

(75)

Miejsce analogów prostaglandyn w farmakoterapii jaskry – stan obecny

The present role of prostaglandin analogues in the medical treatment of glaucoma

Joanna Wierzbowska, Marek Rękas, Daria Malawko

Z Kliniki Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary Therapy with prostaglandin analogues (PGA), a novel class of intraocular-lowering medications, represents a safe and very effective pharmacologic method of treating patients with glaucoma and ocular hypertension. The convince dosing regimen, once-daily, higher efficacy and higher systemic safety profile seen with PGA compared with beta-blockers caused that these agents have been approved by regulatory bodies for both the first-line and adjunctive therapy. Short, retrospective analysis of the medical treatment of glaucoma in the Ophthalmology Clinic of Military Health Service Institute in Warsaw, in 2003-2004, was presented.

Słowa kluczowe: farmakoterapia jaskry, lek pierwszego rzutu, terapia skojarzona, analogi prostaglandyn, bezpieczeństwo terapii
Key words: the medical treatment of glaucoma, the first-line therapy, the adjunctive therapy, prostaglandin analogues, safety profile of the treatment.

Choć podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe nie jest jedyną przyczyną rozwoju neuropatii jaskrowej, to jednak pełni podstawową funkcję w monitorowaniu jej postępu i od tego czynnika ryzyka rozpoczynamy leczenie. Podstawowe zasady terapii jaskry muszą uwzględniać jej cel oraz jakość życia chorego skazanego na dożywotnie leczenie. Celem leczenia jaskry, która w swojej istocie jest nieuleczalna i prowadzi do ślepoty, jest utrzymanie użytecznej funkcji widzenia do końca życia chorego. Ustalając strategię terapii, należy brać pod uwagę typ jaskry, przewidywaną długość życia chorego i współpracę chorego (to decyduje o wyborze metody leczenia), jak również stopień istniejącego uszkodzenia pola widzenia i wyjściową wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego (co stanowi w głównej mierze o stopniu agresywności terapii) (1). Według Europejskiego Towarzystwa Jaskry (The European Glaucoma Society, EGS) (2), im większe jest istniejące już uszkodzenie, im niższe jest ciśnienie wewnątrzgałkowe, przy którym doszło do uszkodzenia, oraz im dłuższa jest przewidywana długość życia chorego, tym niższe powinno być docelowe ciśnienie wewnątrzgałkowe.

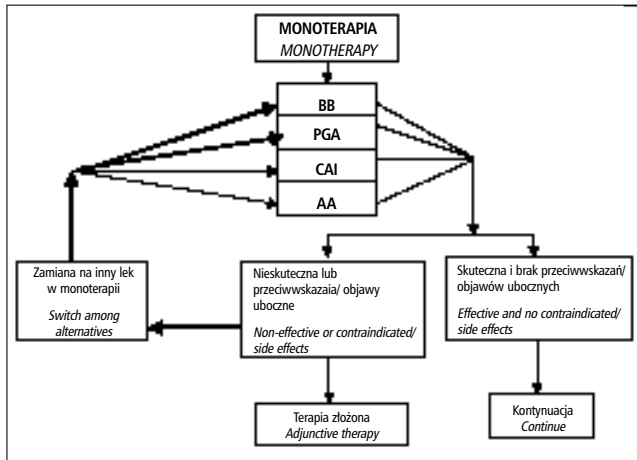
Bezcennych klinicznie danych dostarczyły opublikowane w ostatnich latach wieloośrodkowe, randomizowane badania prospektywne przeprowadzone u chorych z nadciśnieniem ocznym (The Ocular Hypertension Treatment Study, OHTS), jaskrą normalnego ciśnienia (The Collaborative Normal Tension Glaucoma Study, CNTGS), z jaskrą wczesną otwartego kąta (The Early Manifest Glaucoma Trial, EMGT) oraz jaskrą zaawansowaną (The Advanced Glaucoma Intervention Study, AGIS). Badanie OHTS wykazało, że redukcja IOP o 20% u osób nadciśnieniem ocznym i czynnikami ryzyka rozwoju jaskry może być

niewystarczająca do prewencji konwersji w jaskrę. Również u połowy spośród chorych z jaskrą wczesną (EMGT), pomimo 25% redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego, obserwowano progresję zmian w polu widzenia. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego o 30% u chorych z jaskrą normalnego ciśnienia (CNTGS) statystycznie zmniejszyło ryzyko progresji choroby. Badanie AGIS, przeprowadzone u chorych z jaskrą zaawansowaną, wykazało najściślejszy związek stopnia redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego i niewielkich fluktuacji dobowych ze zmniejszeniem postępu zmian w polu widzenia. Na podstawie powyższych danych przyjęto, że, podejmując leczenie, należy dążyć do redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego przynajmniej o 30%, a w jaskrze zaawansowanej – nawet o 40-50%. Zgodnie z zaleceniami EGS (2): „sukces terapeutyczny należy osiągać przy możliwie najmniejszej ilości leków i ich działań ubocznych”.

Tradycyjne podejście do farmakoterapii jaskry początkowej (MD < 5dB) zakłada, w razie konieczności, przechodzenie od monoterapii, poprzez terapię skojarzoną, do terapii maksymalnie tolerowanej.

Wprowadzenie w ostatnich latach do praktyki klinicznej nowej generacji leków przeciwjaskrowych – analogów prostaglandyny F2alfa (PGF2alfa), zapewniających silniejszą niż beta-blokery (BB) redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego, spowodowało, że leki te zostały uznane przez EGS, oprócz BB, za leki pierwszego rzutu w leczeniu jaskry pierwotnie otwartego kąta (JPOK). W przypadku nieskutecznej monoterapii beta-blokerami lub miejscowymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (IAW) bądź wystąpienia nietolerowanych przez chorego objawów ubocznych należy zastąpić dotychczasową monoterapię silniejszym lekiem – analogiem PGF2alfa. Brak skuteczności monoterapii

w uzyskaniu docelowego ciśnienia wewnątrzgałkowego jest wskazaniem do terapii skojarzonej z lekiem pochodzącym z innej grupy farmakologicznej. Terapia złożona jest na ogół stosowana również w jaskrze średnio zaawansowanej (MD 6-11 dB). Jednym z elementów terapii powinny być analogi PGF2alfa (1) (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat farmakoterapii jaskry wg Europejskiego Towarzystwa Jaskry [2]. (BB – beta-blokery, PGA – analogi prostaglandyn, CAI – miejscowe inhibitory anhidrazy węglanowej, AA – alfa-agoniści).

Fig. 1. The scheme of the medical therapy of glaucoma by the European Glaucoma Society (EGS) [2]. (BB – beta-blockers, PGA – prostaglandin analogs, CAI – topical carbonic anhydrase inhibitors, AA – alpha-agonists).

Politerapia nierozzerwalnie związana jest jednak ze zwiększeniem objawów ubocznych (które się sumują), mniejszą skutecznością (w wyniku rozwoju tachyfilaksji), większymi kosztami leczenia, wreszcie pogorszeniem jakości życia i współpracy chorego, zmuszonego do kilkukrotnych aplikacji leków w ciągu doby. Jak podaje Gurwitz (3), ok. 50% chorych na jaskrę nie stosuje się do zaleceń lekarzy i nieprawidłowo przyjmuje leki. Odsetek chorych niewspółpracujących jest jeszcze wyższy wśród chorych stosujących politerapię i sięga nawet 70%. Wcześniejsza maksymalnie tolerowana terapia wiąże się również z mniejszą skutecznością operacji przetokowych. Odsetek oczu, u których ciśnienie wewnątrzgałkowe po operacji wynosi poniżej 22 mmHg i w przypadku których nie zachodzi konieczność przyjmowania leków, jest w grupie chorych stosujących politerapię ponaddwukrotnie niższy niż w grupie chorych przyjmujących jeden lek przeciwwąskrowy (40% vs. 90%). Powyższe aspekty spowodowały, że EGS (2) nie poleca stosowania kombinacji więcej niż dwóch leków przeciwwąskrowych, a w opinii okulistów amerykańskich pojęcie „maksymalnie tolerowanej terapii” jest jeszcze bardziej radykalne i sprowadza się do sumy 3-4 kropli dziennie (4).

Analogi PGF2alfa, zapewniając, jak wykazały badania kliniczne, największą i najbardziej stabilną w monoterapii skuteczność hipotensyjną, wysoki profil bezpieczeństwa i wygodny dla chorego sposób dawkowania, wniosły nową jakość do farmakoterapii jaskry otwartej kąta.

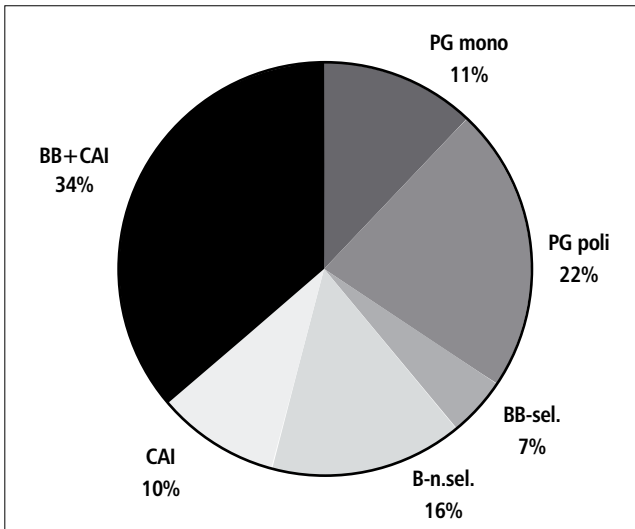
Latanoprost, travoprost i bimatoprost, aplikowane raz dziennie, są skuteczniejsze w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż 0,5% timolol podawany dwa razy na dobę. Ostatnio opublikowane prospektywne badania kliniczne tylko potwierdzają wcześniejsze dane. Badania Zimmermanna (5), przeprowadzone na grupie 3179 chorych, u których zastosowano zmianę dotychczasowej monoterapii

na latanoprost, wykazały dalszą redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego (w grupie chorych wcześniej leczonych BB $-3,0 \pm 3,5$ mmHg, alfa-agonistami (AA) $-3,6 \pm 3,7$ mmHg, miotykami (M) $-2,8 \pm 3,0$ mmHg i miejscowymi IAW $-3,8 \pm 3,5$ mmHg). Podobne obserwacje, tylko dotyczące travoprostu, obserwował Przydryga (6) na grupie 626 chorych. Jak wykazał Haverkamp (7) na grupie 1068 chorych, analogi PG wykazują również silniejsze działanie hipotensyjne niż terapia złożona: BB+IAW $-3,7 \pm 3,1$ mmHg, BB+AA $-3,7 \pm 3,4$ mmHg, BB+M $-3,4 \pm 3,7$ mmHg, IAW+AA $-4,6 \pm 6,4$ mmHg. Opublikowane przed rokiem badanie Bojica (8) ($n = 71$ chorych) dowodzi także równej skuteczności latanoprostu oraz terapii złożonej timololu i dorzolamidu w jaskrze pseudoeksfaliacyjnej. W politerapii analogi PG wykazują addytywną hipotensyjną interakcję z lekami z innych grup farmakologicznych.

Minimalne stężenie substancji aktywnej w preparacie (0,004% dla travoprostu, 0,005% dla latanoprostu i 0,03% dla bimatoprostu), szybka eliminacja z organizmu (maksymalne stężenie latanoprostu we krwi występuje po 5 minutach od miejscowego podania i jest równe 10^{-10} M, a okres półtrwania leku w surowicy krwi wynosi 17 minut) oraz jednorazowa podaż substancji aktywnej w ciągu doby stanowią o wysokim ogólnym profilu bezpieczeństwa analogów prostaglandyn. Leki te właściwie nie oddziałują na układ krążenia i oddechowy (po godzinie od podania ich stężenie w krwioobieg jest nieoznaczalne) w odróżnieniu do beta-blokerów, zwłaszcza nieselektywnych, które, jak wykazały badania kliniczne, powodują zwolnienie rytmu serca i obniżenie parametrów spirometrycznych nawet o 15% już po 3 miesiącach stosowania (9), po 3 zaś latach leczenia doprowadzają do subklinicznego wzrostu reaktywności oskrzeli u osób, u których wcześniej nie stwierdzano schorzeń układu oddechowego (10).

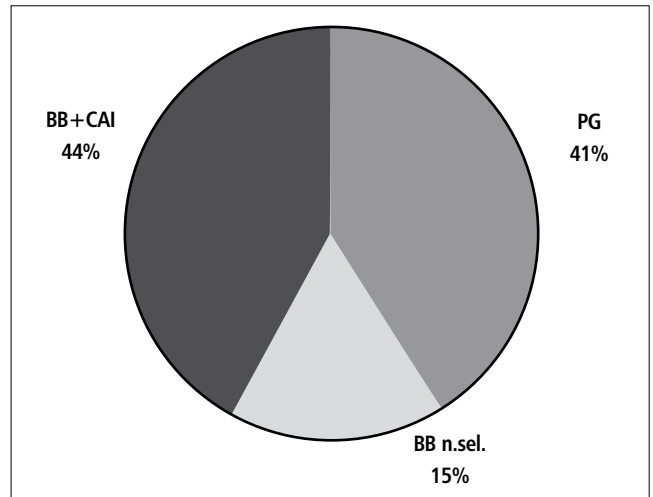
Również słabsze niż w przypadku innych leków wiązanie substancji czynnej z melaniną błony naczyniowej (10-krotnie mniejsze niż timololu) oraz wynikające z pojedynczego dawkowania na dobę mniejsze ryzyko toksycznego oddziaływania chlorku benzalkonium na tkanki oka wyróżnia ten segment leków w dziedzinie miejscowego bezpieczeństwa terapii (11). Jak wykazały najnowsze badania doświadczalne i kliniczne z wykorzystaniem technik immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej i cytologii impresyjnej, chlorek benzalkonium, najczęściej stosowany w farmakologii okulistyki związek konserwujący, jest głównym induktorem toksycznych zmian powierzchni oka (Ocular Surface Epithelial Disease, OSED), apoptozy komórek nabłonka spojówki, włóknienia podspojówkowego, uszkodzenia bariery nabłonkowej rogówki oraz wzmożonej ekspresji markerów immunozapalnych IL-6, IL-8 i IL-10 w nabłonku spojówki (12). Według Miyakego (13) związek ten jest również najsilniejszym aktywatorem endogennych prostaglandyn – PGE i PGF2alfa, odpowiedzialnych w głównej mierze za uszkodzenie bariery krew – siatkówka, czego klinicznym efektem jest obrzęk plamki w oczach bezsoczewkowych lub pseudosoczewkowych. Analogi PG należy jednak ostrożnie stosować u chorych po operacji zaćmy; jak wykazały najnowsze, 6-miesięczne obserwacje Costy (14), u 7% chorych leczonych PGA wystąpił obrzęk plamki (i był odwracalny po odstawieniu leku i włączeniu diklofenaku), u 2% zaś chorych wystąpiły objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej.

Jak wykazały wcześniejsze badania, analogi PGF2alfa mają najniższy wśród leków przeciwwąskrowych odsetek dyskontynuacji terapii. Obserwacje te potwierdzają opublikowane w 2004 roku badania Schwarza (15), przeprowadzone na grupie 1474 chorych, które wykazały, że chorzy leczeni BB nieselektywnym wykazali w 39% większe



Ryc. 2. Farmakoterapia JPOK w Klinice Okulistycznej WIM w latach 2003-2004. (PG mono- analogi prostaglandyn w monoterapii, PG poli- analogi prostaglandyn w politerapii, BB.sel. – beta-blokery selektywne, BB-n. sel. – beta-blokery nieselektywne, CAI – miejscowe inhibitory anhidrazy węglanowej, BB+ CAI – politerapia: beta-blokery i miejscowe inhibitory anhidrazy węglanowej).

Fig. 2. The medical therapy of primary open angle glaucoma in the Ophthalmology Clinic of the Military Health Service Institute in 2003-2004. (PG mono- prostaglandin analogs in monotherapy, PG poli- prostaglandin analogs in adjunctive therapy, BB.sel. – selective beta-blockers, BB-n. sel. – non-selective beta-blockers, CAI – topical carbonic anhydrase inhibitors, BB+ CAI – adjunctive therapy: beta-blockers with topical carbonic anhydrase inhibitors).



Ryc. 3. Farmakoterapia jaskry wtórnej otwartego kąta w Klinice Okulistycznej WIM w latach 2003-2004. (PG – analogi prostaglandyn w monoterapii i politerapii, BB n. sel. – beta-blokery nieselektywne w monoterapii, BB +CAI – politerapia: beta-blokery i miejscowe inhibitory anhidrazy węglanowej).

Fig. 3. The medical therapy of secondary open angle glaucoma in the Ophthalmology Clinic of the Military Health Service Institute in 2003-2004. (PG – prostaglandin analogs in monotherapy and adjunctive therapy, BB n. sel. – non-selective beta-blockers in monotherapy, BB +CAI – adjunctive therapy: beta-blockers with topical carbonic anhydrase inhibitors).

ryzyko dyskontynuacji leczenia i w 27% większe ryzyko dyskontynuacji/ zmiany leczenia niż chorzy leczeni PGA.

Wymienione wyżej zalety analogów prostaglandyn powodują, że leki te, mimo zaledwie kilkuletniej obecności na rynku leków przeciwjaskrowych, cieszą się rosnącym uznaniem na całym świecie, zarówno wśród lekarzy, jak i chorych. Jednak istnieją w tym względzie różnice regionalne, wynikające przede wszystkim z nier refundowania w niektórych krajach, w tym w Polsce, wysokich kosztów leczenia.

W Europie udział analogów PG w grupie leków przeciwjaskrowych zwiększył się z 8% w 1999 r. do 22% w 2004 r., w tym samym okresie udział beta-blokerów zmniejszył się odpowiednio z 57% do 41%, udział zaś miejscowych IAW pozostał na stałym poziomie – 10%. W krajach Europy Zachodniej (Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) od 39 do 49% chorych na jaskrę jest leczonych analogami PGF2alfa.

Analogi PG są obecnie lekiem pierwszego rzutu w leczeniu jaskry w Japonii (35% przepisywanych leków przeciwjaskrowych w 2004 roku) oraz w USA (35% PGA vs. 23% BB vs. 15% alfa-agoniści w 2004 roku). Również w Australii najczęściej przepisywanymi lekami przeciwjaskrowymi są analogi PG (49% w 2003 roku) (16). W Ameryce Łacińskiej w ciągu ostatnich 5 lat analogi PGF2alfa podwoiły swój udział w grupie leków przeciwjaskrowych (z 8% do 18%) i przesunęły z czwartego na drugie miejsce, plasując się za beta-blokerami (50%). Podobną sekwencję obserwuje się w krajach Dalekiego Wschodu (40% vs. 30%).

Wprowadzenie, a następnie powszechne zastosowanie PGA w leczeniu jaskry nie tylko zrewolucjonizowało jakościowo dotychczasowy algorytm farmakoterapii tego schorzenia, ale również zmieniło ilościowo generalny model leczenia jaskry. W samej Australii w ciągu

ostatnich 10 lat nastąpiło zmniejszenie liczby zabiegów trabekuloplastyki laserowej o 60%, a trabekulektomii o 58%, liczba operacji niepenetrujących i setonowych się nie zmieniła (16). Także w USA liczba operacji przeciwjaskrowych w ciągu 6 lat zmniejszyła się o 72% (17), w tym samym okresie w Szkocji – o 46%, a jednocześnie o 25% wzrósł udział farmakoterapii miejscowej (18).

Jak wykazały wielośrodkowe badania prospektywne, przeprowadzone u ponad 4000 chorych, zamiana dotychczasowej mono- lub politerapii na analog PGF2alfa wiązała się nie tylko z poprawą skuteczności leczenia w każdej grupie terapeutycznej, ale również z większą satysfakcją chorego, wynikającą z dobrej tolerancji leczenia (najczęstszym miejscowym objawem ubocznym było przekrwienie spojówek występujące u 2% chorych, ogólnym zaś – ból głowy, obserwowany u 0,2% chorych) (5).

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Jaskry oraz coraz bogatszy zbiór badań klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo terapii analogami prostaglandyn spowodowały znaczące zastosowanie tego segmentu leków w farmakoterapii jaskry u chorych leczonych w Klinice Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Wstępnej analizie retrospektywnej poddano ostatnich 440 chorych z jaskrą (408 z jaskrą pierwotnie otwartego kąta i 32 z jaskrą wtórną otwartego kąta), konsultowanych w Poradni Jaskrowej Kliniki Okulistycznej WIM w latach 2003-2004, u których zastosowano lub zmodyfikowano farmakoterapię miejscową. Wskazaniami do zmiany dotychczasowego modelu leczenia były niewystarczająca kontrola ciśnienia wewnątrzgałkowego, objawy nietolerancji leczenia oraz konieczność intensyfikacji terapii z powodu progresji choroby. Przed włączeniem leczenia w każdym przypadku dokładnie informowano chorego o potencjalnych objawach ubocznych oraz kosztach terapii. Powyższe czynniki spowodowały, że 8 chorych nie wyraziło zgody na proponowane leczenie za pomocą analogów PG. Spośród

408 chorych z JPOK u 11% (44 chorych) zastosowano analogi PG w monoterapii, u kolejnych 22% (90 chorych) – terapię skojarzoną analogów PG z BB lub IAW. Beta-blokery selektywne w monoterapii stosowano u 7% chorych (30 osób), nieselektywne – u 16% (66 osób), miejscowe zaś IAW – u 10% chorych (40 osób). Politerapia BB z IAW dotyczyła 33% chorych (138 osób) (ryc. 2). Spośród 32 chorych z jaskrą wtórną pseudoeksfoliacyjną lub barwnikową mono- i politerapię z użyciem analogów PG zastosowano u 41% chorych (13 osób). Kolejnych 15% chorych (5 osób) leczonych było za pomocą BB nieselektywnych, a u 44% chorych (14 osób) zastosowano BB nieselektywne w połączeniu z miejscowymi IAW (ryc. 3). Reasumując, u 34% chorych z JPOK i JWOK zastosowano analogi PGA (w mono- lub politerapii), u 23% – BB w monoterapii (u 7% selektywne i u 16% – nieselektywne), u 9% – miejscowe IAW w monoterapii oraz u 34% – politerapię BB z IAW. Odsetek dyskontynuacji leczenia analogami PG, spowodowany wystąpieniem alergii lub zbyt wysokimi kosztami terapii, był nieznaczny i wynosił 6% (9 chorych).

Według danych INS udział analogów PG w grupie leków przeciwjaskrowych w Polsce jest nadal niewielki, choć rosnący (3,2% w 2004 r. vs. 2,2% w 2003 r.). Dominują, utrzymując stabilną pozycję, beta-blokery (63% vs. 62%).

Podsumowanie

Każdy lekarz w swojej praktyce klinicznej pełni funkcję końcowego ogniwa w łańcuchu łączącym świat najnowszych odkryć nauki z chorym, wymagającym leczenia. To miejsce wywołuje w nas, okulistach, poczucie wielkiej odpowiedzialności, towarzyszące wyborowi najbardziej właściwego leku dla każdego chorego z jaskrą, o typowej tylko dla niego charakterystyce. Wybierając lek, musimy także chronić jego jakość życia, która może być obniżona już z racji samego faktu rozpoznania choroby, działań ubocznych leczenia, kosztów terapii, wreszcie skutków samej choroby, która w swej istocie jest nieuleczalna. Wyższa i bardziej stabilna (również w nocy) skuteczność hipotensyjna analogów prostaglandyn, prawie pięciokrotnie krótszy ich okres półtrwania w surowicy krwi, praktyczny brak oddziaływania na układ krążenia i oddechowy, wygodniejsza i bezpieczniejsza dla chorego formuła podania leku – czynią z analogów prostaglandyn bardziej nowoczesną od beta-blokerów ofertę leczenia jaskry. Będąc konsekwencją tych zalet, uznanie przez Europejskie i Amerykańskie Towarzystwo Jaskry analogów PG za leki pierwszego rzutu i wprowadzony w większości krajów system refundacji kosztów leczenia, powodują dynamicznie rosnący, z roku na rok, udział tego segmentu leków w farmakoterapii jaskry.

PIŚMIENNICTWO:

1. Niżankowska M. H.: *Ogólne zasady postępowania lekarskiego w jaskrze*. W: Niżankowska M. H.: *Jaskra. Przewodnik diagnostyki i terapii*. Górnicki, Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2001.
2. European Glaucoma Society: *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. II nd Edition. DOGMA, Savona, 2003.
3. Gurwitz J. H., Glynn R. J., Monane M. et al.: *Treatment for glaucoma: adherence by the elderly*. Am. J. Public Health, 1993, 83, 711-716.
4. Cioffi G. A.: *Evaluating the Role of Glaucoma Surgery. Innovative Approaches to the Diagnosis and Treatment of Glaucoma*. A CME Symposium during the AAO, New Orleans, 22-26.10.2004.
5. Zimmermann T. J., Stewart W. C. et al.: *Intraocular pressure, safety and quality of life in glaucoma patients switching to latanoprost from monotherapy treatment*. J. Ocul. Pharmacol. Ther., 2003, 19, 405-415.

6. Przydryga J. T., Egloff C. et al.: *Intraocular pressure lowering efficacy of travoprost*. Eur. J. Ophthalmol., 2004, 14, 416-422.
7. Haverkamp F., Wuensch S., Fuchs M. et al.: *Intraocular pressure, safety and quality of life in glaucoma patients switching to latanoprost from adjunctive and monotherapy treatments*. Eur. J. Ophthalmol., 2004, 14, 407-415.
8. Bojic L., Mandic Z., Novak-Laus K. et al.: *A study of replacement of timolol-pilocarpine with latanoprost in pseudoexfoliation glaucoma*. Coll. Antropol., 2003, 27, 729-734.
9. Waldo A., Snape J., Graham C. M.: *Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients*. Br. J. Ophthalmol., 2000, 84, 710-713.
10. Gandolfi S. A., Chetta A., Cimino L. et al.: *Bronchial reactivity in healthy individuals undergoing long-term topical treatment with beta-blockers*. Arch. Ophthalmol., 2005, 123, 35-38.
11. Markstein R.: *Physiological Aspects in the Transfer of Topical Drugs into, within and out of the eye*. In: Orgul S., Flammer J.: *Pharmacotherapy in Glaucoma*. Verlag Hans Huber, Bern, 2000.
12. Baudouin Ch., Hamard P., Liang H. et al.: *Conjunctival Epithelial Cell Expression of Interleukins and Inflammatory Markers in Glaucoma Patients Treated over the Long Term*. Ophthalmology, 2004, 12, 2186-2192.
13. Miyake K., Ota I., Ibaraki N. et al.: *Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia*. Arch. Ophthalmol., 2001, 119, 387-394.
14. Costa V. P.: *Prostaglandin Analogues: Conquests and Challenges*. Praca wygłoszona na 5. Międzynarodowym Sympozjum Jaskry (5th IGS), Kapsztad, 30.03 – 02.04.2005 r.
15. Schwartz G. F., Reardon G., Mozaffari E.: *Persistency with Latanoprost or Timolol in Primary Open-angle Glaucoma Suspects*. Am. J. Ophthalmol., 2004, 137, S13-S16.
16. Walland M. J.: *Glaucoma treatment in Australia: changing patterns of therapy in 1994-2003*. Clin. Experiment Ophthalmol., 2004, 32, 590-596.
17. Strutton D. R., Walt J. G.: *Trends in glaucoma surgery before and after the introduction the new topical glaucoma pharmacotherapies*. J. Glaucoma, 2004, 13, 221-226.
18. Bateman D. N., Clark R., Azuara-Blanco A. et al.: *The effects of new topical treatments on management of glaucoma in Scotland: an examination of ophthalmological health care*. Br. J. Ophthalmol., 2002, 86, 551-554.

Pozostałe piśmiennictwo u autorów.

Praca wpłynęła do Redakcji 30.03.2005 r. (742).

Zakwalifikowano do druku 6.04.2005 r.

II Sympozjum Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO, Kraków 19–21.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Joanna Wierzbowska
Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa