 7 . Razlika prosečnog IOP (u %) u odnosu na stratni IOP za sve grupe

Prosečno sniženje IOP u svim kontrolnim merenjima u grupi koja je tretirana travoprost 0.004%/timolol 0.5% bilo je veće u odnosu na grupu koja je tretirana dorzolamid 2%/timolol 0.5%om (-8.96 mmHg vs -8.07 mmHg) sa najvećom razlikom od -1.07 mmHg u korist travoprost 0.004%/timolol 0.5%, ali ta razlika nije bila statistički značajna (p=0.196). Procentulano prosečno sniženje IOP na kraju terapije 3.mesece bilo je -36.26% u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u naspram -35.66% u grupi na dorzolamid 2%/timolol 0.5%u (p=0.808) (*Grafikon 8*).

Sniženje IOP u svim kontrolnim merenjima ispod 21 mmHg postignuto je u svih 100% pacijenata i u svim ispitivanim grupama. Devedesettri odsto pacijenta postiglo je sniženje IOP ispod 18 mmHg na kraju terapije u 3. mesecu i u grupi koja je koristila travoprost 0.004%/timolol 0.5% i u grupi koja je dobijala travoprost 0.004%+ timolol 0.5%. Smanjenje IOP ispod 18 mmHg postignuto je kod 76.9% pacijenata koji su dobijali dorzolamid 2%/timolol 0.5% i kod 75% pacijenata koji su dobijali Glaumol+Trusopt. Samo 16% pacijenata imalo je sniženje ispod 15 mmHg u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u naspram 40% pacijenata u grupi na travoprost 0.004%+ timolol 0.5%u. Sniženje veće od 15 mmHg ostvareno je u 46.2% pacijenata koji su koristili dorzolamid 2%/timolol 0.5% naspram 21.4% pacijenata koji su bili na timolol 0.5%+ dorzolamid 2%kombinaciji (*Grafikon 9.*).

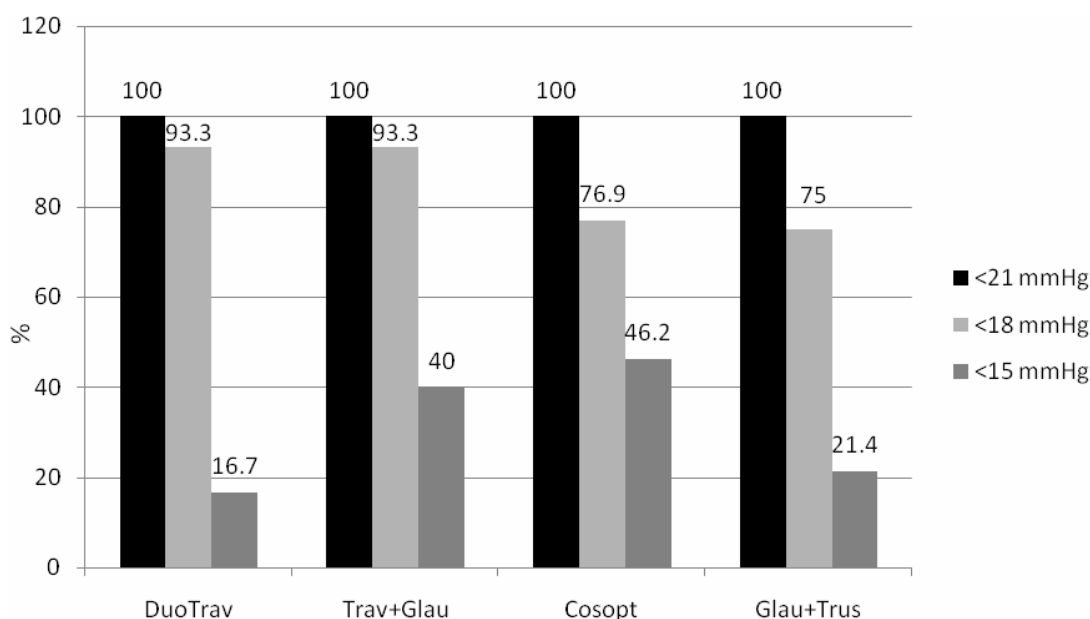


Grafikon 8 . Razlika prosečnog IOP(u % sniženja IOP u odnosu na startni IOP) po danima između fiksne kombinacije DuoTrav i Cosopt

Procenat pacijenata koji su odgovorili na terapiju baziran je na 25% ili većem sniženju IOP u odnosu na startni IOP. Dobijene vrednosti u svim satima i danima kontrolnih merenja IOP predstavljale su ukupan pregled kako pacijenti odgovaraju na terapiju od početka do kraja studije. Koristeći ove kriterijume 86.7 % pacijenata koju su dobijali travoprost 0.004%/timolol 0.5% imali su prosečno sniženje IOP veće od 25% na kraju 3. meseca, dok je 95.7% pacijenta na Travatn+Glaumolu imalo ovo sniženje ($p=0.353$). U grupi koja je dobijala dorzolamid 2%/timolol 0.5% 76.9% pacijenata ostvarilo je sniženje veće od 25% na kraju 3. meseca naspram 85.7% pacijenta u grupi koja je dobijala timolol 0.5%+ dorzolamid 2% ($p=0.494$) (Grafikon 10.).

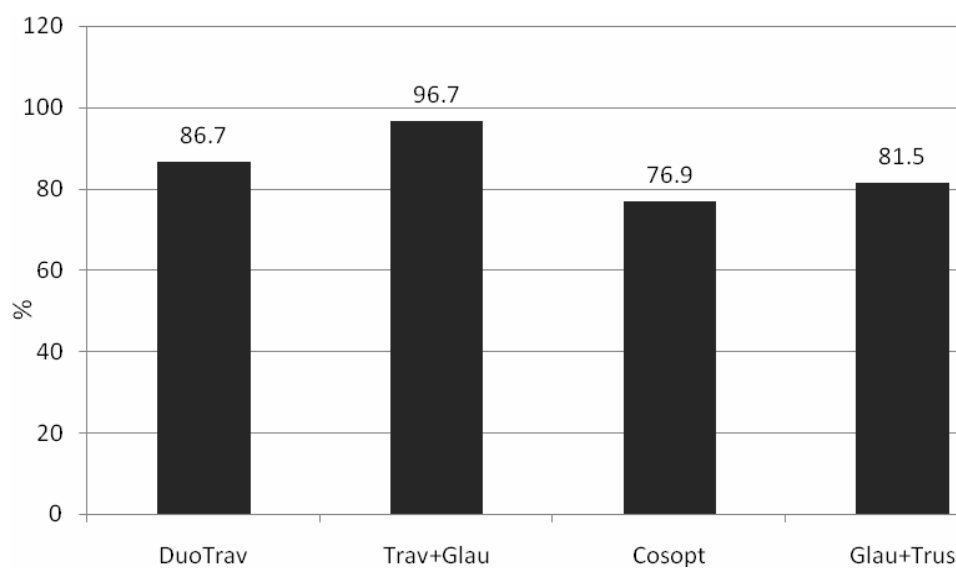
Najčešći neželjeni efekat i u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u i u grupi na travoprost 0.004%+ timolol 0.5%u bila je hiperemija vežnjače, dok je najčešći neželjeni efekat u grupi koja je tretirana dorzolamid 2%/timolol 0.5%om bio osećaj

suvog oka, a u grupi koja je primala timolol 0.5%+ dorzolamid 2% najčešći neželjeni efekat bio je poremećaj ukusa i osećaj suvog oka.



Grafikon 9. Efekat sniženja IOP između grupa (izražen u % pacijenata)

Hiperemiju vežnjače imalo je 50% pacijenata i u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u i u grupi na travoprost 0.004%+ timolol 0.5%u. Travoprost 0.004%/timolol 0.5% dovodi do signifikantno više hiperemije u odnosu na dorzolamid 2%/timolol 0.5% gde nije registrovana ni jedan slučaj sa hiperemijom vežnjače ($p < 0.0001$). Osećaj suvog oka bio je statistički značajno izraženiji u grupi koja je dobijala dorzolamid 2%/timolol 0.5% u odnosu na grupu na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u ($p < 0.001$). Neželjeni efekti primene svih lekova prikazani su u tabeli 8.



Grafikon 10. . Ukupno prosečno sniženje IOP izraženo u % odgovora većeg od 25% sniženja IOP na kraju 3. meseca

Neželjeni efekti	DuoTrav		Trav+Glau		p
	N	%	N	%	
Hiperemija	15	50	15	50	1.000
Peckanje	1	3.3	19	63.3	<0.0001
Svrab	2	6.7	0	0	0.492
Osećaj stranog tela	0	0	8	26.7	0.005
Suvo oko	0	0	2	6.7	0.492
Zamućenje	2	6.7	2	6.7	1.000
Bradikardija	0	0	3	10.0	0.237
Neželjeni efekti	Cosopt		Glau+Trus		p
	N	%	N	%	
Peckanje	3	11.5	8	28.6	0.179
Osećaj stranog tela	6	23.1	0	0	0.009
Suvo oko	8	30.8	7	25.0	0.764
Poremećaj ukusa	1	3.8	7	25.0	0.052

Trav=Travatan; Glau=Glaumol

Tabela 8. Učestalost i incidenca neželjenih dejstava lekova

6. DISKUSIJA

Danas su u terapiji glaukoma u upotrebi brojni lekovi koji u vidu lokalne primene mogu odložiti ili sprečiti razvoj primarnog glaukoma otvorenog ugla. Lekovi za sniženje IOP iz različitih farmakoloških grupa deluju drugačijim mehanizmima koji dovode do sniženja IOP, dozvoljavajući da se koriste ili kao monoterapija ili u kombinaciji. β -adrenergički blokatori su bili široko upotrebljavani zbog njihove vremenski duge efikasnosti i relativno malo neželjenih efekata kada se koriste adekvatno. Prostaglandin analozi su nedavno zamenili β -blokatore kao najčešće prepisivani očni hipotenzivni lekovi. Oni su široko prihvaćeni u lečenju glaukoma zbog njihovog vremenski dugog efekata (koji dozvoljava jednokratnu upotrebu), njihove superiornosti u snižavanju IOP u odnosu na β -blokatore i njihove mogućnosti da povećaju uveoskleralo oticanje. Nedavne studije^{109,110,111} o nefiksnoj upotrebi β -blokatora i prostaglandin analoga ukazale su na dalje sniženje IOP u odnosu na bilo koji lek primenjen kao monoterapija. Ovo je najverovatnije uzrokovano komplementarnim mehanizmom dejstva ove dve grupe antiglaukomskih lekova smanjnjem produkcije očne vodice od strane β -blokatora i povećanjem uveoskleranog oticanja koju uzrokuju analozi prostaglandina.

Rezultati tromesečne prospektivne studije pokazuju da svi primenjeni lekovi snižavaju IOP nakon 14 dana, 45 dana i nakon 3. meseca od početka primene terapije u ispitivanim satima u toku dana i to sniženje je statistički visoko signifikantno ($p < 0.001$). Najveća prosečna razlika u sniženju IOP između grupa na travoprost 0.004%/timolol 0.5% i grupe na nefiksnoj terapiji travoprost 0.004%+ timolol 0.5% bila je 0.58 mmHg u 8 sati u korist nefiksne kombinacije, ali razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.531$). Najveća razlika u sniženju IOP između dorzolamid 2%/timolol 0.5% grupe i timolol 0.5%+ dorzolamid 2% grupe bila je 1.69 mmHg i

svim kontrolnim merenjima u 16 sati. Razlika prosečnog IOP bila je najmanja u 8 sati i iznosila je 0.84 mmHg u korist dorzolamid 2%/timolol 0.5%a.

Najniže vrednosti prosečnog IOP u obe fiksne kombinacije ostvarene su u 16 sati i iznosile su 15.17 mmHg za travoprost 0.004%/timolol 0.5% naspram 15.29 mmHg za dorzolamid 2%/timolol 0.5%. U 16 sati 90. dana izmerena je najniža pojedinačna vrednost IOP i u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u i u grupi koja je dobijala nefiknu kombinaciju travoprost 0.004%+ timolol 0.5% i iznosila je 14.60 mmHg naspram 14.33 mmHg. Najniže pojedinačne vrednosti u dorzolamid 2%/timolol 0.5% grupi bile su 14.42 mmHg izmerene 90 dana u 16 sati, dok je najniža vrednost u grupi koja je dobijala nefiksnu kombinaciju timolol 0.5%+ dorzolamid 2%izmerena 90. dana u 10 sati i iznosila je 15.79 mmHg. Kako izmerene vrednosti u 16 sati ne predstavljaju vrh dejstva ni jednog od primenjenih lekova, poređenje IOP u ovom vremenu u toku dana je pokazatelj najverodostojnih vrednosti izmerenog IOP i značajnije je od izmerenih vrednosti u 8 sati koje predstavljaju kraj dejstva timolola i najverovatniji vrh dejstva travoprosta. Vrednosti IOP u 10 sati takođe predstavljaju vreme kada je vrh dejstva timolola (2 sata od primene leka) što potvrđuju i rezultati studije gde su zabeležene vrednosti IOP bile najniže u odnosu na startni IOP u grupi koja je dobijala nefiksnu kombinaciju Glaumol+Trusopt. Fiksna kombinacija travoprost/timolol primenjena jednokratno dovodi do većeg ali ne statistički značajnog sniženja IOP u odnosu na fiksnu kombinaciju timolol/trusopt primenjena dvokratno, sa najvećom razlikom od 1.07 mmHg u odnosu na početne vrednosti koja je ostvarena u 8 sati kroz sva meranja. Mada klinička validnost ovako male razlike može biti dovedena u pitanje, ipak razlika od 1 mmHg može biti važna za neke pacijente. Early manifest Glaucoma Trial sugerise da se sa svakim mmHg povećanja IOP povećava rizik za progresiju glaukoma za 10% (118). Dodatno, rezultati Ocular Hypertension Treatment Studije sugerisu da svaki mmHg ili viši IOP povećavaju rizik za razvoj glaukoma u pacijenata sa očnom hipertenzijom (26). U studiji koja je upoređivala efikasnost sniženja IOP između fiksne kombinacije latanoprost/timolol (Xalacom®) i

nefiksne kombinacije latanoprost+timolol, razlika u prosečnom IOP bila je 1.1 mmHg u korist nefiksne kombinacije, što je slično rezultatima ove studije.¹⁰⁸

Prosečno sniženje IOP kretalo se od -7.46 do -9.92 mmHg u grupi koja je dobijala fiksnu kombinaciju travoprost 0.004%/timolol 0.5% i od -8.04 do -10.12 mmHg za grupu na nefiksnoj kombinaciji Trvatan+Glaumol. Sniženje IOP u grupi koja je dobijala travoprost 0.004%/timolol 0.5% u 8 sati bilo je -7.46 mmHg, u 10 sati -9.5 mmHg i u 16 sati -9.92 mmHg. Nije postojala statistički značajna razlika u smanjenju IOP u odnosu na startne vrednosti između ove dve tretirane grupe. Prosečno sniženje IOP u odnosu na početne vrednosti IOP u celokupnoj studiji bilo je -8.96 mmHg u grupi koja je dobijala travoprost 0.004%/timolol 0.5% i -9.37 mmHg za grupu tretiranu travoprost 0.004%+ timolol 0.5% kapima ($p=0.622$). Naši rezultati se razlikuju od rezultata drugih studija¹¹⁰ koji su pronašli da je prosečno sniženje travoprost 0.004%/timolol 0.5% bilo između -7.0 mmHg i 8.2 mmHg i da u 8 sati nije bilo statistički značajne razlike između grupa, što se poklapa i sa rezultatima naše studije. Međutim, merenja u 10 i 16 sati su pokazala razliku u sniženju IOP u odnosu na startne vrednosti u korist nefiksne kombinacije (-8.0 do -8.4 mmHg) naspram (-7.3 do -7.5 mmHg), ali ta razlika nije bila statistički signifikantna.

Prosečno sniženje IOP u odnosu na startne vrednosti u grupi koja je dobijala dorzolamid 2%/timolol 0.5% bilo je od -6.39 mmHg do -8.93 mmHg, dok je u grupi koja je koristila nefiksnu kombinaciju timolol 0.5%+ dorzolamid 2% prosečno sniženje IOP bilo od -5.55 mmHg do -6.09 mmHg. Sniženje IOP bilo je veće u grupi na dorzolamid 2%/timolol 0.5% u u poređenju sa grupom na timolol 0.5%+ dorzolamid 2% i statistički signifikantno sa najvećom razlikom u merenjima u 16 sati ($p<0.002$), osim u merenjima u 8 sati gde je sniženje IOP bilo statistički nesignifikantno ($p=0.197$) (*Grafikon 7*). Prosečno sniženje IOP u odnosu na početne vrednosti u celokupnoj studiji bilo je -8.07 mmHg u grupi na dorzolamid 2%/timolol 0.5% u -6.76 mmHg u grupi na timolol 0.5%+ dorzolamid 2% kapima. ($p=0.034$). I druge studije

su pokazale veću efikasnost u sniženju IOP u korist fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0.5%.^{119,120}

U većine pacijenata β -blokatori snižavaju IOP za 20-30%. Brojne studije pokazuju da timolol snižava IOP bolje od pilokarpina i epinefrina, dok u odnosu na brimonidin (α -2 agonist) nema signifikantne razlike.¹²¹ Najnovija istraživanja dejstva timolola i dorzolamida odnosno lokalnog inhibitora ugljene anhidraze pokazuju manje efekte u smanjenju IOP u odnosu na timolol.⁷⁹ Najnovija istraživanja timolola i prostaglandin analoga pokazuju jednake efekte oba leka ili blago veću efikasnost analoga prostaglandina u sniženju IOP.¹²²

Travoprost je visoko potentan i efikasan u sniženju IOP i razlikuje se od ostalih prostaglandin analoga jer je potpuni FP prostanoid agonist. Ovakva visoka selektivnost umanjuje njegov eventualni potencijal ka uzrokovanju lokalnih neželjenih efekata koji su potencirani drugim prostanoid i neprostanoid receptorima.¹²³

Kontrolom pritiska preko povećanja uveoskleralnog puta omogućena je teoretska prednost u odnosu na lekove koji smanjuju produkciju očne vodice. Kako sočivo i rožnjača dobijaju ishranu preko očne vodice, smanjujući protok očne vodice može se smanjiti i njihova ishrana i povećati koncentracija raspadnih produkata metabolizma u prednjoj očnoj komori.¹²⁴ Lekovi koji povećavaju uveoskleralni put oticanja bez uticaja na produkciju očne vodice nemaju ovu nuspojavu. I naša studija pokazala je efekat sniženja IOP kod pacijenata sa POAG i očnom hipertenzijom nakon upotrebe Travatana i u fiksnoj i nefiksnoj primeni sa Timololom za preko 35%.

Kako analozi PG deluju drugačijim mehanizmom od do sada poznatih komercijalnih lekova, njihov efekat na IOP trebao bi biti visoko aditivan, posebno u kombinaciji sa lekovima koji smanjuju produkciju očne vodice.

Kombinacijom latanoprola sa timololom aditivni efekat je 15%¹²⁵, sa oralnim inhibitorima ugljene anhidraze dalje smanjenje IOP kreće se do 21%.¹²⁶ Aditivni efekat prostaglandina i pilokarpina je kontraverzan. Rane studije na majmunima

pokazuju da pilokarpin blokira efekat $\text{PGF2}\alpha$ u sniženju IOP, podržavajući tezu o uveoskleralnom odvođenju.¹²⁷ Međutim, kod ljudi efekat latanoprost i pilokarpina je izgleda aditivan. Aditivni efekat u sniženju IOP je oko 7%.¹²⁸

Kada se odlučujemo za uvođenje glaukomske terapije komplijansa igra važnu ulogu. Istraživanja su pokazala da manje lekova i pojednostavljenje doziranja dovodi do povećanja komplijanse kod pacijenata.^{97,119} Četvrta faza kliničke studije poređenja fiksne kombinacije timolol/trusopt naspram nefiksne terapije timololom i trusoptom pokazala je veću efikasnost kombinovane terapije što je i ova studija pokazala.^{114,115,120} Povećanje efikasnosti fiksne kombinacije može biti uzrokovano faktorima kao što je povećanje adherence i smanjenje efekta ispiranja zbog neadekvatnog vremenskog doziranja dva odvojena leka. Efekat razblaženja se mora uzeti u obzir kada pacijent ukapava druge kapi vrlo brzo nakon primene prvog leka. Značajan faktor u održavanju adekvatne kontrole IOP jeste adherencija prepisanog leka. Studije su pokazale da se više od 50% pacijenata ne povinuje instrukcijama o načinu doziranja leka te da je jednostavnost u doziranju faktor koji u velikoj meri doprinosi adherenciji pacijenata.^{97,119} Takođe, neželjena dejstva leka mogu negativno uticati na adherenciju. Timolol u dvokratnoj dnevnoj dozi može uzrokovati kardiovaskularne i plućne neželjene efekte, stoga je jednokratna primena u fiknoj kombinaciji travoprost/timolol u prednosti u odnosu na multidoznu primenu leka.

Kako vrednosti ciljnog IOP variraju od studije do studije, jedan postignut konsenzus je potreba za smanjenjem IOP ispod 21 mmHg. Inače prethodno uobičajena vrednost ciljnog IOP, danas nije adekvatna za mnoge pacijente. AGIS studija je ukazala na značaj održavanja niskih vrednosti IOP u sprečavanju razvoja defekata u vidnom polju⁴⁸. Vrednosti prosečnog IOP u svim kontrolnim merenjima pokazuju da je sniženje ispod 21 mmHg postignuto kod 100% pacijenta u svim ispitivanim grupama. 93.3% pacijenta postiglo je sniženje IOP ispod 18 mmHg na kraju terapije u 3. mesecu i u grupi koja je koristila travoprost 0.004%/timolol 0.5% i u grupi koja je dobijala travoprost 0.004%+ timolol 0.5%. Smanjenje IOP ispod 18 mmHg postignuto je kod

76.9% pacijenata koji su dobijali dorzolamid 2%/timolol 0.5% i kod 75% pacijenata koji su dobijali Glaumol+Trusopt. Samo 16.7% pacijenata imalo je sniženje IOP ispod 15 mmHg u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u naspram 40% pacijenata u grupi na Glaumol+Trusoptu na kraju terapije 3. meseca. 46.2% pacijenata koji su tretirani dorzolamid 2%/timolol 0.5%om postigli su sniženje IOP ispod 15 mmg u odnosu na 21.4% kod pacijenata koji su dobijalau Trusopt i Glaumol.

Kontrola dnevnih varijacija IOP je od visoke važnosti za praćenje i lečenje primarnog glaukoma otvorenog ugla i očne hipertenzije. Utvrđeno je da veće dnevne varijacije u IOP jesu povezane sa promenama u smislu progresije glaukoma i da predstavljaju nezavistan faktor rizika za progresiju vidnog polja. Mnogobrojne studije ukazuju na činjenicu da veće dnevne oscilacije u IOP imaju veći rizik za kontinuirani gubitak vidnog polja i progresiju bolesti.^{130,131} Uopšteno govoreći tri parametra su udružena sa snažnim i značajnim rizikom za progresiju bolesti koja je povezana sa varijacijama u IOP: raspon varijacije, dnevni raspon i razlika IOP između dva dana. Zbog praktičnih poteškoća u otkrivanju dnevnih fluktuacija IOP, idealan hipotenzivni lek trebao bi da održava efekat sniženja IOP preko 24 sata. Idealan lek za lečenje glaukoma trebao bi bezbedno i konstantno sniziti IOP na prihvatljive vrednosti sa minimalnim fluktuacijama i održavati njegovu efikasnosti konstantno u toku 24-h-perioda.¹³² U studiji je fluktuacija IOP bila veća i izraženija u obe grupe na fiksnim kombinacija naspram grupa koje su dobijale nefiksne kombinacije ali je ta razlika zanemarljiva i bila je ispod 1 mmHg. Značajene oscilacije otkrivene su između pacijenata koji su dobijali dorzolamid 2%/timolol 0.5% na kraju terapije na merenjima u 16 sati prosečan IOP bio je 14.42 mmHg u odnosu na grupu koja je dobijala nefiksnu kombinaciju timolol 0.5%+ dorzolamid 2%gde je prosečni IOP u 16 sati u 3.mesecu bio 16.25 mmHg (razlika je bila statistički signifikantna) ($p < 0.002$). Statistički značajna razlika postignuta je između najniže izmerenih vrednosti na kraju studije u korist dorzolamid 2%/timolol 0.5%a i bila je 14.19 mmHg u odnosu na najniže

vrednosti u grupi na Glaumolo+Trusopt gde je najniža vrednost bila 15.64 mmHg. (p=0.021).

Analizom odgovora pacijenata na primenjenu terapiju korišćenjem kriterijuma na 25% ili većem sniženju IOP u odnosu na startni dobili smo rezultate koji pokazuju prednost nefiksnih kombinacija u odnosu na fiksne kombinacije. Ukupan odgovor na primenjenu terapiju na lek travoprost 0.004%/timolol 0.5% bio je 86.7%, dok je ukupno 96.7% pacijenata odgovorilo na terapiju travoprost 0.004%+ timolol 0.5%om. U poređenju sa pacijentima koji su dobijali lek dorzolamid 2%/timolol 0.5% ukupno je 76.9% pacijenata odgovorilo na terapiju, naspram 85,7% pacijenta koji su bili na terapiji Trusopt+Glaumol. Iako je nešto veći procenat pacijenata odgovorio na terapiji u obe nefiksne grupe, ova razlika nije bila statistički signifikantna. Travoprost Studija nalazi da je ukupan odgovor pacijenata na primenjenu terapiju od početka do kraja studije koristeći isti kriterijum ostvarenog sniženja IOP >25% iznosio 62% do 65% kod pacijenata koji su dobijali travoprost 0.004% u poređenju sa 38% do 48% među pacijentima koji su dobijali timolol 0.5%.¹⁰⁶

Hiperemija je bila najčešći neželjeni efekat (50%) dokumentovan u studiji i u grupi na travoprost 0.004%/timolol 0.5%u u i grupi na travoprost 0.004%+ timolol 0.5%u. Iako je hiperemija bila najčešći lokalni neželjenie efekat primene Travatana najveći broj pacijenata imao je između tragova do blage hiperemije. U drugoj studiji¹³³ hiperemija je viđena u 42%. U drugoj studiji fiksne kombinacije travoprosta i timolola hiperemija se kretala od 23% za fiksnu i 37% za nefisknu kombinaciju.¹¹⁰ Hiperemija je u proseku trajala od 10 dana do 30 dana i spontano je nestajala. Ni jedan pacijent nije isključen iz studije zbog problema izazvanih hiperemijom kao lokalnim neželjenim efektom dejstva ispitivanog leka travoprost 0.004%/timolol 0.5%a ili nefiksnih lekova Travatana+ Glaumola. Osećaj peckanja imalo je 63.3% pacijenata i osećaj stranog tela 26.7% pacijenata u grupi koja je dobijala nefiksnu kombinaciju travoprost 0.004%+ timolol 0.5%, što je značajno više u odnosu na ispitivanu fiksnu kombinaciju travoprost 0.004%/timolol 0.5%. Ovo se može objasniti i većom

količinom BAK koji je ukapan u oko primenom dva leka, a poznato je da je BAK najviše odgovoran za opisana neželjena dejstva na prednjem segmentu oka.

Promene pigmentacije dužice i promene u karakteristikama trepavica kao što su dužina, debljina, gustina i promene boje bili su dokumentovani u pacijenata koju su koristili analoge prostaglandina.¹⁰⁴ Ovi neželjeni efekti opisani ranije na pacijentima koji su koristili druge analoge prostaglandina nisu uticali na bezbednost lečenja ili smetali u obavljanju svakodnevnih aktivnosti pacijenata.¹³⁴

Od lokalnih neželjenih dejstava kod pacijenata koji su koristili dorzolamid 2%/timolol 0.5% kapi osećaj suvog oka bio je najizraženiji i prisutan u 30.8% pacijenta, što je značajno više u odnosu na grupu koja je primala travoprost 0.004%/timolol 0.5% kapi. Poremećaj ukusa je registrovan u 25% slučajeva u grupi koja je primala Glaumol+Trusopt, što je izraženije više u odnosu na travoprost 0.004%/timolol 0.5% i travoprost 0.004%+ timolol 0.5% grupu gde nije registrovan ni jedan slučaj ovog neželjenog dejstva. Poznato je da lokalni CAI mogu dovesti do poremećaja ukusa, a veći broj pacijenta koji su imali poremećaj ukusa u timolol 0.5%+ dorzolamid 2% grupi naspram dorzolamid 2%/timolol 0.5% grupe (3.8%) ne može se naučno objasniti.

Poznato je da lokalna primena neselektivnih β -blokatora među kojima i timolola izaziva respiratorne i kardiovaskularne komplikacije. U studiji ni jedan pacijent koji je koristio Glaumol nije imao neželjene plućne i kardiovaskularne efekte.

Cistoidni edem makule je dijagnostikovao u nekih pacijenata koji su koristili prostaglandin analoge^{135,136} ali u studiji nije registrovan ni jedan slučaj. Odsustvo CME može biti očekivano obzirom na kriterijume uključenja i isključenja u studiju tako da se efikasnost i bezbednost rezultata mogla interpretirati bez uticaja drugih varijabli.

Lokalni i sistemski bezbednosni profili su se pokazali odličnim i stabilnim, selektivnost leka i jednodnevna aplikacija bi trebalo da pomognu i pojednostave

redovnost uzimanja leka od strane pacijenata. Kako je redovnost uzimanja terapije kod pacijenata koju su na nekoliko lekova mala, pojednostavljenje dnevnog doziranja može značajno poboljšati redovnost uzimanja leka i stoga povećati ukupnu efikasnost lečenja.¹²⁹

7. ZAKLJUČCI:

1. Dokazano je da sve ispitivane vrste antiglaukomskih lekova u lokalnoj primeni snižavaju intraokularni pritisak u svim kontrolnim merenjima (prosečan IOP bio je 16.3 mmHg za travoprost 0.004%/timolol 0.5%, 15.82 mmHg za travoprost 0.004%+ timolol 0.5%, 16.15 mmHg za dorzolamid 2%/timolol 0.5% i 17.12 mmHg za timolol 0.5%+ dorzolamid 2%).
2. Lokalno primenjena fiksna kombinacija travoprost 0.004%/timolol 0.5% u jednokratnoj jutarnjoj dozi je jednaka efektu sniženja intraokularnog pritiska u odnosu na nefiksnu kombinaciju travoprosta 0.004% i timolola 0.5% (Travatan+Glaumol) takođe u jednokratnoj dnevnoj dozi, sa najvećom razlikom u prosečnom sniženju IOP od 0.58 mmHg u korist ne fiksne kombinacije travoprost 0.004%+ timolol 0.5%.
3. Lokalno primenjena fiksna kombinacija dorzolamid 2%/timolol 0.5% (Cosopt) u dvokratnoj dnevnoj dozi statistički je signifikantno bolja u efektu sniženja intraokularnog pritiska od nefiksne primene timolola 0.5% i dorzolamida 2% (Glaumol+Trusopt) (razlika sniženja IOP u odnosu na startni -8.07 mmHg za dorzolamid 2%/timolol 0.5% naspram -6.76 mmHg za dorzolamid 2%/timolol 0.5%, $p < 0.034$).

4. Lokalno primenjena fiksna kombinacija travoprost 0.004%/timolol 0.5% u jednokratnoj dnevnoj dozi dovodi do veće efikasnosti u sniženju intraokularnog pritiska u odnosu na fiksnu kombinaciju dorzolamid 2%/timolol 0.5% u dvokratnoj dnevnoj dozi, ali razika nije statistički signifikantna (razlika sniženja IOP u odnosu na startni -8.96 mmHg za travoprost 0.004%/timolol 0.5% naspram -8.07 mmHg za dorzolamid 2%/timolol 0.5%, sa najvećom razlikom od -1.07 mmHg u korist travoprost 0.004%/timolol 0.5% ; p=0.196).
5. Travoprost 0.004%/timolol 0.5% je udružen sa signifikantno većom hiperemijom kao lokalnim neželjenim dejstvom leka u odnosu na dorzolamid 2%/timolol 0.5%, dok je osećaj suvog oka i poremećaj ukusa bio izraženiji u grupi na dorzolamid 2%/timolol 0.5%u.
6. Podnošljivost fiksne kombinacije travoprost 0.004%/timolol 0.5% jednaka je podnošljivosti fiksne kombinacije dorziolamid 2%/timolol 0.5%, ali je podnošljivost obe fiksne kombinacije bolja u odnosu na nefiksnu primenu lekova.

8. LITERATURA

1. Stamper LR, Lieberman FM, Drake VM. Primary open angle glaucoma. In: Becker – Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Mosby Elsevier 2009:239-265.
2. Quingley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996;80:389-393.
3. Martin XD. Normal intraocular pressure in man. Ophthalmologica 1992;205:57-63.
4. Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna R Jr. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. J Ocul Pharmacol Ther 2002;18:489-498.
5. Singh K, Speath G, Zimmerman T, Minckler D. Target pressure- glaucomatologists' holy grail. Ophthalmology 2000;107:629-630.
6. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. J Glaucoma 1997;6:133-8.

7. Leske MC, et al. Incidence of open-angle glaucoma: Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol* 2001;119:89.
8. Tielsh JM, et al. Racial variation in the prevalence of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266:369.
9. King AJ, et al. The blindness and partial sight registration in glaucoma patients. *Eye* 2000;14:613
10. Qureshi IA, et al. The effects of mild, moderate and severe exercise on intraocular pressure in glaucoma patients. *Jpn J Physiol* 1995;45:561.
11. Chandrasekaran S, Rohtchina E, Mitchell P. Effects of caffeine on intraocular pressure. The Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2005;14:504.
12. Miller SJH. Genetics of glaucoma and family studies. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978;98:290.
13. Wolfs RC, et al. Genetic risk of primary open –angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1640.
14. Morissette J, et al. A common gene for juvenile and adult-onset primary open angle glaucomas confind on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1995;56:1431.
15. Stoilove D, et al. Location of locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics* 1996;36:142.
16. Tielsh JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995;102:48-53.
17. Klein BEK, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994;101:1173-1177.
18. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healy PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:712-718.
19. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma: a case-control study. *Ivest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1105-1108.

20. Klein BEK, Klein R, Meuer SM, Goetz LA. Migraine headache and its association with open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3024-3027.
21. Perkins ES, Phelps CD. Open-angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma and refraction. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1464-1467.
22. Quinn GE, Berlin JA, Young TL, Ziylan S, Stone RA. Association of intraocular pressure and myopia in children. *Ophthalmology* 1995;102:180-185.
23. Yablonski ME, Zimmermann TG, Kass MA, Becker B. Prognostic significance of optic disc cupping in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 1980;89:585.
24. Lundberg L, Wetterell K, Linner E. Ocular hypertension: a prospective twenty-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 1987;65:705.
25. Kass M, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713.
26. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-720.
27. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology* 1984;91:564.
28. Alvarado JA, Murphy CG, Polansky JR, et al. Age-related changes in trabecular meshwork cellularity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:714.
29. Rohen JW. Why is intraocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? Anatomical considerations. *Ophthalmology* 1983;90:785.
30. Li Y, Hi Y. Histochemical and electron microscopic studies of trabecular meshwork in primary open angle glaucoma. *Eye Sci* 1985;1:17.
31. Lütjen DE, Shimiza T, Rohrback M. Quantitative analysis of plaque material in the inner and outer wall of Schlemm's canal in normal and glaucomatous eyes. *Exp Eye Res* 1986; 42:443

32. Grierson I, Hwes RC. Age-related depletion of the cell population in the human trabecular meshwork. *Eye* 1987;1:204.
33. Alvarado JA, Murphy CG. Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1769
34. Bill A. Physiology of the outflow mechanism. In: Drance SM, Neufeld AH. *Glaucoma applied pharmacology in medical treatment*. Orlando: Grune & Stratton;1984.
35. Tamm ER, et al. Nerve endings with structural characteristics of mechanoreceptor in the human scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1157.
36. Quigley H, Addicks E. Regional differences in the structure of lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99:137-143.
37. Glovinsky Y, Quigley H, Dunkelburger G. Retinal ganglion cell loss in size dependent experimental glaucoma. *Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:484-491.
38. Quigley HA. Ganglion cell death in glaucoma: pathology recapitulates ontogeny. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23:85-91.
39. Broadway D, Drance S. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998;82:862-870.
40. Dreyer EB. A proposed role for excitotoxicity in glaucoma. *J Glaucoma* 1998;7:62-67.
41. Tanihara H, Hanagai M, Sawaguchi S, et al. Upregulation of glial fibrillary acidic protein in the retina of primate eyes with experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:752-756.
42. Wax M. Clinical and ocular histopathological findings in a patient with normal-pressure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116:993-1001.
43. Koeberle PD, Ball AK. Nitric oxide synthetase inhibition delays axonal degeneration and promotes the surviaval of axotomized retinal ganglion cells. *Exp Neurol* 1999;158:366-381.
44. Siesjo BK. Calcium-mediate processes in neuronal degeneration. *Ann N Y Acad Sci* 1994;747:140-161.
45. Liu S, Araujo SV, Spaeth GL, Katz LJ, Smith M. Lack of effect of calcium channel blockers on open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996;5:187-190.

46. Terminology and guidelines for glaucoma. Treatment principles and options. European Glaucoma Society. Dogma. Savona, Italy. 3rd edition; 2008:117.
47. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1998;126(4):487-97.
48. The AGIS Investigators. The Advance Glaucoma Intervention Study (AGIS):12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002;134(4):499-512.
49. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmol* 2002;120(10):1268-1279.
50. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2007;52:S144-54.Review.
51. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
52. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incidence open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002;120:954-9.
53. Stamper LR, Lieberman FM, Drake VM. Medical treatment of glaucoma: general principles. In: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Mosby Elsevier; 2009:345-358.
54. Shell JW. Pharmacokinetics of topical glaucoma medications. In: Drance SM, Neufeld AH. Glaucoma applied pharmacology in medical treatment. Orlando: Grune & Stratton;1984.
55. Musini A, Fabbri B, Bergamaschi M, Mandelli V, Shanks RG. Comparison of the effect of propranolol, lignocaine and other drugs on normal and raised intraocular pressure in man. *Am J Ophthalmol* 1971;72:773.

56. Caprioli J. The ciliary epithelia and aqueous humor. In: Moses RA, Hart WH Jr, eds. Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application. St Louis. Mosby; 1987.
57. Watanabe K, Chiou GCY. Mechanism of action of timolol to lower intraocular pressure in rabbits. *Ophthalmic Res* 1983;16:160.
58. Epstein DL. Medications used in chronic glaucoma therapy- adrenergic agents: blocker and agonist. In: Epstein DL, Schuman J, Allingham R, eds. Chandler and Grant's Glaucoma. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
59. Harris A, Arend O, Chung HS et al. A comparative study of betaxolol and dorzolamide on ocular circulation in normal tension glaucoma patients. *Ophthalmology* 2000;107(3):430-434.
60. Feghali JG, Kaufman PL. Decreased intraocular pressure in the hypertensive human eye with betaxolol, β 1-adrenergic antagonist. *Am J Ophthalmol* 1985;100:777.
61. Zimmermann TJ, Kass MA, Yablonski ME, Becker B. Timolol maleate: efficacy and safety. *Arch Ophthalmol* 1979;97:656.
62. Rafuse P. Adrenergic Antagonist. In: Morrison JC, Pollack IP. Glaucoma Science and Practice. New York, Stuttgart: Thieme; 2003:376.
63. Nies AS, Evans GH, Shand SH, Bloom AF. Respiratory difficulties with betaxolol. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:274.
64. Van Buskirk EM, Frauenfelder FT. Ocular β -blockers and systemic effects. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:623.
65. McMahon CD, Shaffer RN, Hoskins HD Jr, Hetherington J Jr. Adverse effects experienced by patients taking timolol. *Am J Ophthalmol* 1979;88:736.
66. Berry DP, Van Buskirk EM, Shields MB. Betaxolol and timolol: a comparison of efficacy and side effects. *Arch Ophthalmol* 1984;102:42.
67. Colenam AL, Diehl DL, Jampel HD, Bachorik PS, Quingley HA. Topical timolol decreases plasma high-density lipoproteins cholesterol level. *Arch Ophthalmol* 1994;180:1260.
68. Boger WP. Et al. Long term experience with timolol ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1978;85:259.

69. Daily RA, Brubaker RF, Bourne WM. The effects of timolol maleate and acetazolamide on rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am J Ophthalmol* 1982;93:232.
70. Backer B. Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor. Diamox. *Am J Ophthalmol* 1954;37:13.
71. Lutjen-Drecoll E, Lonnerholm G. Carbonic anhydrase distribution in the rabbit eye light and electron microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:782.
72. Wistrand PJ, Schenholm M, Lonnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:419.
73. McCannel CA, Heinrich SR, Brubaker RF. Acetazolamide but not timolol lowers aqueous humor flow in sleeping humans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;30:518.
74. Morrison JC, Freddo TF, Toris CB. Anatomy and physiology of aqueous humor formation. In: Morrison JC, Pollack IP. *Glaucoma Science and Practice*. New York, Stuttgart: Thieme; 2003:24-33.
75. Gross LR, Oram O. Update on carbonic anhydrase inhibitors. *Ophthalmol Clin North Am* 1997;10:327.
76. Materns-Lobenhoffer J, Banditt P. Clinical pharmacokinetics of dorzolamide. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:197.
77. Maren TH et al. Ocular absorption, blood levels and excretion of dorzolamide, a topically active carbonic anhydrase inhibitor. *J Ocular Pharmacol Ther* 1997;13:23.
78. Lippa EA, et al. Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1992;110:495.
79. Strahlman ER, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol and betaxolol: International Dorzolamide Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1009.
80. Strahlman ER, Vogel R, Tipping R, Clineschmidt CM. The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure: the Dorzolamide Additivity Study Group. *Ophthalmology* 1996;103:1283.

81. Stewart WC, Stewart JA, Leech JN. Acute and chronic ocular symptoms of dorzolamide 2% compared with placebo. *J Glaucoma* 2003;12:151.
82. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994;46:205-229.
83. Bito LZ. Prostaglandins: old concept and new perspectives. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1036-1039.
84. Ocklind A, Lake S, Wentzel P, et al. Localization of the prostaglandins F2 α receptor messenger RNA and protein in cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:716-726.
85. Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, et al. Prostaglandins action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol* 1997;41:S53-59.
86. Griffin BW, Magniono PE, Pang IH, Sharif NA: Pharmacological characterization of an FP prostaglandin receptor on rat vascular smooth muscle cells (A7R5) coupled to phosphoinositide turnover and intracellular calcium mobilization. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286(1):411-418.
87. Winerb RN, Toris CB, Gabelt BA, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol* 2002;47:Suppl 1:53-64.
88. Lawlor D, Toris CB, Camras CB. Prostaglandin Analogs. In : Morrison JC, Pollack IP. *Glaucoma Science and Practice*. New York, Stuttgart. Thieme; 2003:391.
89. Sharif NA, Williams GW, Kelly CR. Bimatoprost and its free acid are prostaglandin FP receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 2001;432:211.
90. Selen G, Stjernschantz J, Resul B. Prostaglandin- induced iridial pigmentation in primates. *Surv Ophthalmol* 1997;41:S125-128.
91. Hong S, et al. Effects of topical antiglaucoma medication on conjunctival impression cytology specimen. *Am J Ophthalmol* 2006;142:185.
92. Kozobolis VP, et al. Corneal sensitivity changes following the instillation of latanoprost, bimatoprost and travoprost eyedrops. *Am J Ophthalmol* 2005;139:742.

93. Wand M, Gaudio AR. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 2002;133:403-405.
94. Mashima HK, Masuada K, Kitazawa Y, et al. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a 12-week study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:929-932.
95. Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A. Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a retrospective observational two-year chartreview of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. *J Glaucoma* 1998;7:95-104.
96. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medication or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-1953.
97. Weinreb RN. Compliance with medical treatments of glaucoma. *J Glaucoma* 1992;1:134-6.
98. Goto Y, Ibaraki N, Miyake K. Human lens epithelial cell damage and stimulation of their secretion of chemical mediators by benzalkonium chloride rather than latanoprost and timolol. *Arch Ophthalmol* 2003;121:835-839.
99. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 2005;112:863-8.
100. Katz JK, Modern Alchemy. Fixed combinations of Glaucoma Drugs. *Am J Ophthalmol*, 2005;125-126.
101. Othoff CMG, Schouten JSAG, van den Borne BW, et al. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2005;112:953-61.
102. Fechner RD, Realini T. Fixed combination of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:132-135.
103. Zimmermann TJ, Kaufman HE. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;95:601-604.

104. Goldberg I, Cuhna-Vaz J, Jakobsen JE, Nordmann JF, Trost E, Sullivan KE and international Travoprost Study Group. Comparison of topical travoprost drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10:414-422.
105. Netland, et al. Travoprost compared with Latanoprost and Timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;4:472-484.
106. Fellman RL, Sullivan KE, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner DF, Weiner AL, Davis AA, the Travoprost Study Group. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2002;109:998-1008.
107. Hommer A. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:43-62.
108. Diestelhorst M, Larsson LI. A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2004;88:53-62.
109. Hughes BA, Bacharach J, Craven ER, Kaback MB, Mallick S, Landry TA, Bergamini MV. A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2005;14:392-9.
110. Schuman JS, Katz GJ, Lewis RA, Mallick S, Wells DT, Sullivan EK, Landry TA, Bergamini MVW, Robertson. Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2005;140:242-50.
111. Barnebey HS, Orengo-Nania S, Flowers BF, Samples J, Mallick S, Landry TA, Bergamini MVW. The safety and efficacy of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol* 2005.;140:1-7.

112. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA, the Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized Trial Comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1998;105:1945-1951.
113. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, et al. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. *Ophthalmology* 1998;105:1952-1959.
114. Choudhri S, Wand M, Shields MB. A comparison of dorzolamide-timolol combination versus the concomitant drugs. *Am J Ophthalmol* 2000;130:832-3.
115. Hutzelmann J, Owens S, Shedden A, et al. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1249-53.
116. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP, Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study Group. Efficacy and safety of the fixed combination latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2004;111:276-282.
117. Day DG, Schacknow, Wand M, Sharpe ED, Stewart JA, Leech J, Stewart WC. Timolol 0.5%/dorzolamide 2% fixed combination vs timolol maleate 0.5% and unoprostone 0.15% given twice daily to patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2003;135:138-143.
118. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. The Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
119. Feldman RM, Stewart RH, Stewart WC, Jia G, Smugar SS, Galet VA. 24-hour control of intraocular pressure with 2% dorzolamide/0.5% timolol fixed combination ophthalmic solution in open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2403-2412.
120. Bacharach J, Delgado MF, Iwach AG. Comparison of the efficacy of fixed combination timolol/dorzolamide versus concomitant administration of timolol and dorzolamide. *Ocul Pharmacol Ther* 2003;19:93-6.

121. Schuman JS. Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol* 1996;41:S27.
122. Cameas CB, USA Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1916.
123. Przydryga JT, Egloff C and Swiss Start Study Group. Intraocular pressure lowering efficacy of travoprost. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:416-22.
124. Bitó LZ. Glaucoma: a physiologic perspective with Darwinian overtones. *J Glaucoma* 1992; 1:193-205.
125. Alm A, Stjernschantz J, the Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side-effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning: a comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995;102:1743-1752.
126. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF. Additive ocular hypotensive effect of latanoprost and acetazolamide: a short-term study in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1997;104:1503-1507.
127. Crawford KS, Kaufman PL. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F_{2α}- induced ocular hypotension in monkeys: evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandins F_{2α}. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1112-1116.
128. Fristrom B, Nillson SEG. Interaction of PhXA41, a new prostaglandin analoge with pilocarpine: a study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1997;41:S125-128.
129. Patel SC, Speath GL. Compliance in patients prescribed eye drops for glaucoma. *Ophthalmic Sur* 1995;26:233-236.
130. Arsani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:132-142.
131. Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Viania MA. Association between intraocular peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology* 1991;98:64-69.
132. Robertson S, Silver LH. Dose response evaluation of ophthalmic solution (Travatan) a new topical ocular prostaglandin in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. 12th Congr Eur Soc Ophthalmol, Stockholm 1999. Abstract FP153.

133. Whitson JT. Travatan- a new prostaglandin analogue for the treatment of glaucoma. *Pharmacoether* 2002;3(7).
134. Watson P, Stjernschanz J. A six-month, randomized, double masked study comparing latanoprost to timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1996;102:1743-52.
135. Moroi SE, Gottfredsdottir MS, Steingardt MT et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1999;106:1024-9.
136. Callanan D, Fellman RL, Savage JA. Latanoprost-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1998;126:134-5.

образац 5a**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Медицински Факултет****KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska teza
Ime i prezime autora: AU	Nikola Babić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Desanka Grković Prof. dr Predrag Jovanović
Naslov rada: NR	Fiksne kombinacije u terapiji glaukoma otvorenog ugla i očne hipertenzije
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2010
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad Hajduk Veljkova 1

Fizički opis rada: FO	broj poglavlja: 8 broj stranica: 81 broj slika i grafikona: 10 broj tabela :7 broj citat literature:136
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Oftalmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Glaukom otvorenog ugla; Očna hipertenzija; Fiksne kombinacije
UDK	617.7-007.681:616.12-008.331.1]-08
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta UV Novi Sad Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	
<p>Izvod: IZ</p> <p>Cilj rada bio je da se utvrdi efikasnost sniženja intraokularnog pritiska (IOP) i podnošljivost fiksne kombinacije travoprost 0.004%/timolol 0.5% u jednokratnoj dnevnoj dozi i nefiksne kombinacije travoprosta 0.004% +i timolola 0.5% kao i fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0.5% u dvokratnoj dnevnoj dozi naspram nefiksne kombinacije dorzolamida 2% + timolola 0.5% u dvokratnoj dozi kod pacijenta sa primarnim glaukomom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom.</p> <p>U prospektivnu tromesečnu kliničku studiju uključeno je 120 pacijenta sa primarnim glaukomom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom podeljenih u četiri grupe po 30 pacijenata.Prva grupa dobijala je fiksnu kombinaciju travoprost /timolol u jednokratnoj dnevnoj dozi. Druga grupa dobijala je travoprost + timolol jednokratno (uveče i ujutro). Treća grupa dobijala je fiksnu kombinaciju dorzolamid /timolol u dvokratnoj dnevnoj dozi i četvrta grupa primala je dorzolamid + timolol % takođe u dvokratnoj dnevnoj dozi.</p> <p>Fiksna kombinacija travoprost/timolol značajno snižava IOP u odnosu na startne vrednosti IOP (-8.96 mmHg) i jednaka je efektu sniženja IOP u odnosu na nefiksnu kombinaciju travoprosta + timolola (-9.37 mmHg) (p=0.622) sa najvećom razlikom u prosečnom sniženju IOP od 0.58 mmHg u korist ne fiksne kombinacije travoprost + timolol. Fiksna kombinacija dorzolamid /timolol dovodi do statistički signifikantno većeg efekta u snižavanju IOP u odnosu na nefiksnu kombinaciju dorzolamid + timolol sa razlikom sniženja IOP u odnosu na startni od -8.07 mmHg naspram -6.76 mmHg (p=0.034). Fiksa kombinacija travoprost /timolol je udružena sa značajno većom hiperemijom u odnosu na fiksnu kombinaciju dorzolamid/timolol, dok je osećaj suvog oka i poremećaj ukusa bio izraženiji u grupi na fisnoj kombinaciji dorzolamid /timolol.</p> <p>Podnošljivost fiksne kombinacije travoprost /timolol jednaka je podnošljivosti fiksne kombinacije dorzolamid /timolol, ali je podnošljivost obe fiksne kombinacije bolja u odnosu na nefiksnu primenu lekova.</p>	

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. thesis
Author: AU	Nikola Babić
Mentor: MN	Ass. Prof. Desanka Grković, M.D. Ph.D., Prof. Predrag Jovanović, M. D. Ph.D.
Title: TI	Fixed combination in treatment of open angle- glaucoma and ocular hypertension
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srb.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2010
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad

Physical description: PD	Number of chapters: 8 Number of pages: 81 Number of graphs: 10 Number of tables:7 Number of citations:136
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Ophthalmology
Subject, Key words SKW	Glaucoma, Open-angle; Ocular hypertension; fixed combination
UC	617.7-007.681:616.12-008.331.1]-08
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia
Note: N	
<p>Abstract: AB</p> <p>The aim of this study was to evaluate the safety and intraocular pressure lowering efficacy of a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% once daily in the morning with a concomitant regimen of travoprost 0.004% plus timolol 0.5% once daily in the morning and fixed combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% twice daily with those of concomitant regimen of dorzolamide 2% plus timolol 0.5% twice daily in patient with open-angle glaucoma and ocular hypertension.</p> <p>This was prospective, randomized, clinical study of 120 patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. The patients were randomized into 4 group to receive travoprost 0.004%/timolol 0.5% once in the morning, dorzolamide 2%/timolol 0.5% twice daily, concomitant administration of travoprost 0.004% + timolol 0.5% once daily and dorzolamide 2% + timolol 0.5% twice daily.</p> <p>Fixed combination travoprost 0.004/timolol 0.5% significantly reduced IOP at all time points at all follow-up visits from baseline (-8.96 mmHg) and was equal in IOP lowering efficacy compared to concomitant administration of travoprost 0.004% + timolol 0.5% (-9.37 mmHg) (p=0.622) . The mean intraocular pressure reduction from baseline was significantly greater for dorzolamide 2%/timolol 0.5% fixed combination (-8.07 mmHg) than for the concomitant dorzolamid 2% plus timolol 0.5% treatment (-6.76 mmHg) (p=0.0034). The most frequent treatment-related adverse events was conjunctival hyperemia in travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed group and dry eye sensation and taste disturbance in the dorzolamide 2%/timolol 0.5% fixed group.</p> <p>Both fixed combination were well tolerated and safe, but tolerance was better in patients receiving fixed combination than those receiving concomitant regimen.</p>	

Accepted on Scientific Board on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member: