

©Borgis

\*Magdalena Górka, Barbara Terelak-Borys, Marta Pietruszyńska, Iwona Grabska-Liberek

## Farmakoterapia jaskry na przełomie XX i XXI wieku – osiągnięcia i nowe możliwości

### Pharmacotherapy of glaucoma at the end of the 20th and in the beginning of the 21st century – achievements and perspectives

Klinika Okulistyki, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Iwona Grabska-Liberek

#### Słowa kluczowe

jaskra, ciśnienie wewnątrzgałkowe,  
neuroprotekcja, leki obniżające ciśnienie  
wewnątrzgałkowe

#### Keywords

glaucoma, intraocular pressure,  
neuroprotection, intraocular  
pressure-lowering medications

#### Konflikt interesów

##### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres/address:

\*Magdalena Górka  
Klinika Okulistyki CMKP  
SPSK im. prof. W. Orłowskiego  
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa  
tel./fax +48 (22) 584-11-85  
kl.okulistyki@szpital-orlowskiego.pl

#### Streszczenie

Jaskra to grupa chorób charakteryzująca się postępującym zanikiem nerwu wzrokowego, prowadzącym do ubytków w polu widzenia. Obecnie jaskra jest wiodącą przyczyną nieodwracalnej ślepoty na świecie. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry jest podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Obecnie dostępna jest szeroka gama kropli obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe. Trwają również prace nad nowymi obiecującymi lekami przeciwjaskrowymi. Jednakże utrata komórek zwojowych siatkówki i zanik jaskrowy nerwu wzrokowego może pojawić się również w przypadku prawidłowych wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w rozumieniu patogenezy jaskry oraz mechanizmów inicjujących zaprogramowaną śmierć komórek zwojowych siatkówki. W związku z tym doszło do rozwoju terapii o działaniu neuroprotektynym, jednak większość z nich oparta jest głównie na danych przedklinicznych.

#### Summary

Glaucoma is a group of diseases, which is characterized by progressive optic nerve atrophy leading to visual field loss. Nowadays glaucoma is a leading cause of irreversible blindness worldwide. Elevated intraocular pressure (IOP) is a main risk factor for the development of glaucoma. Nowadays, a wide array of topical IOP – lowering drugs is available. There are also other promising new medications for glaucoma under development. However, both retinal ganglion cells loss and glaucomatous optic nerve atrophy can independently occur with intraocular pressure at normal levels. In recent years, there has been substantial progress in understanding both pathogenesis of glaucoma and mechanisms in initiating programmed death of retinal ganglion cells. For this reason, there has been the development of neuroprotective therapies for glaucoma, however most of them is mostly based on preclinical data.

#### WSTĘP

Jaskra to grupa chorób charakteryzująca się postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, manifestującym się w postaci typowych ubytków w polu widzenia i zmian w obrębie tarczy nerwu wzrokowego. Dzieje się tak na skutek utraty komórek zwojowych siatkówki w przebiegu ich apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki).

Obecnie jaskra jest drugą przyczyną ślepoty na świecie, a Światowa Organizacja Zdrowia umieściła ją na liście chorób cywilizacyjnych (1). Liczbę osób na świecie cierpiących z powodu obustronnej ślepo-

ty w przebiegu jaskry oszacowano na 11,1 miliona w 2020 roku (2). Sytuacja ta wymaga więc ciągłego udoskonalania i poszukiwania nowych rozwiązań w farmakoterapii jaskry, która jest zwykle pierwszą metodą leczenia tej choroby.

Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Zatem wszystkie dotychczas znane leki przeciwjaskrowe mają za zadanie przede wszystkim skutecznie obniżyć ciśnienie wewnątrzgałkowe, wywołując przy tym jak najmniej skutków ubocznych (3). Nie należy jednak zapominać, że jaskrowy zanik nerwu wzrokowego może

wystąpić również w oczach z prawidłowym ciśnieniem śródgałkowym (4). Niekiedy również znacząca redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego nie wystarcza, aby zahamować progresję zmian w polu widzenia (4) lub odwrotnie – nadciśnienie oczne nie zawsze prowadzi do jaskry (5). Fakt ten świadczy o tym, że jaskra nie jest powodowana tylko i wyłącznie uszkodzającym aksony nerwu II działaniem ciśnienia śródgałkowego, ale wynika również z przewlekłego niedokrwienia tych włókien, wtórnego do choroby naczyń bądź ich czynnego skurczu (5), oraz mechanizmów, takich jak: ekscytotoksyczność glutaminianu, wewnątrzkomórkowa toksyczność jonów wapnia, stres oksydacyjny, aktywacja procesów autoimmunologicznych czy niedobór neurotroficznym czynników wzrostu, które prowadzą do apoptozy komórek zwojowych siatkówki i zaniku włókien nerwowych (6). Zatem farmakoterapia jaskry powinna skutecznie obniżyć ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz wykazywać działanie neuroprotektoryjne wobec komórek zwojowych siatkówki.

Na przełomie XX i XXI wieku nastąpił znaczący postęp w farmakoterapii jaskry. Zsyntetyzowano nowe pochodne wśród dotąd znanych leków oraz wprowadzono do użycia zupełnie nową grupę o innym niż dotychczas znany mechanizmie działania (analogi prostaglandyn), jak również rozpoczęto prace nad stworzeniem leków przeciwjaskrowych spełniających swą funkcję nie poprzez obniżanie ciśnienia śródgałkowego, ale poprzez przeciwdziałanie apoptozie komórek zwojowych siatkówki, czyli wykazujących działanie neuroprotektoryjne (3, 5).

## OMÓWIENIE

Wprowadzenie na rynek w 1996 roku analogów prostaglandyn, wśród których pierwszym był latanoprost, zrewolucjonizowało farmakoterapię jaskry. Prostaglandyny, obecnie leki pierwszego wyboru w leczeniu jaskry (7), bardzo szybko zajęły dotychczasowe miejsce beta-blokerów. Zwiększają one odpływ cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową, czyli tzw. drogą alternatywną (3, 7, 8). Odpływ ten odbywa się poprzez ciało rzęskowe do przestrzeni nadnaczyniówkowej, a następnie przez twardówkę na zewnątrz gałki ocznej (9). W warunkach fizjologicznych drogą niekonwencjonalną odpływa ok. 10% cieczy wodnistej. Pochodne prostaglandyn zwiększają ten odpływ nawet do 50% (8). Pobudzają receptory prostaglandynowe w ciele rzęskowym, co prowadzi do aktywacji metaloproteinaz, które powodują przebudowę substancji międzykomórkowej, poszerzając w ten sposób przestrzenie między włóknami mięśnia rzęskowego, wzmagając odpływ cieczy wodnistej tą drogą (3, 5, 7, 8). Istnieją doniesienia, że prostaglandyny zwiększają również odpływ cieczy wodnistej drogą konwencjonalną (10) – dotyczy to bimatoprostu (8).

Latanoprost był pierwszą dostępną w leczeniu jaskry pochodną prostaglandyny. Następnie pojawiły się: travoprost, bimatoprost (prostamid) i na końcu tafluprost – pierwszy analog prostaglandyny bez kon-

serwantów (7). Najsilniejszym działaniem hipotensyjnym w zakresie ciśnienia wewnątrzgałkowego charakteryzują się: latanoprost, bimatoprost i travoprost (7) – jednak spośród tych trzech preparatów najsilniejszy wydaje się bimatoprost (11, 12). Kwestia ta pozostaje nadal kontrowersyjna, gdyż istnieją doniesienia o bardzo niewielkiej statystycznej różnicy w sile działania hipotensyjnego latanoprostu i bimatoprostu (13). W przypadku tafluprostu udowodniono jego mniejszą efektywność w porównaniu do preparatów latanoprostu – analogicznie do tafluprostu, pozbawionych konserwantów (7, 12).

Prostaglandyny to grupa leków przeciwjaskrowych o najsilniejszym efekcie hipotensyjnym (7, 13, 14) – redukują ciśnienie wewnątrzgałkowe o 25-35% w stosunku do wartości początkowej (3, 10, 15). W zakresie siły działania hipotensyjnego wyprzedzają one beta-blokery (10, 12, 15), dodatkowo – w przeciwieństwie do innych leków przeciwjaskrowych – nie wywierają działania ogólnoustrojowego (3, 7, 10). Nie ograniczają produkcji cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe, co ma istotne znaczenie ze względu na jej odżywczą funkcję dla struktur beznacyniowych oka w przednim jego odcinku. Prostaglandyny są dobrze tolerowane miejscowo. Rzadko podczas ich stosowania występują działania niepożądane. Do najczęściej opisywanych objawów ubocznych należą: przekrwienie spojówek, podrażnienie czy zaburzenia powierzchni oka oraz zmiana zabarwienia tęczówki, hiperpigmentacja skóry wokół oczu, hipertrychoza rzęs (3, 7, 8, 10). Do rzadkich działań niepożądanych należą: zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej, torbielowaty obrzęk płamki głównie u osób predysponowanych, z afakią czy pseudofakią oraz możliwość reaktywacji opryszczkowego zapalenia rogówki (3, 9). Prostaglandyny stosowane w monoterapii raz dziennie zapewniają zalecane przez EGS obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego o 30% w stosunku do wartości wyjściowej. Mogą zastąpić terapię dwoma lekami z innych grup, z czego jedną składową jest beta-bloker (13, 16, 17). Ponadto wykazano, że preparat łączony latanoprost-timolol stosowany w monoterapii raz dziennie jest bardziej efektywny aniżeli obydwa te preparaty osobno (13, 18). Fakt ten wyjaśniają dwa różne mechanizmy działania poszczególnych leków (18). Kolejną istotną zaletą prostaglandyn jest działanie neuroprotektoryjne prawdopodobnie poprzez ich wazodylatacyjne właściwości, co prowadzi do wzrostu perfuzji w naczyniach siatkówki, a tym samym lepszemu ukrwieniu i ochronie komórek zwojowych (3, 10, 13). W dodatku u zwierząt potwierdzono antyapoptotyczne działanie latanoprostu na komórki zwojowe siatkówki w warunkach hipoksji i ekspozycji na działanie glutaminianu (3, 10). Niestety działanie to nie zostało jeszcze potwierdzone u ludzi (3, 10).

Wysoka siła działania hipotensyjnego oraz praktyczny brak ogólnoustrojowych efektów ubocznych ugruntowały pierwszoplanową rolę analogów prostaglandyn w farmakoterapii jaskrowej w XXI wieku.

W ciągu ostatnich 20 lat w grupie leków przeciwjaskrowych obok prostaglandyn znalazła się brimonidyna – alfa2-adrenomimetyk, która charakteryzuje się wyższą selektywnością wobec receptorów alfa2-adrenergicznych niż jej poprzedniczki – klonidyna i apraklonidyna (8, 19). Powoduje to większą redukcję ciśnienia śródgałkowego i mniejszą ilość skutków ubocznych związanych z pobudzeniem receptorów alfa1-adrenergicznych (8, 19). Brimonidyna obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe w drodze dwóch mechanizmów – początkowo zmniejsza wydzielanie cieczy wodnistej, a przy przewlekłym stosowaniu również wzmacnia odpływ cieczy wodnistej drogą niekonwencjonalną (8, 19). Wywiera jednak słabszy efekt hipotensyjny niż beta-blokery (8, 15), ale w przeciwieństwie do nich może być stosowana u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (8). Jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym (19). Najczęstszym miejscowym efektem ubocznym jest przekrwienie oraz alergiczne zapalenie spojówek. Do ogólnych efektów ubocznych należą zaś: suchość w jamie ustnej, zmęczenie i senność (3, 8, 19). Brimonidyna wykazuje działanie neuroprotekcyjne niezależne od redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego. Mechanizmy odpowiadające za antyapoptotyczny efekt brimonidyny nie są do końca jasne. W badaniach *in vitro* i *in vivo* potwierdzono, że brimonidyna pobudzając receptory alfa2-adrenergiczne, prowadzi do hamowania ekscytotoksyczności glutamianu oraz zwiększania produkcji neurotrofin, co przerywa kaskadę prowadzącą do apoptozy komórek zwojowych siatkówki (3, 4, 6, 10). Kolejnym dowodem na neuroprotekcyjne działanie brimonidyny jest fakt, iż pacjenci z jaskrą normalnego ciśnienia prezentowali mniejszy postęp zmian w polu widzenia niż pacjenci leczeni przez ten sam okres czasu beta-blokerem – timololem przy porównywalnych wartościach ciśnienia wewnątrzgałkowego (20).

W ciągu ostatnich 20 lat pojawiły się na rynku nowe preparaty blokerów anhidrazy węglanowej do stosowania miejscowego w postaci kropli do oczu – dorzolamid i brinzolamid. Wywierają one mniejszy efekt hipotensyjny aniżeli preparaty stosowane ogólnie (doustnie i dożylnie), za to są praktycznie pozbawione ogólnoustrojowych działań ubocznych (8, 15). Uważa się, że blokery anhidrazy węglanowej mogą wykazywać działanie neuroprotekcyjne poprzez wzrost perfuzji w naczyniach tarczy nerwu wzrokowego i siatkówki. Dzieje się tak, gdyż blokada anhidrazy węglanowej prowadzi do obniżenia pH, co z kolei indukuje rozszerzenie naczyń krwionośnych (10). Nie jest jednak potwierdzone, czy ten efekt wazodylatacyjny, wynikający z mechanizmu autoregulacji metabolicznej, wywiera istotne działanie neuroprotekcyjne, ponieważ jego źródłem jest niekorzystna dla tkanek kwasica (10).

W niektórych przypadkach osiągnięcie docelowego ciśnienia wewnątrzgałkowego, czyli takiego, powyżej którego dochodzi do postępu zmian jaskrowych, wymaga zastosowania więcej niż jednego leku przeciwjaskrowego. Fakt ten spowodował, że w terapii jaskry

zaczęły pojawiać się preparaty łączone. Obecnie dostępne preparaty stanowią kombinację beta-blokera z blokerem anhidrazy węglanowej, analogiem prostaglandyny czy selektywnym alfa2-agonistą. W ostatnim czasie pojawił się kolejny preparat stanowiący kombinację leków, które nigdy wcześniej nie znalazły się w tym samym preparacie – połączenie blokera anhidrazy węglanowej (brinzolamidu) i selektywnego alfa2-agonisty (brimonidyny). Stosowanie preparatów złożonych zmniejsza przede wszystkim konieczność częstego stosowania kropli przeciwjaskrowych, co redukuje uciążliwość leczenia, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz ogranicza ilość konserwantów dostających się do oka.

Wśród nowych metod, które mogą zrewolucjonizować hipotensyjną farmakoterapię jaskry, znajduje się ENV 515 – implant prostaglandyny – travoprostu, umieszczany w komorze ciała szklistego za pomocą iniekcji. Powolne uwalnianie substancji czynnej dzięki lokalizacji we wnętrzu gałki ocznej spowodowały skuteczną redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego przez nawet 6 miesięcy we wczesnych próbach klinicznych. Uniezależnienie pacjenta od konieczności codziennych aplikacji kropli może istotnie poprawić skuteczność leczenia jaskry.

Na horyzoncie pojawiają się również nowe obiecujące leki, takie jak: ripasudil – inhibitor Rho kinazy (ROCK inhibitor) i netarsudil – ROCK inhibitor w połączeniu z blokerem transportu noradrenaliny, które zwiększają odpływ cieczy wodnistej drogą konwencjonalną poprzez relaksację beleczkowania. Netarsudil dodatkowo hamuje produkcję cieczy wodnistej wskutek hamowania działania noradrenaliny, a także redukuje ciśnienie w żyłach nadtwardówki. W Japonii ripasudil jest już zarejestrowany w leczeniu jaskry. W III fazie badań klinicznych jest również lek złożony, zawierający netarsudil i latanoprost, który obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez wzrost odpływu cieczy wodnistej zarówno drogą konwencjonalną, jak i niekonwencjonalną. Badaniom poddano również adenozyne, która obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej poprzez kąć przesączenia oraz wzrost przepływu w gałce ocznej. Problemem jest fakt, iż adenozyne podlega zjawisku tachyfilaksji i z czasem traci swoją skuteczność (3).

W ostatnich latach nastąpił duży postęp w zrozumieniu patogenezы jaskry i roli mechanizmów neuroprotekcyjnych w jej farmakoterapii. Zwrócono uwagę na fakt, że pomimo wyeliminowania głównego czynnika ryzyka, jakim jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, proces uszkodzenia nerwu wzrokowego może nadal postępować. Zauważono, że neuropatia jaskrowa może wystąpić zarówno w przebiegu wysokiego, prawidłowego, jak i niskiego ciśnienia śródgałkowego. Poza bezpośrednim działaniem uszkodzającym włókna nerwu wzrokowego, wywołanym podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, przyczyną jaskry zaczęto upatrywać również w przewlekłym niedokrwieniu nerwu wzrokowego, stresie oksydacyjnym, niedoborze

neurotroficznych czynników wzrostu, aktywacji procesów autoimmunologicznych, ekscytotoksyczności glutaminianu, wewnątrzkomórkowej toksyczności jonów wapnia (3, 4, 6, 10). Bezpośredni wpływ zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego czy też niedokrwienie komórek zwojowych siatkówki prowadzą do ich apoptozy. Komórki te, obumierając, wydzielają liczne neurotoksyczne substancje, które z kolei „atakują” sąsiednie komórki. W ten sposób dochodzi do niekontrolowanego rozszerzania się autodestrukcji, pomimo że często pierwotny czynnik szkodliwy został już usunięty (6). Do leków zwiększających perfuzję w naczyniach siatkówki i tym samym działających ochronnie na nerw wzrokowy należą wspomniane już wcześniej prostaglandyny, ogólne i miejscowe blokery anhidrazy węglanowej oraz beta-blokery, np. betaksolol (10).

Wspomniane wcześniej zjawisko ekscytotoksyczności ma związek z glutaminianem – fizjologicznym neuroprzekaźnikiem występującym w siatkówce. Jego podwyższone stężenie wykryto w oczach u pacjentów z jaskrą (4). Nadmierne, niefizjologiczne uwalnianie glutaminianu z obumarłych komórek prowadzi do zwiększonej stymulacji receptora NMDA na sąsiednich komórkach. Prowadzi to do wzrostu stężenia jonów wapnia w ich wnętrzu oraz zaburzenia ich wewnątrzkomórkowej homeostazy i w ostateczności apoptozy (3, 4, 6). Wykazano, że beta-blokery antagonizują działanie pobudzające receptory NMDA poprzez regulację kanałów wapniowych (10). Również wspomniana wcześniej brimonidyna wykazuje właściwości antagonizujące działanie glutaminianu (6). Poza lekami przeciwjaskrowymi najbardziej znanymi antagonistami receptorów NMDA są memantyna i blokery kanałów wapniowych. Memantyna jest lekiem powszechnie stosowanym w chorobie Alzheimera. Istnieje kilka dowodów o jej efektywności przedklinicznej, ale nie potwierdzono ostatecznie jej skuteczności w jaskrze (3, 4, 6). Neuroprotektoryjne działanie przyjmowanego doustnie blokera wapniowego zostało potwierdzone u pacjentów z jaskrą normalnego ciśnienia w 3-letniej próbie klinicznej (4).

Neurotrofiny to substancje, które odgrywają ważną rolę w przetrwaniu, różnicowaniu, wzroście i regeneracji komórek zwojowych siatkówki (3, 4, 6). Potwierdzono, iż brimonidyna zwiększa wydzielanie neurotrofin. Pojawiają się jednak wątpliwości, czy tak mała ilość leku podawana do worka spojówkowego jest w stanie osiągnąć wystarczające stężenie, aby oddziaływać na komórki zwojowe siatkówki (4). Próby suplementacji neurotrofin u zwierząt wykazały jedynie tymczasowy efekt. Trwają prace z wykorzystaniem terapii genowej czy komórek macierzystych w celu zsyntetyzowania neurotrofiny w takiej formie, aby mogła ona być na stałe stosowana w farmakoterapii jaskry (3, 4).

Przez ostatnie dwie dekady udowodniono, że stres oksydacyjny odgrywa rolę w patogenezie jaskry (4). Trwają obecnie prace nad zastosowaniem w jaskrze tzw. „wymiataczy” wolnych rodników. Wśród preparatów poddanych analizom znajduje się aminoguanidyna czy melatonina. Od wielu lat zainteresowanie w zakresie tego typu terapii w jaskrze budzi *Ginkgo biloba* – stosowany w chińskiej i japońskiej medycynie od wieków. Stanowi on mieszanekę naturalnych antyoksydantów, głównie flawonoidów i witamin z grupy A, B, C i D (4, 6). Dodatkowo zwrócono uwagę na witaminę E – jej codzienna suplementacja u pacjentów z jaskrą spowodowała zmniejszenie stopnia progresji choroby (4). Wreszcie koenzym Q10, którego efektywność potwierdzono już w chorobie Parkinsona i Huntingtona. Ten antyoksydant zmniejsza również uwalnianie glutaminianu. Jego skuteczność w zwalczaniu stresu oksydacyjnego została już udowodniona *in vitro* i *in vivo*. Ostatnio wykazano pozytywny wpływ koenzymu Q10 stosowanego w kroplach na funkcje komórek zwojowych siatkówki u pacjentów z jaskrą (4).

Najnowsze doniesienia potwierdzają udział procesu zapalnego w rozwoju jaskry. Uszkodzone komórki glejowe uwalniają cytokiny prozapalne, takie jak TNF- $\alpha$ , które przyczyniają się do apoptozy komórek zwojowych siatkówki. W badaniach na zwierzętach udowodniono neuroprotektoryjne działanie leku immunosupresyjnego – etanerceptu, który jest powszechnie stosowany m.in. w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (4, 6).

Ze względu na zdolności komórek macierzystych do ich nieograniczonej proliferacji oraz różnicowania do innych typów komórek pojawił się pomysł wykorzystania ich również w neuroprotekcji i neuroregeneracji w jaskrze. Niestety nurt ten jest dopiero na etapie badań przedklinicznych, których wyniki są obiecujące (4).

W ostatnim czasie na rynku pojawiły się – jako składnik farmakoterapii jaskry, obok leków obniżających ciśnienie śródgałkowe – krople do oczu zawierające citikolinę. Substancja ta bierze udział w syntezie i aktywacji fosfolipidów, będących głównym składnikiem błon komórkowych. Neuroprotektoryjny charakter citikoliny potwierdzono w wielu modelach laboratoryjnych oraz badaniach klinicznych (21). Mechanizm neuroprotektoryjnego działania citikoliny nie został jeszcze do końca poznany, choć uważa się, że jest on wynikiem wzrostu stężenia fosfolipidów w mózgu (21). Citikolina daje pozytywne efekty nie tylko u pacjentów z jaskrą, ale również i z neuropatią niedokrwinną (ang. *non-arteritic ischemic optic neuropathy*) (21, 22). Lek znalazł zastosowanie również w chorobie Parkinsona, Alzheimera i u pacjentów po udarze niedokrwinnym mózgu.

## PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich lat nasze umiejętności kontrolowania ciśnienia wewnątrzgałkowego przy zastosowaniu farmakoterapii znacznie się poprawiły. Na rynku pojawiły się zarówno skuteczne, jak i bezpieczne analogi prostaglandyn, które bardzo szybko stały się lekami pierwszego wyboru w leczeniu jaskry. Wprowadzono również łączone preparaty leków przeciwjaskrowych, aby zwiększyć skuteczność leczenia, a tym samym

uniknąć aplikowania zwiększonej dawki konserwantów czy też poprawić jakość życia pacjenta. W tym celu prowadzone są obecnie badania nad nowymi lekami hipotensyjnymi w zakresie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nastąpił również duży postęp w rozumieniu patogenezy jaskry. Zaczęto przypisywać dużą rolę innym niż wysokie ciśnienie śródgałkowe czynnikom, prowadzącym do obumierania komórek zwojowych siatkówki.

Rozpoczęto badania nad wieloma substancjami wykazującymi działanie neuroprotektoryjne. Skuteczność większości z nich jak dotąd została potwierdzona jedynie *in vitro* bądź na modelach zwierzęcych. Wydaje się, że w przyszłości najlepszym rozwiązaniem w farmakoterapii jaskry będzie jednoczesne stosowanie preparatów obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz o właściwościach neuroprotektoryjnych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D et al.: Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004 Nov; 82(11): 844-851.
2. Quigley HA, Broman A: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006; 90: 262-267.
3. Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G, Popa-Cherecheanu A: Pharmacotherapy of Glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther 2015; 31(2): 63-77.
4. Tian K, Shibata-Germanos S, Pahlitzsch M, Cordeiro MF: Current perspective of neuroprotection and glaucoma. Clin Ophthalmol 2015; 9: 2109-2118.
5. Czechowicz-Janicka K, Krajewska M, Terelak-Borys B: Co nowego w diagnostyce i terapii jaskry? Post Nauk Med 2001; XIV: 43-47.
6. Baltmr A, Duggan J, Nizari S et al.: Neuroprotection in glaucoma – is there a future role? Exp Eye Res 2010; 1-13.
7. Alm A: Latanoprost in the treatment of glaucoma. Clin Ophthalmol 2014; 8: 1967-1985.
8. Szumny D, Misiuk-Hojo M: Leki stosowane w leczeniu jaskry. [W:] Kliniczna farmakologia okulistyka pod red. Prost ME, Jachowicz R, Nowak JZ. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013: 190-207.
9. Niżankowska MH: Okulistyka: podstawy kliniczne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010: 323.
10. Pfeiffer N, Lamparter J, Gericke A et al.: Neuroprotection of medical IOP-lowering therapy. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2013: 245-251.
11. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT et al.: A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. Am J Ophthalmol 2013; 135(1): 55-63.
12. Mishra D, Sinha BP, Kumar MS: Comparing the Efficacy of Latanoprost (0.005%), Bimatoprost (0.03%), Travoprost (0.004%), and Timolol (0.5%) in the Treatment of Primary Open Angle Glaucoma. Korean J Ophthalmol 2014; 28(5): 399-407.
13. Russo A, Riva I, Pizzolante T et al.: Latanoprost ophthalmic solution in the treatment of open angle glaucoma or raised intraocular pressure: a review. Clin Ophthalmol 2008; 2(4): 897-905.
14. Li T, Lindsley K, Rouse B et al.: Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ophthalmology 2016; 123: 129-140.
15. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS et al.: Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology 2005; 112: 1177-1185.
16. Denis P, Baudouin C, Bron A et al.: First-line latanoprost therapy in ocular hypertension or open-angle glaucoma patients: a 3-month efficacy analysis stratified by initial intraocular pressure. BMC Ophthalmology 2010; 10: 4.
17. Pillunat LE, Larsson LI, European and Canadian Latanoprost Study Group: Intraocular pressure after replacement of current dual therapy with latanoprost monotherapy in patients with open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2003; 87: 1492-1496.
18. Hommer A, Sperl P, Resch H et al.: A double-masked randomized crossover study comparing the effect of latanoprost/timolol and brimonidine/timolol fixed combination on intraocular pressure and ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther 2012; 28(6): 569-575.
19. Cantor LB: Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. Ther Clin Risk Manag 2006; 2(4): 337-346.
20. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS. Et al.: The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. Ophthalmology 2005; 112(3): 376-385.
21. Roberti G, Tanga L, Parisi V et al.: A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. Indian J Ophthalmol 2014; 62(5): 549-553.
22. Parisi V, Coppola G, Ziccardi L et al.: Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. Eur J Neurol 2008; 15(5): 465-474.

otrzymano/received: 08.02.2017  
zaakceptowano/accepted: 28.02.2017