

Szemészeti farmakoterápia

Jegyzet

Dr. Tóth-Molnár Edit

2021.

Tartalomjegyzék

Előszó	3.
1. Szemészeti szerek biztonságfarmakológia vonatkozásai	4.
2. Diagnosztikai célra használt farmakonok a szemészetben	14.
3. Lokális anesztetikumok	18.
4. Midriatikumok és cikloplégiás szerek	24.
5. Antiallergikumok	26.
6. A száraz szem farmakoterápiája	36.
7. Angiogenezist gátló szerek	44.
8. A glaukoma gyógyszeres kezelése	47.
9. Antimikrobás terápia	52.
10. Szteroidok	79.
11. Nem-szteroid gyulladáscsökkentők	85.
12. Immunszuppresszív terápia	87.
Felhasznált irodalom	95.

Előszó

Tisztelt Olvasó!

A farmakoterápiás lehetőségek óriási léptékű fejlődése nehezen követhetővé teszi a változásokat még egy adott szűk szakterületen is. Napról-napra válnak elérhetővé a betegeink számára olyan gyógyszeres lehetőségek, amelyekkel lényegesen hatékonyabban és eredményesebben kezelhetőek az egyes kórképek.

A szemészet tudományterületén az elmúlt 20-25 évben számos farmakoterápiás áttörés következett be. Csak néhány kiragadott példa: az új hatásmechanizmusú készítményekkel soha nem látott hatékonysággal tudjuk kezelni glaucomás betegeinket, az intravitreálisan alkalmazott vaszkuláris endotél növekedés gátló hatóanyagoknak köszönhetően a nedves makula degeneráció diagnózisának felállítása ma már nem egyenlő a centrális látás elvesztésének biztos bekövetkeztével, és legújabb áttörésként, egyes degeneratív retina betegségek kezelésében elérhetővé vált egy célszervi génterápiás beavatkozás.

A hozzáférhető magyar nyelvű szakirodalomban hiánypótló összefoglalót tart a kezében a kedves olvasó. Mind a klasszikus, sok évtizede használt, mind pedig az újabb gyógyszeres terápiás lehetőségek didaktikus összefoglalásával az a célunk, hogy áttekinthető, mindennapi segítséget nyújtsunk mind az érdeklődő orvostanhallgatók, mind pedig a gyakorló szemorvosok számára a különböző szemészeti farmakoterápiás területeken történő eligazodáshoz.

Abban a reményben állítottuk össze jegyzetünket és bocsátjuk most útjára, hogy hozzáférhető gyógyszereink tárházának rohamos növekedésével hamarosan a bővítésére, kiegészítésére lesz szükség.

Dr. Tóth-Molnár Edit

1. Szemészeti szerek biztonságfarmakológia vonatkozásai

A szemészeti betegségek terápiája során alkalmazott gyógyszerektől – hasonlóan minden más gyógyszerhez – kettő alapvető tulajdonságot vár el az alkalmazó orvos és a kezelt beteg: hatékonyságot és biztonságosságot. Jegyzetünk első fejezetében a gyógyászat alapelvét, a „Nil nocere!” elvet szem előtt tartva a szemészetben alkalmazott szerek biztonságfarmakológiai megközelítését és a biztonságos szemészeti gyógyszeralkalmazás néhány alapelvét tekintjük át.

1.1 Topikális szerek mellékhatásai

A szemészeti betegségek kezelésében alkalmazott gyógyszerek jelentős része lokálisan, elsősorban szemcsepp vagy kenőcs formájában kerül alkalmazásra. A topikális gyógyszeradagolás biztonságfarmakológiai megítélésében egyrészt az alkalmazás helyén esetlegesen kialakuló lokális mellékhatásokra, másrészt pedig a lehetséges szisztémás káros hatásokra szükséges figyelemmel lenni.

1.1.1 Topikális szerek szisztémás mellékhatásai

Topikális szemészeti szerek esetében sajnos nem ritka az a téves nézet, mely szerint szisztémás mellékhatás kialakulásának elhanyagolható a veszélye az alkalmazott hatóanyag rendkívül kis mennyisége miatt. A hatóanyagtartalomra vonatkozó megállapítások általában igazak, hiszen pl. szemcsepp formájában ugyanazon hatóanyag orális adagolásához képest gyakran valóban elenyésző mennyiség kerül alkalmazásra (**1. táblázat**).

Nem szabad figyelmen kívül hagyni azonban, hogy a hatóanyagtartalom mellett számos más, lényeges tényező is befolyásolja az adott terapeutikum alkalmazásának kockázatát. Legfontosabb ezen tényezők közül az alkalmazás speciális helye. A konjunktivára juttatott hatóanyag ugyanis részben magáról a kötőhártyáról, részben pedig a könnycsatornán az orrüregbe jutva az orrüreg nyálkahártyáján keresztül szívódik fel, kikerülve ilyen módon a portális keringést és az orálisan adagolt szerek farmakokinetikájában lényeges szerepet játszó ún. „first pass” mechanizmust. A konjunktiváról, és főleg az orr nyálkahártyáról egyes hatóanyagok rendkívül gyorsan szívódnak fel, és mivel azonnal a szisztémás keringésbe jutnak, az orális adagoláshoz viszonyítva rendkívül gyors és erős hatást képesek kiváltani. (Ezt a hatást használják ki a kokainisták is a szer orrüregbe történő felszívása során.) Bár a topikálisan alkalmazott szerek mennyisége általában kicsi (lásd az **1. táblázat**), figyelmeztető jel, hogy az így adagolt szerek akár 80%-a is megjelenhet a keringésben.

Hatóanyag	Szisztémás alkalmazás 1 db tbl. hatóanyag tartalma	Lokális szemészeti alkalmazás (1 csepp hatóanyag tartalma)	Arány S/L
Timolol	Blocadren 10 mg	Huma-Timolol (5 mg/ml) 0.25 mg	40x
Betaxolol	Lokren 20 mg	Betoptic (5 mg/ml) 0.25 mg	80x
Ofloxacin	Tarivid 200 mg	Floxal (3 mg/ml) 0.15 mg	1334x
Moxifloxacin	Avelox 400 mg	Vigamox (5 mg/ml) 0.25 mg	1600x
Prednizolon	Prednizolon 5 mg	Ultracortenol (5 mg/ml) 0.25 mg	20x
Diclofenac	Voltaren 75 mg	Voltaren (1 mg/ml) 0.05 mg	1500x
Indometacin	Indometacinum 25 mg	Indocollyre (1 mg/ml) 0.05 mg	500x
Cyclosporin	Sandimmun Neoral 100 mg	Ikervis (1 mg/ml) 0.05 mg	2000x

1. táblázat. Tabletta és szemcsepp formában is hozzáférhető hatóanyagok beviteli mennyisége. A tabletta esetében a legnagyobb hatóanyag tartalmú kiszerelés (1 db tabletta) hatóanyagtartalma, szemcsepp esetében pedig 1 db csepp hatóanyag tartalma került feltüntetésre.

A topikálisan alkalmazott szemészeti szerek biztonságfarmakológiai jelentőségének vizsgálata során ennek megfelelően például kutyakísérletben a szívfrekvencia szignifikáns mértékű emelkedését írták le 1%-os atropin szemcsepp adagolásakor, míg a humán adatok metaanalízise során igazolódott, hogy fenilefrin szemcsepp hatására a vérnyomás egyértelműen megemelkedik. Szintén fenilefrin szemcsepp hatását követően írták le 5 hónapos csecsemőben kialakuló hipertenzív krízis esetét, illetve idős felnőttben a kezelés megkezdését követő miokardiális infarktus bekövetkeztét. Glaukoma kezelésére alkalmazott topikális béta-adrenerg blokkoló szerek kapcsán szintén több kardio-pulmonális mellékhatás leírása található meg az

irodalomban, így többek között levobunolol alkalmazása során fellépő súlyos bradiaritmia, illetve timolol első alkalmazása során kialakuló súlyos (akár letális) asztmás roham. Különös figyelmet igényel a topikális szerek alkalmazása csecsemőknél és kisdedeknél, mivel itt a bulbus kisebb, illetve a szövetek vékonyabbak, ezért a felszívódás még gyorsabb és teljesebb lehet. Emellett az adagolt hatóanyag nagyobb koncentrációt érhet el a csecsemőknél ismert kisebb mértékű könnyelválasztás miatt. A szintén csecsemőknél fennálló CYP-deficiencia miatt a májba jutó hatóanyag metabolizációja is lényegesen gyengébb, míg az éretlen vér-agy gát miatt a központi idegrendszeri mellékhatások is kifejezettebbek lehetnek. A keringésbe jutó hatóanyagokra tekintettel kell lenni a szoptatás időszakában is, mert például 0,5%-os timolol szemcsepp 1 cseppjének alkalmazása után a szer kimutathatóvá vált az anyatejben. Újszülöttek esetében a béta blokkoló szerek pedig ismerten apnoét okozhatnak.

A fentiek miatt feltétlenül szükséges az alkalmazásra kerülő topikális készítmény hatóanyagának szisztémás hatásaira is tekintettel lenni a terápia tervezése során és minden esetben javasolt a beteg állapotára, egyéb panaszaira és betegségeire figyelemmel kialakított, egyénre szabott kezelést alkalmazni.

1.1.2 Topikális szerek lokális mellékhatásai

A topikális szerek gyakorlatilag minden esetben komplex készítmények, melyek a hatóanyagon kívül számos egyéb összetevőt (vivőanyagot, konzerváló szert stb.) tartalmaznak, így az esetlegesen megjelenő lokális mellékhatásokért a hatóanyag mellett a készítményben előforduló egyéb összetevők is felelősek lehetnek.

1.1.2.1 Topikális szemészeti készítmények hatóanyagának mellékhatásai

Lokális mellékhatásként irritációk, allergiás tünetek, különböző szubjektív tünetek és számos egyéb elváltozás jelenhet meg. A hatóanyagok mellékhatás profiljának minimalizálása a gyógyszer fejlesztésének kiemelkedően fontos szakasza. A fejlesztés során a preklinikai fázisban számos vizsgálat történik a szer esetleges káros hatásainak feltárására. Klasszikus, az 1940-es évek óta végzett állatkísérletes vizsgálat a Draize teszt, melyet New Zealand fehér nyulakon végeznek és nagy találati aránnyal mutatja ki a szer esetleges irritációs hatásait. Az állatkísérletek visszaszorítása és a biztonságfarmakológiai vizsgálati spektrum minél teljesebb kiszélesítése érdekében az utóbbi évtizedekben számos *in vitro* és *ex vivo* vizsgálat összeállítás jelent meg, melyek további értékes információt nyújtanak a szer biztonságosságáról és

mellékhatás profiljáról. Ilyenek például az EYETEX®/IRRITECTIION® szintetikus protein matrix teszt; a HET-CAM vizsgálat a konjunktíván észlelhető vaszkuláris hatások vizsgálatára; a BCOP (bovin cornea opacitás-permeabilitás) vizsgálat; továbbá a humán keratocytá tenyészetén végzett citotoxicitási tesztek és az izolált humán korneán végzett *ex vivo* vizsgálatok. A megfelelő preklinikai biztonságfarmakológiai profillal rendelkező és humán vizsgálati fázisba kerülő hatóanyagok esetleges mellékhatásait természetesen részletekbe menően analizálják a humán Fázis I. vizsgálatban, majd a teljes klinikai vizsgálat sor folyamán. A fenti eljárásoknak köszönhetően a ma forgalomba kerülő szerek megfelelő biztonságfarmakológiai profillal rendelkeznek, a sporadikusan előforduló mellékhatások azonban ezeknél a szereknél sem zárhatók ki. A régebben forgalomban levő hatóanyagok esetében – a szer gyakran szélesebb, de mára már jól ismert mellékhatás spektruma mellett – a kezelést indikáló orvosnak kell felmérnie a mellékhatások kockázatát az adott beteg esetében és természetesen folyamatosan monitorozni azok esetleges megjelenését a kezelés teljes időtartamában. Az egyes hatóanyagok ismert mellékhatásait a továbbiakban az adott szert tárgyaló fejezetben részletezzük.

1.1.2.1 Topikális szemészeti készítmények egyéb összetevőinek mellékhatásai

A lokálisan alkalmazott szemészeti készítmények, elsősorban a szemcseppek esetében a sikeres gyógyszeralkalmazás nem csupán a megfelelő hatóanyagnak a célszervhez – ez esetben a szemfelszínre - történő eljuttatását jelenti. Az alkalmazott gyógyszer molekulának oldott állapotban is meghatározott időtartamig stabilnak kell lennie, a készítménynek megfelelő védettséggel kell rendelkeznie a befertőződés veszélyével szemben és emellett lehetőség szerint nem szabad sem lokális, sem szisztémás mellékhatásokat okoznia. A fentieknek megfelelően egy szemcsepp esetében a hatóanyagon túl nagy jelentőséggel bírnak és alapvetően befolyásolják a készítmény minőségét a hordozóanyagként alkalmazott vegyületek és a különböző, a szemcsepp hosszú távon biztosított stabilitásáért és sterilitásáért felelős konzerválószer.

Hosszú ideig - akár évtizedeken keresztül tartó - folyamatos szemcsepp alkalmazás krónikus szembetegségek, így elsősorban a glaukóma vagy a száraz szem betegség terápiájában jön szóba. Kísérletes és klinikai vizsgálatok sora igazolta, hogy a lokálisan alkalmazott, tartósítószerrel tartalmazó készítményekkel történő hosszútávú kezelés különböző mértékű változásokat idézhet elő a szem felszínén, melyek súlyossága a diszkomfort érzéstől és a könnyfilm instabilitástól a kötőhártya gyulladásán át egészen a szubkonjunktivális fibróziséig és az epitelsejt apoptóziséig terjedhet. A kiváltó mechanizmus lehet allergiás, toxikus vagy

gyulladásos folyamat. Ezeket az eltéréseket természetesen nem csak az aktív hatóanyag, hanem a szemcsepp bármely összetevője, így a készítmény hosszabb távú eltarthatóságot biztosítani hivatott konzerválószer is kiválthatja.

A szemcseppekben leggyakrabban alkalmazott tartósítószer a benzalkónium klorid (BAK), mely kémiai szerkezetét tekintve a kvaterner ammónium vegyületek csoportjába tartozik és erőteljes antimikrobás hatással rendelkezik. Szemcseppekben történő alkalmazása az 1940-es években kezdődött és a különböző szemcsepp készítmények 60-70%-a még jelenleg is ezzel a tartósítószerrel kerül a piacra. A BAK, mint szemcsepp tartósítószer széles körű használatának oka részben a széles spektrumú antimikrobás hatása, részben pedig az a tulajdonsága, hogy alacsony koncentrációban is effektív (szemcsepp készítményekben az alkalmazott koncentráció jellemzően 0.02-0.004%). Hozzájárul szemcseppekben történő gyakori alkalmazásához az a tény is, hogy a BAK – mivel a kornea epitelsejtek intercelluláris jukncióját megbontja -, elősegíti a különböző hatóanyagok (antimikrobás készítmények, szemnyomás csökkentő szerek) elülső csarnokba való bejutását, fokozva ezzel a terápiás hatékonyságot. BAK antimikrobás tulajdonságának hátterében elsősorban sejtmembrán károsító hatása áll, ami a kórokozók pusztulásához vezet. A vegyület azonban a különböző patogén mikrobákon túl egyéb sejtek, így az emlős sejt membránjával is képes interakcióba lépni, ezért a szemfelszín sejtjei (konjunktíva, kornea epitel sejtjei) is abszorbeálják. Az utóbbi két évtizedben számos tanulmány hívta fel a figyelmet a BAK tartalmú szemcseppek szemfelszín károsító hatásának veszélyére. A vegyület okozta károsodás hatására kialakuló diszkomfort érzés jelentősen rontja a betegek életminőségét és emellett drasztikusan csökkentheti a betegek terápiás compliance-ét is, ami glaukóma betegekben irreverzibilis látóideg funkció csökkenéshez vezethet.

BAK-ot tartalmazó szemcseppek a hosszabb távú alkalmazás során számos szemészeti panaszt és szemfelszíni patológiás eltérést okozhatnak. A szubjektív tünetek között leggyakrabban a BAK tartalmú szemcsepp becséppentése után jelentkező diszkomfort, égő-, törő-, idegentest érzés, a szemhéjszél viszketése, könnyezés fordul elő. A vegyület károsítja a kötőhártya helysejtjeit, csökkentve ezzel a preokuláris könnyfilm mucin tartalmát, amely a könny stabilitásának csökkenését eredményezi. Detergens hatása révén megbontja a preokuláris könnyfilm lipid rétegét, provokálva vagy súlyosbítva az evaporatív száraz szem betegséget. Gyakran diagnosztizálható kötőhártya hiperémia, amely ugyancsak a szemfelszíni epitelsejtek károsodására utal. A szaruhártya epitelium érintettsége szuperficiális punktált keratitisben nyilvánulhat meg.

BAK-ot tartalmazó szemcseppek hosszabb ideig történő használata esetén a szemfelszínre kifejtett, kummulálódó citotoxikus hatás igen jelentős lehet. A károsító hatás a BAK koncentrációjától, valamint az expozíció idejétől függ. Kifejezetten nagy veszélynek vannak kitéve azok a betegek, akik éveken-évtizedeken keresztül napi több alkalommal csepegtetnek BAK tartalmú szemcseppeket, különösen abban az esetben, ha könnyfilm rétegük már egyébként is károsodott (pl. primer vagy szekunder száraz szem betegségben szenvedő glaukómások). Száraz szem betegség estében tehát a BAK tartalmú szemcseppek hosszabb távú használta mindenképpen kerülendő.

A BAK mindezen nemkívánatos szemészeti hatásai-mellékhatásai miatt igen széleskörű gyógyszerfejlesztési erőfeszítések irányulnak alternatív, a szemfelszínt lehetőség szerint nem károsító tartósítószerrel illetve a tartósítószereket mellőzhetővé tevő technológiák kifejlesztésére.

Újabb fejlesztésű tartósítószer

Az újabb fejlesztésű konzerváló szerek különböző fiziko-kémiai úton fejtik ki antimikrobás hatásukat. A következőkben - a teljesség igénye nélkül – néhány korszerűbb tartósítószer legfontosabb jellemzőit részletezzük. A polyquaternium-1 (Polyquad®, Alcon Inc, Forth Worth, TX) a BAK-hoz hasonlóan szintén quaterner ammónium származék, azonban lényegesen nagyobb molekula mérete miatt (megközelítőleg 27-szer nagyobb méretű molekula, mint a BAK) nem internalizálódik, ezért kevésbé citotoxikus. Lényegesen kisebb a korneális endotéliumot károsító hatása, hosszabb használat után azonban a kötőhártya helyesejt denzitása, és így következményesen a könnyfilm mucin tartalma csökken. Elsősorban kontaktlencse ápoló folyadékokban, illetve műkönny készítményekben alkalmazzák. Egy másik, szemészeti készítményekben - elsősorban műkönnyekben - alkalmazott tartósítószer a nátrium-perborát, egy oxidatív típusú vegyület. Vízzel érintkezve hidrogén-peroxiddá, egy rendkívül hatékony antimikrobás vegyületté konvertálódik, amely a mikrobák sejtfalát oxidációs mechanizmussal károsítja. A szemfelszínre kerülve a nátrium-perborát viszonylag gyorsan eliminálódik, mert a szemfelszínen található kataláz enzim vízzé és oxigénné bontja a hidrogén-peroxidot. A nátrium-perborát alacsony koncentrációban is effektív, a BAK-hoz viszonyítva szemfelszín károsító hatása lényegesen kisebb. Ennek ellenére nátrium-perborát tartalmú szemcsepp beceppentése után is kialakulhat csípő-égő érzés. Az utóbbi időben kifejlesztésre került néhány antimikrobás hatású, több komponensű tartósítószer rendszer. Az egyik ilyen készítmény többek között cinket, kloridot, borátot, propilén-glikolt és szorbitolt tartalmaz (Sofzia®, Alcon Inc, Forth Worth, TX), hatása oxidációs mechanizmuson alapul.

Elsősorban a citokróm-oxidáz és kataláz hiányos struktúrákat károsítja, így - mivel minden emlős sejt tartalmaz citokróm-oxidázt és katalázt - kíméletes a kötőhártya és a kornea epitélsejtjeihez. A szemfelszínre cseppentve az összetevők non-toxikus komponensekre bomlanak, minimalizálva ezzel a szemfelszín károsodás lehetőségét. Jelenleg elsősorban antiglaukómás szemcseppekben alkalmazzák. A „stabilizált oxikloro komplex” néven szabadalmaztatott tartósítószer rendszer (Purite®, Allergan Inc, Irvine, CA) szintén oxidatív hatású, a szemfelszínre cseppentve kloridra, nátrium ionra, oxigénre és vízre bomlik.

Az oxidatív típusú tartósítószer rendszerek tehát ugyan lényegesen kíméletesebbek a szemfelszínnel, mint a BAK, enyhe szemfelszín károsító hatással potenciálisan ezek a készítmények is rendelkezhetnek.

Tartósítószer-mentes szemcsepp készítmények

A tartósítószeres potenciális szemfelszín károsító hatása non-prezervált szemcseppek használatával védhető ki maradéktalanul. Számos ún „switch” (azaz a terápia váltás hatásait tanulmányozó) klinikai vizsgálat támasztja alá azt a megfigyelést, hogy a BAK-okozta szubjektív tünetek (égő érzés, idegentest érzés) igen gyorsan megszűnnek vagy jelentősen csökkennek tartósítószer-mentes készítményre való váltás esetén, javítva a páciensek életminőségét, terápiás compliance-ét. A szemfelszín károsodás objektív jeleinek javulása több időt vehet igénybe, függően a már kialakult károsodás mértékétől, fennállásának idejétől. Összességében megállapítható, hogy BAK tartalmú antiglaukómás cseppet használók körében a tartósítószer-mentes készítményre történő váltás mind a szubjektív tüneteket, mint a szemfelszín érintettség objektív jeleit jelentős mértékben javítja.

A tartósítószeres eliminálásának egyre növekvő igénye megoldandó kérdéseket vetett fel az elmúlt években. A használni kívánt szemcsepp befertőződését mindenképpen meg kell akadályozni, ugyanakkor - a betegbiztonság maximális szem előtt tartásával - a szemfelszín tartósítószer okozta károsodását is meg kell előzni.

A tartósítószer-mentes készítmények esetén fennálló kontaminációs veszélyt az fejlesztők vagy egyadagos szemcsepp kiszerelés alkalmazásával, vagy - multidózis kiszerelés esetén - speciális, szelepes/filteres szemcsepp tartályok alkalmazásával próbálják elérni. Az egyadagos szemcseppek általában magasabb ár kategóriát képviselnek, idős emberek esetén kinyitásuk is nehézségekbe ütközhet. Veszélyt hordozhat magában az a jelenség is, hogy a költség-hatékonyság növelése céljából a betegek az egyszeri használatra szánt ampullák tartalmát több alkalommal is szeretnék felhasználni (az egyadagos ampulla folyadék tartalma általában

lényegesen több mint amennyit a betegek egy becseppentéssel felhasználnak). Az egyadagos ampullák következő cseppentésre történő „raktározása” a mikrobiális kontamináció jelentős veszélyt hordozhatja magában. A speciálisan kialakított, a levegő visszaáramlását gátolni és a mikropartikulumok palackba jutását megakadályozni képes szelepes multidózis-flakonok alkalmazása gazdaságosabb ugyan, de általában jellemző, hogy a belőlük történő cseppentés technikailag nehezebb lehet az idősebb korosztály számára.

1.2. Szisztémásan alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai

1.2.1. Szemészeti célból szisztémásan alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai

A szem betegségeinek kezelése során szükségessé válhat szisztémás (orális vagy parenterális) adagolt gyógyszeradás. A leggyakrabban glukokortikoidok, antibiotikumok illetve vízhajtók adása jön szóba, de egyéb, sokszor széles mellékhatás-spektrummal rendelkező szerek (pl. citosztatikumok) alkalmazása is szükségessé válhat. A szisztémásan alkalmazott szerek biztonságfarmakológiájának tárgyalása meghaladja mind jegyzetünk, mind pedig a szemészeti szakma kereteit. E helyen e tárgyban annyit azonban ki kell emelnünk, hogy egy adott szer szisztémás adását követően megjelenő bármilyen kellemetlen, illetve káros hatás megjelenésekor azonnal gondolni kell az alkalmazott szer esetleges mellékhatásaira. A probléma megoldása és az eredményes terápia zavartalan megvalósítása érdekében célszerű mind a szerre vonatkozó ismeretek áttekintése, mind pedig az érintett társszakmák bevonása.

1.2.2. Szisztémás alkalmazású gyógyszerek szemészeti mellékhatásai

Ahogy a szemészeti betegségek kezelésére alkalmazott szisztémás szerek mellékhatásának jelentkezése esetén a szemész kényszerülhet a társszakmák támogatására, úgy gyakran válik szükségessé a más szakmák által alkalmazott gyógyszerek esetleges szemészeti mellékhatásainak felismerése, követése és esetleg kezelése a szemész által. A továbbiakban ezért – a teljesség igénye nélkül – áttekintjük a gyógyászatban gyakran alkalmazott szerek ismert szemészeti mellékhatásait és az azokkal kapcsolatos szemészeti teendőket.

Antiarritmiás szerek

Amiodaron

Az amiodaron az egyik ismert leghatékonyabb, ugyanakkor rendkívül széles mellékhatás-profillal rendelkező antiarritmiás szer. Kifejezett mellékhatásai ellenére nem ritkán alkalmazzák

nehezen kezelhető kamrai – azaz az életet is veszélyeztető – ritmuszavarok átmeneti, illetve a szükséges beavatkozás kontraindikációja esetén akár krónikus kezelésre. Az amiodaron kezelés során dózis függő módon mikrodepozitumok keletkezhetnek a corneában. Ezek a lerakódások kétoldaliak és jellegzetes legyezőszerű formájúak (cornea verticillata), az amiodaron szedésének felfüggesztésével általában felszívódnak (reverzibilis károsodás). Ezzel ellentétben az éleslátás helyén kialakuló károsodás, amelyet borjúszer maculopátiának (bull's eye maculopátia) nevezünk visszafordíthatatlan funkció károsodást eredményez a makulátlan. Az amiodaron kezelés következtében látóideg irreverzibilis károsodása is kialakulhat (optikus neuropátia). Ez a károsodás is kétoldali és irreverzibilis.

Digoxin

A kardiális glikozidok típusos képviselője, a digoxin elsősorban szubjektív látászavart, homályos látást, fotofóbiát és fotopsziát okoz. A beteg ezen panaszai a készítmény dózisának csökkentésével vagy szedésének felfüggesztésével általában teljesen megszűnnek.

Antibiotikumok

Az antimikrobás más készítmények közül a tuberkulózis kezelésére alkalmazott etambutol és isoniazid igen gyakran okoz szemészeti mellékhatásokat. A leggyakoribb és legfontosabb ezek közül a látóideg gyulladása, majd következményes atrófiája. Az elváltozás kétoldali, aszimmetrikus és dózisfüggő. Az etambutol esetében a kezelés első fél évében a betegek közel 50 %-ában elindulhat a látóideg károsodása, amennyiben a készítményt 60-100 mg/kg/nap dózisban alkalmazzák.

Jellegzetes szemészeti mellékhatásokat okozhatnak a tetraciklinek, úgy mint homályos látás, miopizáció, kettőslátás, szürkehályog, sőt pseudotumor cerebri is kialakulhat.

Antidepresszánsok

Az antidepresszánsok egyre gyakrabban alkalmazott készítmények napjainkban. A triciklikus antidepresszánsok antikolinerg hatással rendelkeznek (imipramin, amitriptilin, nortriptilin). Ennek megfelelően tágíthatják a pupillát és következményesen akut zárt zugú glaukómás rohamot provokálhatnak predisponáló elülső szegmentum esetében (sekélyebb elülső csarnok, zárt vagy záródásra hajlamos zugi állapot). Az antikolinerg hatás részeként szájszárazságot,

szemszárazságot, homályosabb látást, akkomodációs nehézségeket is okozhatnak ezek a készítmények.

Antiepilepsziás szerek

Az antiepilepsziás szerek közül a topiramát és a vigabatrin okoz típusos szemészeti mellékhatásokat. A topiramát a szulfa gyógyszer csoportba tartozik és jellegzetes, nagy mértékű (8-9 dioptria) tranzitorikus miópiát, pupillatágulatot, sugártest eltéréseket valamint a lencse - szivárványhártya diafragma előre helyeződésével zárt zugú glaukómás rohamot produkálhat. A készítményt nem csak görcsrohamok kezelésére, hanem migrén neuropátiás fájdalom és depresszió kezelésére is széles körben alkalmazzák. Az egyéb szemészeti mellékhatások közül kiemelendő a kötőhártya vérbősége, a szaruhártya ödémája és a következményes homályos látás.

A vigabatrin súlyos látótér szűkületet okozhat, amely a kezelést kapó páciensek közel 30 %-ában kialakulhat, bilaterális irreverzibilis károsodást okozva. A látótér szűkület sokáig aszimptomatikus maradhat. A készítmény penetrálni képes a vér retina gáton, direkt hatást gyakorolva a bipoláris és az amacrin sejtekre, irreverzibilisen gátolva a GABA aminoszferáz enzimét.

Antineoplasztikus szerek

Az antineoplasztikus szerek széles skálája okozhat szemészeti mellékhatásokat elsősorban az alkiláló szerek, antimetabolitok és a mitózist gátló szerek. Ezek a készítmények nem differenciálnak a Neo plasztikus és a jóindulatú sejtek között teljes sejt pusztulását okozzák pont az igen gyakran használt Cyclo fosztva amit Flóra Uracil és dok szorul biciklin szemészeti mellékhatásai közül kiemelendő a kötőhártya-gyulladás, száraz szem kialakulása, fotó fóbia szaruhártyagyulladás, látásélesség romlása. Az Anti metabolitok közül a Citera BIN valamint az alk Ila ló ágensek, pl. Cisz Platin Optikus ne Ortizt is papilla ödémát okozhatnak központi idegrendszeri szövődményekkel társulva.

2. Diagnosztikai célra használt farmakonok a szemészetben

A szemészeti diagnosztikában gyakran alkalmazásra kerülnek különböző festékanyagok, melyek segítségével vizualizálhatók különböző szöveti eltérések, így alkalmasak mind a diagnózis felállításához szükséges információk nyerésére, illetve segítséget nyújtanak a károsodás súlyosságának megítélésben és ismételt vizsgálatok esetén a folyamat követésében. Mindezen farmakonok – jóllehet nem terápiás ágensek – a humán szervezetben kerülnek alkalmazásra, ezért fejlesztésük a gyógyszerekéhez hasonló szabályok alapján és eljárásokkal történik, és biztonsági paramétereikkel kapcsolatban is a gyógyszerekre vonatkozó elvárások az irányadók.

Szemfelszíni festékek

A szemfelszíni festékekről kémiai szerkezetüket tekintve általában elmondható, hogy egy benzol gyűrűhöz kapcsolva tartalmazznak egy kromofór (színhordozó) csoportot és egy un. auxokróm csoportot. Ez utóbbi egy olyan, önmagában színtelen atomcsoport, amely a kromofórhoz kapcsolódva befolyásolja annak fényabszorbeáló képességét. Az auxokróm csoportok közé tartozik például a hidroxilcsoport ($-OH$), az aminocsoport ($-NH_2$) és az aldehidcsoport ($-CHO$).

A szemfelszínen diagnosztikus céllal alkalmazott festékekről általánosságban a következőket érdemes megjegyezni:

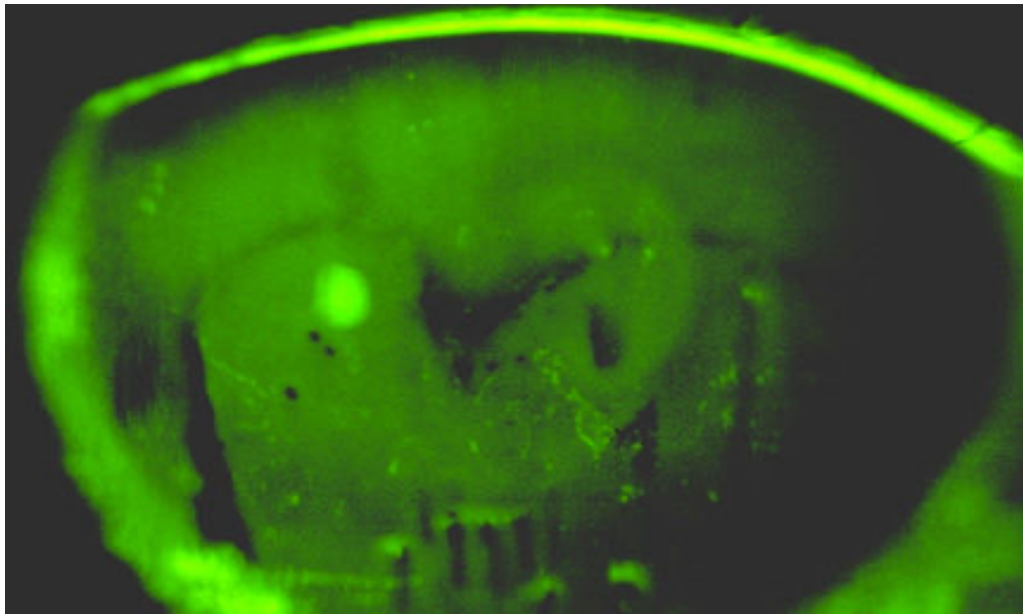
- az ép, egészséges szemfelszín nem festődik
- A festődés intenzitása egyenes arányban áll az elváltozás súlyosságával

Fluoreszcein

A fluoreszceint Adolf von Baeyer német vegyész szintetizálta 1871-ben (a különböző festékvegyületekkel kapcsolatos munkásságáért von Baeyer 1905-ben kémiai Nobel díjat kapott). A szer szemészeti felhasználása az 1880-as évektől kezdődött, már ekkor születtek leírások a cornea festődéséről, és a corneális epithelium sérüléseinek kimutathatóságáról. Ma a klinikai gyakorlatban a fluoreszcein di-nátrium sója kerül alkalmazásra (**1. ábra**). A festék legnagyobb fény-abszorpciója 465-490 nm-nél mérhető, míg az emissziós csúcs 520-530 nm között van. Vízoldékony anyag, lipid-szolubilitása elhanyagolható, a fiziológiás pH-n erősen ionizált állapotban található. Kevésbé lipofil természete miatt nem festi a cornea epitél sejtjeit,

az egészséges epitélium gyakorlatilag impermeábilis fluoreszceinre. Hidrofil tulajdonsága miatt jól oldódik a könnyfilmben és gyorsan szétterjed a szemfelszínen. Pozitív fluoreszcens festődés általában diszkomfort érzéssel és esetleg a látásélesség csökkenésével járhat. A fluoreszcein nem toxikus vegyület és nincs fotodinámiás hatása. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy abszorbeálja az UV fényt (UV-A) és kompetícióban lehet a riboflavinnal cross-linking eljárás során. ezért nem javasolt a fluoreszcein festés alkalmazása infekciózus keratitis cross-linking kezelése előtt, illetve során. Tulajdonságai miatt a fluoreszcein kiválóan hasznosítható a következő, a teljesség igénye nélkül felsorolt eljárásokban:

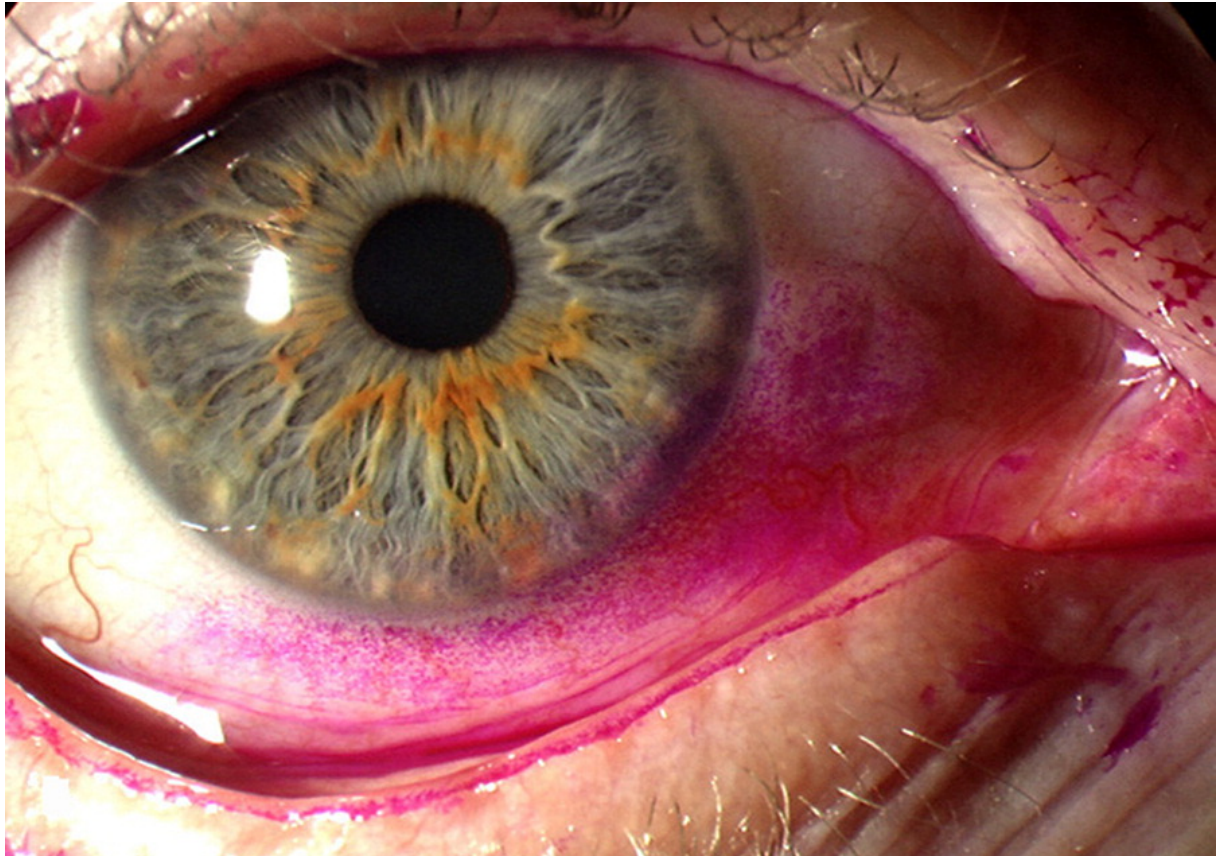
- A cornea epitélium integritásának megítélése, például cornea fekély, cornea oedema, keratitis, cornea idegen test esetén. Alkalmas a cornea epitélium regenerációs folyamatának követésére.
- A cornea epitéliális és endoteliális permeabilitásának meghatározása
- Könny film stabilitásmegítélése és az un. „break-up time” megmérése
- Fluoreszcein clearance idő meghatározása a könny film „turn-over”-ének megítélésére
- Kontakt lencse felhelyezés és használat helyességének felmérése
- Esetleges csarnok víz csorgás detektálása (Seidel teszt)
- Az intraokuláris nyomás meghatározása Goldmann tonométerrel



1. **ábra.** Fluoreszcein festékkal megfestett közepsúlyos száraz szem biomikroszkópos képe.

Bengál vörös

A bengál vörös festék egy tetra-kloro és tetra-jodo származéka a fluoreszceinnek. A fluoreszceinhez hasonlóan szintén di-nátrium sója kerül alkalmazásra a klinikai gyakorlatban **(2. ábra)**. A festék alkalmazását meglehetősen limitálja, hogy becseppentése után igen jelentős szubjektív panaszokat, szemfelszíni diszkomfortot okoz (égő, csípő érzés).



2. **ábra.** Enyhe száraz szem tüneteit mutató beteg szemfelszínének réslámpás képe 1%-os rose-bengal festék becseppentése után. Jól látható a kötőhártya finom szemcsés festődése.

Lissamine zöld

A lissamine zöld egy kitűnő biztonsági profillal rendelkező szerves festék, mely kettő aminos-fenol csoportot tartalmaz (**3. ábra**). A festék a károsodott szemfelszíni epitélsejtek megfestésére alkalmazható, lényegesen jobb mellékhatás profillal, mint a bengál vörös festék.



3. **ábra.** Lissamin zölddel megfestett szemfelszín biomikroszkópos képe. A kötőhártya zöldes festődése a károsodott epitélsejtek jelenlétét jelzi.

3. Lokális anesztetikumok

A lokális anesztézia módszerét kiterjedten alkalmazzák a szemészetben. A cornea és a conjunctiva érzéstelenítése az egyébként érzékeny szemfelszínen végzendő diagnosztikus eljárások (tonometria, gonoszkópia, stb.), illetve kisebb terápiás beavatkozások (idegen test eltávolítása, lézer eljárások, stb.) megvalósítását teszi lehetővé. A peribulbáris és retrobulbáris anesztézia pedig az intraokuláris és orbitális beavatkozások során vált mára rutinszerűen alkalmazott eljárássá. A lokális anesztézia hatalmas előnye az általános anesztéziával szemben az utóbbihoz mérhetően elhanyagolható kockázata és a kontraindikációk lényegesen ritkább előfordulása. Ez utóbbi tény különösen annak tükrében bír nagy jelentőséggel, hogy a szemészeti beavatkozásra kerülő betegek túlnyomó része idős, rendszerint több kísérőbetegséggel rendelkező egyén.

A lokális szemészeti anesztézia kezdetét a kokain topikális alkalmazása jelentette (Karl Koller, 1884). A szintetikus anesztetikumok megjelenését követően azonban a kokain kiszorult a klinikumban használatos szerek közül mellékhatásai és az addikció kockázata miatt. Az 1910-es évektől a procain került mind szélesebb körben bevezetésre, melyet 1936-ban Atkinson használt először retrobulbáris injekció formájában szemészeti műtéti érzéstelenítésre.

Kémia szerkezet és tulajdonságok

A szemészetben használt lokális anesztetikumok hasonló kémiai struktúrával rendelkeznek. A szerkezet jellemzője egy aromás mag (benzolsav vagy para-amino benzolsav) és egy kapcsolódó amino-csoport. Az aromás mag lipofil tulajdonságú és alapvetően ez az összetevő felelős a hatóanyag myelin-hüvelyen történő áthaladásáért, azaz az axoplazmába történő bejutásért. Az amino-csoport befolyásolja a szer vízzoldékonyságát, így annak diffúzióját és a vízterekben történő disztribúcióját. A fenti alapstruktúrához egy változó nagyságú szénhidrogén lánc csatlakozik észter-, vagy amidkötéssel keresztül. Ez utóbbi kötésnek megfelelően a lokális anesztetikumokat két csoportba: észter és amid csoportba soroljuk.

Az **észter** anesztetikumok (pl. a tetrakain és a prokain) a plazma pszeudokolinészteráz enzime által metabolizálódnak, ezért bár hatásuk gyorsan alakul ki, hatástartamuk is rövid. Fő metabolitjuk a para-amino benzoésav, mely általában felelős az e szerek által kiváltott allergiás reakcióért.

Az **amid** csoportba tartozó szerek (Pl.: lidokain, mepivakain, bupivakain) lebontása a májban történik, ezért hatásuk lényegesen hosszabb, de emiatt kifejezettebb toxicitással is rendelkeznek.

A különböző szerekkel kiváltható lokális anesztézia tulajdonságait számos tényező befolyásolja. A szerek előbb ismertetett kémiai tulajdonságai mellett azoknak az erekre kifejtett hatása (vazokonstriktó-vazodilatáció), illetve a fehérje-kötő képességük is nagyban befolyásolja az elérhető hatás minőségét. A szerek tulajdonságai mellett az alkalmazott technika, a különböző anesztetikumok kombinációjának használata, illetve kiegészítő – nem anesztetikum - hatóanyagok alkalmazása is nagyban befolyásolhatja az elért hatást. Ez utóbbira példa a lokális anesztetikum kombinációja vazokonstriktor anyagokkal – pl. tonogén – a szöveti keringés lokális csökkentése érdekében, melynek eredményeként megnő a hatás időtartama (a kimosódás elhúzódása miatt) egyben pedig csökken a szisztémás mellékhatás valószínűsége. Az utóbbi időben vizsgálatok folytak a hialuronidáz enzim egyidejű lokális alkalmazásával is, egyes területeken ugyanis ezt az anyagot már sikeresen használták más injektált gyógyszerek szöveti hozzáféréseinek, diszperziójának és felszívódásának növelése érdekében (pl. citosztatikumok esetében).

Szemészeti beavatkozások során alkalmazott anesztézia típusai

Általános anesztézia

Szemészeti beavatkozások során általános anesztézia alkalmazására általában csak kooperációra nem alkalmas, vagy nem képes betegek - így gyermekek, illetve súlyos tremorban szenvedő, illetve pszichiátriai vagy egyéb okokból nem kooperábilis felnőttek esetében kerül sor. További indikáció, ha a beteg allergiás a felhasználható lokális anesztetikumokra.

Lokális anesztézia

Retrobulbáris anesztézia

Retrobulbáris (vagy intrakonális) anesztézia során a hatóanyagot a bulbus mögé, az egyenes szemizmok által kialakított ún. intraconális térbe juttatjuk. A módszerrel jó okuláris akinézia és anesztézis érhető el, hatása alatt csaknem minden típusú intraokuláris műtét kivitelezhető. Ma elsősorban a hosszú beavatkozások, hátsó szegmentum műtétek esetében kerül alkalmazásra (4. ábra).

Peribulbáris anesztézia

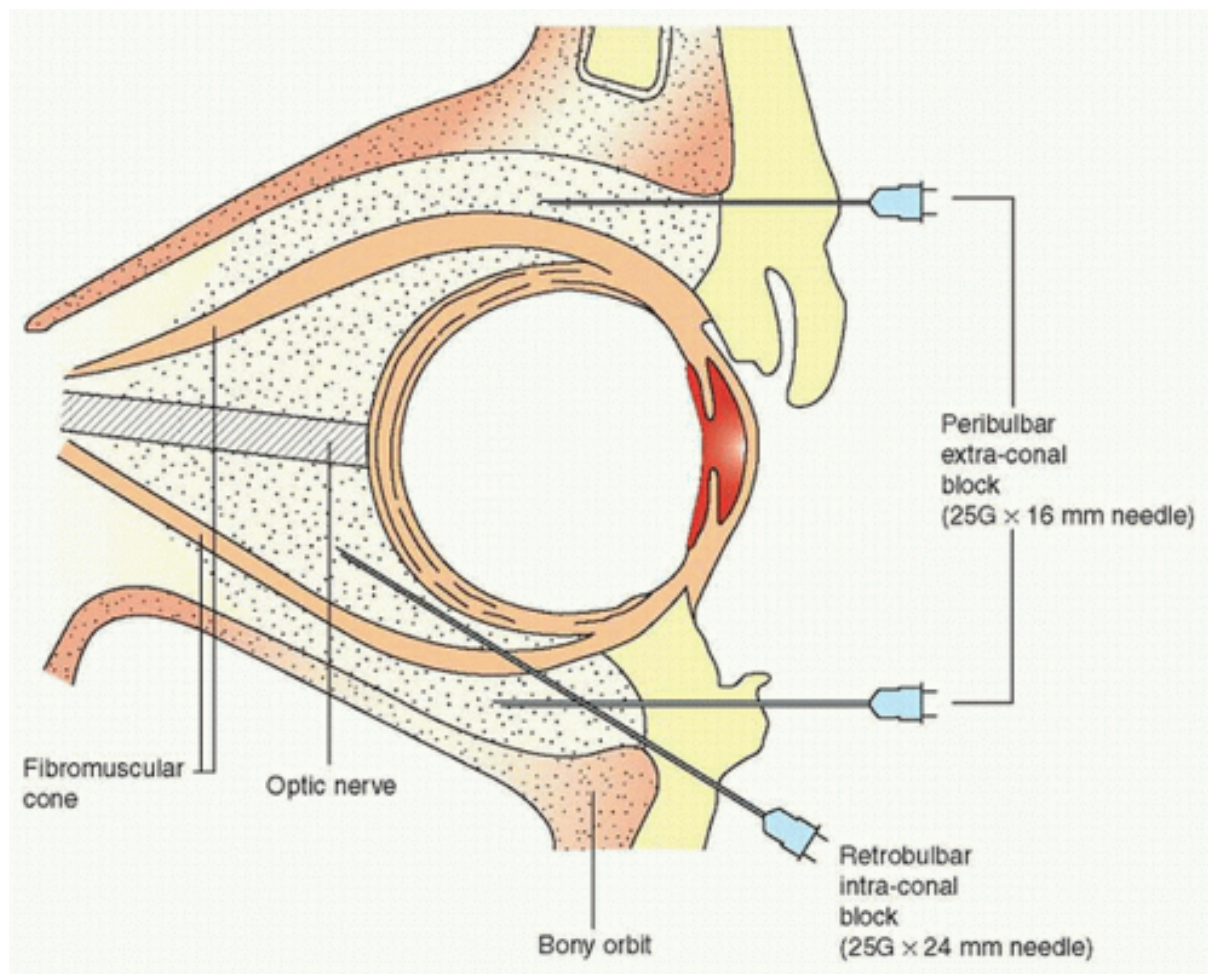
Peribulbáris (vagy extrakonális) anesztézia során a hatóanyagot a bulbus equatoriális területén túli kötőszövet juttatjuk. Az adott területen futó idegek működésének gátlásával érhető el az érzéstelenítő hatás. A teljes érzéstelenítő hatás eléréséhez legalább két beadási pont szükséges (a bulbustól nazálisan és temporálisan elhelyezkedő kötőszövetek). A retrobulbáris anesztéziához hasonlóan jó okuláris akinezis és analgészia váltható ki vele, de alkalmazása ma már csak akkor jön szóba, ha a katarakta megoldása mellett az iris manipulációja is szóba jön **(4. ábra)**.

Parabulbáris (sub-Tenon) anesztézia

A sub-Tenon anesztéziához tompa kanült használatos, így ebben az esetben a legkisebb a bulbus iatrogén sérülésének esélye. Peri-, és retrobulbáris anesztézia esetén ugyanis az injektáláshoz használt tű bulbusfal sérülést okozhat. Ezen felül ez utóbbi érzéstelenítő módszerek retrobulbáris vérzést, látóideg sérülést, akár subarachnoideális diffúziót is okozhatnak (ez utóbbi szövödmény életet veszélyeztető állapot is lehet). Ugyan nem létezik teljesen biztonságos, bizonyosan szövödménymentes érzéstelenítő módszer, a sub-tenon blokk relatíve a legbiztonságosabb az elérhető eljárások között.

Topikális anesztézia

A katarakta sebészetben ma a leggyakrabban alkalmazott eljárás az intrakamerálisan adott lidokainnal kombinálva. A módszer hatékonysága és szinte tökéletes biztonságossága mellett jelentősen segíti az ambuláns (egy napos) sebészet elterjedését és nem melleleg rendkívül költség-hatékony. Szükség esetén kiegészíthető orális vagy intravénás szedatívumok adásával. Hátránya, hogy nem eredményez akinéziát és nem hozza létre az iris és a ciliáris test tökéletes szenzoros blokkját. Ezért elsősorban jól kooperáló betegek rövid beavatkozása során alkalmazható.



4. ábra. Lokális anesztézia típusai.

Forrás: <https://aneskey.com/anesthesia-for-head-and-neck-surgery/>

Hatóanyagok

Kokain

Ma már gyakorlati jelentőséggel nem bír, történelmi szerepe miatt érdemel említést. Az 1800-as évek végén alkalmazták (kokain hidroklorid, 1-4%-os oldatban), hatása 1-2 órát tartott és ebben a formában a lokális anesztézia mellett számottevő vazokonstriktációt is okozott. Lokális alkalmazásának akadálya az ismert okok mellett kifejezett epiteliális toxicitása is.

Tetracain

Észter típusú helyi érzéstelenítő, orvosi célokra történő forgalmazása 1941-ben kezdődött. Hidroklorid formában hozzáférhető, toxicitása alacsony. Szemcseppként történő alkalmazása

esetén a hatás 20-30 másodperc múlva jelentkezik, de 15 percnél általában nem tart tovább. Lokális alkalmazása esetén a mellékhatások gyakorisága alacsony, viszketés és ritka esetben epitéliális toxicitás fordulhat elő.

Lidocain

Amid típusú hatóanyag, az egyik leggyakrabban alkalmazott érzéstelenítő szer, 1949 óta van kereskedelmi forgalomban. Hatása membránstabilizáló tulajdonságán alapul, emiatt antiaritmiás szerként is alkalmazzák (kamrai ritmuszavarok kezelésére, Vaughan-Williams beosztás szerinti I/B osztály). Helyi érzéstelenítő hatása az axonok ingerületvezető képességének gátlásán alapul. Hatása gyorsan (4-5 perc alatt) kialakul és kb. 1 órán át tart. A hatás időtartama vazokonstriktor anyag (Tonogén) egyidejű alkalmazásával megnyújtható. Gyakran alkalmazzák műtéti érzéstelenítésre elülső szegmentumot érintő bulbus megnyitó műtétek esetén az elülső csarnokba adva.

Mepivacain

Amid típusú hatóanyag, a lidokainéhoz hasonló hatásparaméterekkel.

Bupivacain

Amid típusú hatóanyag, melynek hatása a lidokainénál lényegesen lassabban alakul ki, azonban hatása sokkal hosszabb, vazokonstriktor együttes alkalmazása nélkül is akár 8 órán keresztül biztosíthat anesztéziát. Önmagában ritkán alkalmazzák, de lidokainnal, vagy mepivakainnal kombinált keverékével gyors, teljes és hosszan tartó hatás érhető el.

Proparacain

Észter típusú helyi érzéstelenítő szer. Kifejezett zsíroldékonysága miatt hatása gyorsan alakul ki, ezért az esetleges, szer által okozott diszkomfort érzés is nagyon rövid. Az érzéstelenítő hatás az alkalmazás után már 15-20 másodperccel jelentkezik, de 20 percnél nem tart tovább. A rendelkezésre álló helyi érzéstelenítő szerek közül a proparacain rendelkezik a legkedvezőbb mellékhatás spektrummal, a többi hasonló hatású szertől jelentős mértékben eltérő szerkezete miatt pedig gyakorlatilag allergiás keresztreakció sem fordul elő. Speciális alkalmazási területe a corneális fekély miatt történő bakteriális mintavétel előtti érzéstelenítés, mivel gyakorlatilag nem rendelkezik baktericid tulajdonsággal.

Oxibuprokain

Észter típusú hatóanyag, hivatalos elnevezése a benoxinát is. A szemfelszín érzéstelenítésére az egyik leggyakrabban használt hatóanyag (HUMACAIN, 4 mg/ml). Hatása a tetrakainéhoz és a proparakainéhoz hasonló. Jól használható fluoreszceinnel kombinálva szemfelszíni diagnosztikában.

A lokális anesztetikumok mellékhatásai

A lokális anesztetikumok mellékhatásai nem túl ritka jelenségek, de túlnyomó részt enyhe formában jelentkeznek, a súlyos allergiás reakciók nagyon ritkák. A leggyakoribb a szemfelszínen jelentkező égő és viszkető érzés, ez azonban az alkalmazás után néhány perccel általában megszűnik. Nagyobb veszélyt jelent krónikus használatuk, melynek hatására neurotrofiás keratopátia alakulhat ki.

Elsősorban az észter típusú helyi érzéstelenítők válhatnak ki I. típusú túlérzékenységi reakciót. Ebből a szempontból a tetrakain tekinthető a legkevésbé előnyös szernek, ezért ismerten allergiás betegek esetében használatát célszerű kerülni. Mint az korábban említésre került, a proparakain – annak ellenére, hogy észter típusú szer – általában biztonságosan használható allergiás anamnézissel rendelkező betegek esetében is. A helyi érzéstelenítő szerek topikális alkalmazása során fellépő szisztémás mellékhatások rendkívül ritkák. Fellépésük esetén a tünetek kezelése mellett az alkalmazott szer használatának azonnali felfüggesztése kötelező.

4. Midriatikumok és cikloplégiás szerek

Mind diagnosztikus, mind terápiás célból szükségessé válhat a pupilla tágítása (midriázis). A pupilla tágítása gyógyszeresen kétféle mechanizmussal érhető el: egyrészt az iris dilatátor izmának stimulációjával (szimpatomimetikumok), másrészt pedig sphincter izomzat bénításával (paraszimpatolitikumok). A cikloplégiás szerek ez utóbbi módon, a ciliáris izom bénításával érik el hatásukat, a cikloplégiát.

A gyógyszeres pupillatágítás indikációi a következők szerint csoportosíthatók:

I. Diagnosztikus célú pupillatágítás

I/1. Felnőtt betegeknél a szemfenék vizsgálat megfelelő kivitelezéséhez és a retina teljes áttekintéséhez elengedhetetlen a midriázis.

I/2. Kisgyermekekben cikloplégia szükséges a teljes fénytörési erő (refrakciós érték) pontos meghatározásához. Elengedhetetlen a cikloplégia a strabizmus diagnosztikája és vizsgálata során a myopia és a pseudomyopia elkülönítéséhez.

II. Terápiás célú pupillatágítás

II/1. A midriázis szerves részét képezi a pupilláris blokk mechanizmusú másodlagos zárt zugú glaucoma és a miszdierekciós mechanizmusú szemnyomás emelkedés kezelésének.

II/2. Midriázist kell alkalmazni az anterior uveitis kezelése során a poszterior és anterior synechiák megszüntetésére és prevenciójára.

II/3. Cikloplégia: az uvea gyulladása esetén a korpusz ciliare nyugalomba helyezése mind a gyulladás csökkentése, mind pedig a beteg szubjektív panaszainak (fájdalomérzés) enyhítése céljából nagyon fontos.

III. Sebészeti alkalmazás

Midriázis és cikloplégia szükséges az intraokuláris sebészeti beavatkozások (katarakta, vitroretinális sebészet) során.

Midriatikumok

A midriatikumok szimpatomimetikus szerek (adrenerg agonisták), melyek az iris dilatátor izom stimulációjával hozzák létre a midriázist. A klinikai gyakorlatban általánosan e célra használt szerek a fenilefrin és hidroxiamfetamin. Mindkét szer stimulálja az iris dilatátor izmát, valamint

a Müller izmot is, mely utóbbi hatásuk miatt a felső szemhéj retrakcióját válthatják ki. A szemfelszínre cseppentve bejutnak a conjunctiva szöveteibe is, ahol szimpatomimetikus hatásuknak megfelelően vazokonstriktációt okoznak, a kötőhártya elhalványodását okozva.

Cikloplégiás szerek

Cikloplégia kiváltására cholinerg antagonistá szereket alkalmazunk, melyek blokkolják a ciliáris izom muszkarin receptorait, gátolják annak kontrakcióját és ezáltal cikloplégiát idéznek elő. A klinikai gyakorlatban többféle cikloplégiás szer áll rendelkezésre, melyeknek hatásmechanizmusa hasonló, azonban hatáserősségükben, valamint farmakológiai, farmakokinetikai és biztonságfarmakológiai profiljukban jelentősen különbözhetnek.

Atropin

A leggyakrabban használt és legrégebbi cikloplégiás szer. Az atropin az *Atropa belladonna* (magyar nevén: nadragulya) alkaloidja, melyet Heinrich Mein német vegyész állított elő először tisztított kristályos formában. Szintetikus előállítását elsőként Richard Willstätter valósította meg 1901-ben. Cikloplégiás hatása a legerősebb az ismert szerek közül, ezért egyben a cikloplégiás szerek „gold standard”-jaként is jegyzik: az egyéb szerek hatását általában az atropin-hatás százalékában szokták megadni.

Homatropin

A homatropin az atropin félszintetikus származéka.

Szkopolamin

A Hyoscyamus niger (magyar nevén: beléndek) alkaloidja.

Cyclopentolate

Szintetikus atropin analóg, melyet először 1952-ben állítottak elő. kiváló cikloplégiás hatása és jó biztonsági profilja miatt gyakran használt cikloplégiás szer.

Tropicamide

A tropik sav szintetikus származéka.

Kontraindikáció és mellékhatások

A midriatikumok és a cikloplégiás szerek használata nem javasolt, illetve csak rendkívüli óvatossággal lehetséges szűk csarnokzug, sekély elülső csarnok esetén.

5. Antiallergikumok

Az allergia korunk egyik népbetegsége, egyes felmérések szerint a fejlett világ lakosságának közel fele szenved valamilyen allergiás problémától. A szem az allergiás panaszok egyik gyakori célszerve: a tünetek a kellemetlen, viszkető érzéstől a súlyos, a látást is veszélyeztető eltérésekig terjedhetnek (**5., 6. ábra**). Főleg egyes pollengazdag időszakban az allergiás szempanaszokkal jelentkező betegek a szemészeteken megjelenő páciensek jelentős hányadát teszik ki. Az allergiás folyamat pathomechanizmusának megértése és a betegség különböző klinikai formáinak elkülönítése alapvető fontosságú a megfelelő terápia beállításához.



5. **ábra.** Allergiás kötőhártya reakció klinikai képe.



6. **ábra.** Súlyos allergiás kötőhártya érintettség: papilláris reakció a tarzális kötőhártyán.

Az allergia kezelésének pathofiziológiai alapjai

A szem allergiás folyamataiban számos molekula és sejt típus játszik szerepet. A terápia ennek az összetett folyamatnak a gátlásán, az allergiás kaszkád meghatározó lépéseit blokkoló farmakológiai ágensek alkalmazásán alapul. Az allergiás tünetek kialakulása során az előzetesen szenzitizált szem szöveteiben az allergiát kiváltó allergén reagál az allergént megkötő specifikus IgE molekulával, mely kötődik a hízósejtek felületére. Ez a reakció indítja el a hízósejtek degranulációját és az allergiás folyamat mediátorainak, így elsősorban a hisztaminnak a következményes kibocsátását. A hisztamin mellett számos egyéb faktor is szerepet játszik a folyamatban, így különböző enzimek (triptáz, chimáz, savas hidroláz, stb.), illetve a hízósejtek által újonnan szintetizált és szekretált prosztaglandinok, tromboxán, leukotriének, PAF (trombocita aktiváló faktor), valamint további kemokinek és adhézións molekulák. ez utóbbiak hatására gyulladásos sejtek áramlanak az érintett mukózába és megkezdődik a késői reakció.

A korai fázis az allergénnel való kontaminációt követően azonnal jelentkezik és fő tünete a viszketés. Emellett jelentkezhet a szem kipirosodása, chemosis és könnyezés. A késői reakció általában legalább 5-6 órával követi a korai fázist és tünetei az allergén expozíciót követően is hosszú ideig fennállnak. Ezek a tünetek a krónikus allergiás folyamat során észlelhető perzisztens gyulladásnak felelnek meg, melyet a mukózát infiltráló sejtek (eozinofil, bazofil, neutrofil sejtek és T-limfociták) okoznak. Tovább rontja a folyamatot, hogy a késői fázisban a conjunctiva és cornea epitél sejtei is fokozzák az allergiás reakciót kemokinek, citokinek és adhézións molekulák expressziójával, melyek fenntartják és krónikussá alakítják a lokális gyulladást és nem megfelelő kezelés esetén szöveti remodellinghez és a szemfelszín irreverzibilis károsodásához vezethetnek.

Az allergia terápiájának célpontjai

IgE

Az IgE az egyes típusú allergiás reakció kulcsmolekulája. Az allergén reakciója a hízósejt megfelelő receptoraihoz kötődő IgE molekulával indítja el a hízósejt degranulációját és a gyulladásos mediátorok kibocsátását.

Hízósejt

A hízósejtnek (mastocyta) jelenleg kettő típusa ismert: a triptáz szekretáló (MCT) típus, és a triptáz/kimáz szekretáló (MCTC) típus. Ismereteink szerint a szemfelszínen túlnyomó részt az MCTC típus található meg, melynek aránya tovább emelkedik a krónikus allergiás folyamat során.

Hisztamin

A hisztamin az allergiás kaszkád egyik legfontosabb molekulája. Számos biológiai hatással rendelkezik, melyeket 4 különböző receptoron (H1-H4) fejt ki. A conjunctivában mind a 4 receptortípus jelen van. A H1 receptor testszerte jelen van, a szem allergiás folyamatában ez a típus tehető elsősorban felelőssé a viszketés megjelenéséért és a szemfelszíni szövetek duzzadásáért. A H2 receptor elsősorban a gyomor mukózában expresszált, de a szemfelszínen is jelen van és a H1 receptorral együtt felelős az allergiás folyamat során kialakuló vazodilatációért. A H3 receptor – bár jelenléte kimutatható – valószínűleg kevésbé jelentős, illetve jelenleg nem teljesen ismert a szemfelszínen betöltött szerepe. A H4 receptor elsősorban a leukocitákban és hízósejtekben mutatható ki és stimulációja a mastocyták és eozinofil sejtek aktivitásához vezet. Ez utóbbi receptor fontos immunmoduláló hatása miatt számos immunológiai eltérésben válhat terápiás targetté.

Prostaglandinok és leukotriének

A prosztaglandin D2 és számos leukotrién játszik fontos szerepet a sejtes infiltráció, kemózis és megnövekedett vaszkuláris permeabilitás kialakulásában, ezért szintézisük és hatásuk blokkolása jelentősen befolyásolhatja az allergiás folyamatot.

Citokinek

Az ide sorolható ágensek (interleukin 4, interleukin 5, trombocita aktiváló faktor [PAF], tumor necrosis faktor [TNF]) jelentős szerepet játszanak a gyulladásos reakcióban. Funkciójuk elsősorban egyes sejt adhéziós molekulák stimulációja, melyek az eozinofil és neutrofil sejtek, valamint a T-limfociták aktiválása és szöveti infiltrációjának kiváltása révén a késői típusú allergiás reakció fontos alkotóelemei.

Eozinofil sejtek és T-limfociták

Mindkét sejttípus alapvető szerepet játszik az allergiás reakció kialakulásában. A szemfelszín eozinofil sejtes infiltrációja és a gyulladásos faktorok következményes aktivációja jelentősen növelik a cornea érintettségének veszélyét és az allergiás keratoconjunctivitis kialakulásának kockázatát. Az eozinofil sejtek által kibocsátott fehérjék toxicitása miatt a cornea epitél

desquamációja következhet be megbontva ezzel a cornea felszínének integritását. A T-sejtek szintén szerepet játszanak a szemfelszín károsodásában.

Az allergiás szembetegség kezelése

Nem gyógyszeres kezelés

Bár jegyzetünk elsődleges célja a szemészeti gyógyszeres kezelési lehetőségek ismertetése, az allergiás betegségek esetében feltétlenül szükséges néhány szóban megemlíteni a nem gyógyszeres terápia lehetőségeit is. Az allergia kiváltó oka az allergén, ezért ennek eliminálása a tökéletes oki terápia. Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy lehetőség szerint törekedni kell az allergén kiiktatására allergén-mentes környezet, illetve az allergén elkerülésének megvalósításával. Amennyiben a teljes allergén-mentesség nem oldható meg, akkor is segíthet az allergén mennyiségének csökkentése, illetve minél hamarabb történő eltávolítása. Ez a szemfelszín esetében az műkönny gyakori használatával valósítható meg, mely a szemfelszíni folyadékmennyiség növelésével hígítja, illetve lemossa az allergént. Az eljárás kis hatékonyságú, de kiegészítő terápiaként szóba jön. A tünetek enyhítésére alkalmazható un. hideg kompresszió is, mely a conjunctivális erek konstriktójának kiváltásával csökkentheti a duzzanat-ödémásodás mértékét, illetve mérsékelheti az allergiás kaszkád mediátorainak mennyiségét.

Gyógyszeres terápia

Az allergia kezelésére ma már számos különböző hatásmechanizmusú szer áll rendelkezésre. A gyógyszeres terápia kezdeteit a különböző topikális dekongesztánsok, az első generációs antihisztaminok és az első masztocita stabilizáló szer, a cromoglikát (v. cromolyn) jelentette. Ma már ezeket a szereket csak történeti érdekességük miatt érdemes említeni.

A dekongesztánsok hatásukat vazokonstriktor tulajdonságuk miatt fejtik ki, ezért bár a kifejezett érrajzolatot és az ödémás duzzanatot csökkenthetik, nem befolyásolják az allergiás kaszkádot és így általában az egyéb tüneteket sem. Emellett hatásuk általában rövid és alkalmazásuk – elsősorban a szimpatomimetikumok esetében – tachyphylaxist vált ki, így összességében használatuk ma már nem javasolt.

Az első generációs antihisztaminok (szemcseppként az antazolin és a pheniramine került forgalmazásra) még ma is hozzáférhető hatóanyagok, azonban korlátozott hatékonyságuk és mellékhatásaik miatt ma már ezek helyett is célszerűbb a nagy választékban rendelkezésre álló korszerűbb és hosszabb hatású topikális készítményeket választani.

A cromoglikát az első hízósejt stabilizáló szer, melyet a fogpiszkálófűből (*Ammi visnaga*) izoláltak. Bár még ma is hozzáférhető különböző, főleg vény nélkül kapható szemcseppekben, ma már számos modernebb hízósejt stabilizáló áll rendelkezésre, ezért hatóanyagként egyre inkább háttérbe szorul. Történeti jelentősége – a hízósejt stabilizáló szerek prototípusa – miatt a hasonló hatású szerek erősségét és hatékonyságát ma is a cromoglikátéhoz hasonlítják.

Antihisztaminok

Levocabastin

Viszonylag régi, második generációs, de ma is elterjedten használt H1 antagonistá szer, melyet a Janssen Pharmaceutica fedezett fel és szintetizált meg 1979-ben. Központi idegrendszeri hatással nem rendelkezik köszönhetően elsősorban szelektivitásának: különböző receptor-kötési vizsgálatok igazolták, hogy a levocabastin nem, vagy alig reagál adrenerg, dopamin, serotonin vagy opiát receptorokkal. A H1 receptorok blokkolása mellett kimutatták az un. adhézios molekulák expressziójára kifejtett gátló hatását is, mely által gátolja az eozinofil sejtek aktivációját és migrációját. Topikális készítmény formájában, napi 2x alkalmazással jól használható az okuláris allergiák enyhébb formáinak kezelésére és tüneteinek enyhítésére.

Emedastin

Szelektív H1 antagonistá hatóanyag. Az allergiás conjunctivitis jól reagál naponta 2x alkalmazott topikális emedastin kezelésre. Különböző összehasonlító klinikai vizsgálatok alapján az emedastin hatékonyabbnak bizonyult a hasonló hatásmechanizmusú (H1 antagonistá) levocabastinnál és a kettős hatású (H1 antagonistá + masztocita stabilizáló) nedocromilnál.

Mastocyta stabilizáló (degranuláció gátló) szerek

N-acetil aszpartil glutamát (NAAGA)

Mastocyta stabilizáló hatású vegyület, emellett alkalmazása csökkenti az eozinofil sejtek által kiválasztott un. eozinofil kationos protein (ECP) szintjét, azaz valószínűleg szerepet játszik az eozinofil sejtek aktivációja által okozott károsodás csökkentésében. A fentiek mellett gyulladáscsökkentő hatása is kimutatható.

Nedocromil

Összetett hatású vegyület, mely a mastocytákon kívül az eozinofil és egyéb gyulladásos sejtek aktivitását is gátolja. klinikai vizsgálatokban hatékonyan csökkentette az allergiás

conjunctivitis tüneteit. A cromoglikátnál erősebb hatású, emellett a megfelelő terápiás eredmény napi 2x adagolás mellett is elérhető.

Lodoxamid

Az egyik legerősebb ismert mastocytá stabilizáló szer, hatása legalább 2000-szerese a cromoglikáténak. A hízósejtekre kifejtett hatása mellett az allergén expozíciót követően csökkenti a gyulladásos sejtek megjelenésének mértékét a könny folyadékban, továbbá az N-acetil aszpartil glutamáthoz hasonlóan gátolja az eozinofil kationos protein (ECP) szintjének emelkedését, azaz az eozinofil aktivációt. Ez utóbbi tulajdonsága miatt alkalmazása célszerű olyan allergiás folyamatokban, amelyekben az eozinofil sejtek és mediátoraik jelentős szerepet játszanak (elsősorban a vernalis keratoconjunctivitis és az atópiás keratoconjunctivitis).

Pemirolast

A cromoglikátnál kb. 100x kifejezettebb hatású mastocytá stabilizáló szer. Jelentős mértékben javítja az allergiás folyamat során jelentkező viszkető érzést. Érdekességgként megemlíthető, hogy számítógépes molekulaszervezeti vizsgálatok alapján a pemirolast szóba jöhet, mint a COVID-19 egyik lehetséges gyógyszere, ugyanis a hatóanyag feltehetően képes blokkolni a SARS-CoV-2 (COVID-19) vírus tüskefehérjéjét és megakadályozni a fertőzés létrejöttéhez szükséges kapcsolódást a vírus és a humán sejtek ACE-2 receptora között.

Kettős támadáspontú (antihisztamin/degranuláció gátló) szerek

Ketotifen

A szert a Sandoz szabadalmaztatta 1970-ben, gyógyászati forgalmazása pedig 1978-ban kezdődött. A ketotifen kettős hatású szer: egyrészt szelektíven hat a H1 receptoron annak inverz agonistájaként (azaz a hisztaminnal ellentétes hatást vált ki a receptoron), másrészt pedig gátolja a mastocyták, eozinofil és bazofil sejtek gyulladásos mediátorainak kibocsátását. Gyermekkorban is biztonságosan alkalmazható.

Azelastin

Többszörös támadáspontú hatóanyag, melyet 1986 óta forgalmaznak. Antihisztamin hatását főleg - de nem kizárólag - a H1 receptoron fejti ki, emellett gátolja a hízósejtek hisztamin kibocsátását és csökkenti a TNF- α , leukotrién, endothelin-1 és trombocita aktiváló faktor (PAF) szintet. A levocabastinhoz mérhető módon csökkenti az allergiás tüneteket, egyetlen igazán említésre méltó specifikus mellékhatása pedig a ritkán jelentkező ízérzés-zavar.

Epinastin

1994 óta forgalomban levő szer, mely a H1 receptor mellett affinitást mutat a H2, valamint az 5-HT2 (hidroxi-triptamin, szerotonin) receptorokhoz is. A mastocyták stabilizálása mellett gyulladásgátló hatásának hátterében egyéb mechanizmusok, így a tromboxán A2, a prosztaglandin D2, a trombocita aktiváló faktor (PAF) és a substance P gátlása áll, továbbá gátolja az eozinofil sejtek kemotaxisát. Hatása gyorsabban alakul ki és tovább tart a H1 receptorokon, mint a ketotifené. Fontos farmakokinetikai tulajdonsága, hogy nem jut át a vér-agy gáton.

Olopatadin

Az egyik leghatékonyabbnak tartott kettős támadáspontú antiallergiás hatóanyag, 1997 óta van forgalomban. H1 antagonist és mastocyta stabilizáló hatása mellett gyulladáscsökkentő tulajdonsággal is rendelkezik, emellett pedig számos ponton gátolja az allergiás kaszkád kialakulását. H1 receptor affinitása rendkívül szelektív, sem az egyéb hisztamin receptorokkal (H2-H4), sem az adrenerg, muszkarinerg és dopaminerg receptorokkal nem lép interakcióba. Hosszú hatása elsősorban annak köszönhető, hogy gátolja a késői fázis meghatározó molekuláinak, a tromboxán A2-nek, a leukotriéneknek és a trombocita aktiváló faktornak (PAF) a kibocsátását. Összehasonlító klinikai vizsgálatokban a legtöbb, topikálisan alkalmazott antiallergiás hatóanyagnál – így a levocabastinnál, a nedocromilnál, az epinastinnál és a ketorolacnál is - hatékonyabbnak és jobban tolerálhatónak bizonyult.

Alcaftadine

Viszonylag új fejlesztésű hatóanyag (forgalmazás kezdete: 2010.), mely mastocyta degranuláció gátló hatása mellett a H1, H2 receptorok mellett kisebb mértékben a H4 receptorokat is gátolja. Az eozinofil infiltrációt valószínűleg ez utóbbi hatásán keresztül gátolja. előnye a korábban ismertetett és valamennyi esetben napi 2x-i adagolást igénylő szerekkel szemben hosszú hatása, melynek köszönhetően elegendő napi 1x alkalmazni.

Bepotastin

Szintén újabb fejlesztésű szer, szemcseppként történő alkalmazását az FDA 2009-ben engedélyezte. Nagy szelektivitású H1 blokkoló, a hízósejtek stabilizálása mellett gátolja az eozinofil sejtek migrációját a gyulladásos területekre. Napi 2x adagolást igényel, okuláris mellékhatása ritka. Viszonylag rövid alkalmazási története miatt egyéb hatóanyagokkal történő összehasonlítása még távolról sem teljes.

Kortikoszteroidok

A szteroidok szemészeti alkalmazásával külön fejezetben (13. fejezet) részletesen foglalkozunk, ezért itt csak a szem allergiás megbetegedéseinek kezelésében betöltött szerepüket foglaljuk össze röviden - a részleteket illetően utalunk a 13. fejezetben leírtakra. A szteroidok az eddig ismertetett szerek hatásmechanizmusától eltérő módon fejtik ki hatásukat: gátolják a hízósejtek proliferációját és a gyulladásos sejtek aktiválását, csökkentve ezzel az allergia sejt-mediálta folyamatait. Ennek megfelelően hatásuk elsősorban a késői fázisban használható ki. Fontos azonban megemlíteni, hogy míg az antihisztaminok és a mastocyt stabilizáló szerek topikálisan gyakorlatilag mellékhatás nélkül alkalmazhatók, addig a szteroidok huzamosabb használata gyakran jár káros következményekkel (katarakta, szemnyomás emelkedés, stb.), ezért alkalmazásuk csak nagy odafigyeléssel és csak rövid, lehetőleg 2 hétnél nem hosszabb időszakokban történjen. A mellékhatások elkerülése céljából szteroidterápia alkalmazása esetén lehetőség szerint törekedni kell az un. „soft” szteroidok alkalmazására. Ez utóbbi szerek (fluorometholon, loteprednol, rimexolon) részletes leírását szintén a 13. fejezetben ismertetjük.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)

A hatástani csoporttal külön fejezetben (x. fejezet) foglalkozunk. Itt annyit érdemes megemlíteni, hogy bár hatásuk alapján ezek a szerek elvileg alkalmazhatók a szteroidok alternatívjaként, klinikai vizsgálatokban hatékonyságuk elmaradt mind a szteroidok, mind pedig az antihisztaminok hatásától. Ennek oka elsősorban abban keresendő, hogy a prosztaglandinok lényegesen kisebb szerepet játszanak az allergiás folyamatokban, mint más, a NSAID szerekkel jól kezelhető betegségekben. Jelenleg a hatástani csoportba tartozó szerek közül egyedül a ketorolac tromethamin indikációi között szerepel az allergiás conjunctivitis. Az elvégzett vizsgálatok alapján ez a szer hatékonyabbnak bizonyult a placebonál az allergiás conjunctivitis okozta viszketés, égő érzés és kipirosodás csökkentésében.

Leukotrién receptor antagonisták

Szemészeti készítményben jelenleg nem hozzáférhetők, de orális adagolásuk enyhíti az allergiás conjunctivitis tüneteit, ugyanakkor hatásuk elmarad az orális antihisztaminok hatékonysága mögött. Az asztmás betegek kezelésére alkalmazott montelukast jótekon hatásának bizonyult vernalis keratoconjunctivitis kezelése során.

Calcineurin inhibitorok

A sejt mediálta hiperszenzitivitás és késői reakció meghatározó szerepet játszik az okuláris allergia legsúlyosabb formáinak számító atópiás és vernalis keratoconjunctivitiszekben. A kettős támadáspontú szerek – bár jól használhatók az allergiás conjunctivitisz kezelésében – általában nem elég hatásosak a keratoconjunctivitisz aktív formáinak kezelésében. Ez utóbbi esetekben a terápia szükséges elemei a kortikoszteroidok, azonban ezek krónikus alkalmazása súlyos mellékhatásokkal (glaukóma, katarakta) járhat. A szteroidok kiváltásának egyik lehetséges alternatívája a calcineurin inhibitor szerek alkalmazása. A hatástani csoport tartoznak a cyclosporin, a tacrolimus és a pimecrolimus, melyek közül szemészeti készítmény formájában az első kettő érhető el (házánkban szemcseppként csak a cyclosporin van forgalomban). Mind a cyclosporin, mind pedig a tacrolimus a cyclophilin receptorokon keresztül hatva gátolja a T-sejtek aktivációját, emellett szintén gátolják a hisztamin felszabadulását a mastocytákból és bazofil sejtekből.

A cyclosporin jó hatásfokkal alkalmazható a súlyos allergiás tünetek enyhítésére, azonban az előzetes eredmények alapján a 0.05%-os formulációnál lényegesen kifejezettebb eredmények érhetőek el magasabb koncentráci alkalmazása esetén. Ugyasnakkor a nagyobb koncentrációk alkalmazása során a szemben égő érzés léphet fel, mely ronthatja a betegek compliance-t. A szerrel kapcsolatos további információkat a száraz szem kezeléséről szóló fejezetben részletezzük.

A tacrolimus egy macrolid antibiotikum, mely a cyclosporinnál kifejezettebb immunmoduláns tulajdonságokkal rendelkezik, hatását elsősorban az interleukin-2 felszabadulás gátlásán keresztül kifejtve. A tacrolimus-szal végzett szemészeti klinikai vizsgálatok során a szer jól befolyásolta a súlyos atópiás és vernalis keratoconjunctivitiszt, és jelentősen csökkentette mind az objektív tüneteket, mind pedig a szubjektív panaszokat olyan betegekben is, akiknél az antiallergikumokkal és kortikoszteroidokkal történő kezelés hatástalannak bizonyult.

Mindkét hatóanyag esetében számolni kell az esetleges infekciók megjelenésével tekintettel a kialakuló immunszuppresszív hatásra, így elsősorban gombás és herpeszes felülfertőzéseket írtak le ritka mellékhatásként.

Fejlesztési irányok: jövőbeni lehetséges farmakoterápiás megoldások

Szelektív Glukokortikoid Receptor Modulátor (SEGRM) és Szelektív Glukokortikoid Receptor Agonista (SEGRA) szerek

A szelektív glukokortikoid receptor modulátor (SEGRM) és szelektív glukokortikoid receptor agonista (SEGRA) szerek a kortikoszteroidok kiváltására fejlesztett új hatóanyagok, melyek kortikoszteroidokéhoz hasonló, vagy azokénál kifejezettebb gyulladáscsökkentő hatással, ugyanakkor lényegesen kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkeznek. Kémiai szerkezetüket tekintve a SEGRM szerek nem-szteroid vegyületek, míg a SEGRA hatóanyagok szteroid származékok. Klinikai vizsgálatok elsőként a mapracorat és a fosdagrocorat hatóanyagokkal kezdődtek meg. Az okuláris allergia kezelésére elsősorban a mapracorat jöhet szóba, tekintettel arra a tényre, hogy preklinikai vizsgálatokban rendkívül hatásosnak bizonyult az interleukin és TNF- α indukálta gyulladásos citokin kibocsátás gátlásában conjunctivális fibroblastokon és epítél-sejteken *in vitro* körülmények között.

PDE4 gátló szerek

A foszfodiészteráz-4 (PDE4) enzim a legjellemzőbb foszfodiészteráz izoenzim az immunsejtekben. Ez az enzim a cAMP lebontásáért felelős, ezért gátlása az intracelluláris cAMP-szint emelkedésével jár. Ezeket a hatóanyagokat jelenleg elsősorban az asztma bronchiale kezelésére alkalmazzák, de a jelenleg folyó ígéretes klinikai vizsgálatok alapján a jövőben alternatívát nyújthatnak az okuláris allergia kezelésére.

Rekombináns monoklonális ellenanyagok

Az allergiás betegségek kezelésének egyik új és ígéretes területe a rekombináns monoklonális humán ellenanyagok alkalmazása az allergia kialakulásában és fenntartásában fontos szerepet játszó molekulák ellen. Az omalizumab (IgE ellenes rekombináns humán monoklonális ellenanyag) a keringő IgE molekulákat köti meg és ezáltal gátolja az I. típusú immunreakció kialakulását. A rendelkezésre álló adatok alapján biztonságos, és rendkívül jól tolerálható farmakon. A szer klinikai alkalmazása asztma és urticaria kezelésére történik, azonban néhány esetben leírták súlyos, non-responder allergiás keratoconjunctivitisz omalizumabbal végrehajtott sikeres terápiáját. A klinikai használatban már bizonyított IgE-ellenes ellenanyagok mellett az allergiás folyamatban szerepet játszó egyéb molekulák, így például ICAM-1 és interleukinok ellen termelt monoklonális ellenanyagokkal is folynak ígéretes fejlesztések.

6. A száraz szem farmakoterápiája

A szemfelszín homeosztázisánk fenntartásában a különböző könnytermelő struktúrák és mechanizmusok (fő és járulékos könnymirigyek, kötőhártya kehelysejtjei, szemhéj meibom mirigyei, transzkorneális folyadéktranszport) fiziológiás működése elengedhetetlen. Az egyensúly megbomlása a könnyfilm minőségének vagy mennyiségének változását okozva száraz szem kialakulásához vezethet. A könnyfilm instabilitásához vezető reakciósor számos, egymástól eltérő etiológiájú kóroki tényező iniciálhatja, amelyek részben a csökkent folyadék termelődés (folyadék deficiens száraz szem), részben a könnyfilm fokozott párolgása (evaporatív száraz szem) révén vezethetnek a szemfelszín károsodásához. Az esetek többségében a két mechanizmus nem izoláltan, hanem együttesen, de különböző arányban, jelentős átfedésekkel van jelen (vegyes forma): az életkor előre haladtával például nem csak a könnymirigy, de a meibom mirigyek működése is károsodik; a nemi hormonok mind a könnymirigyre, mind a meibom mirigyek működésére is hatással vannak, így ezekben az esetekben a csökkent folyadék termelés mellett elvékonyodik a könnyfilm lipid rétege is.

A száraz szem betegség egyre szélesebb populációt érintő, növekvő egészségügyi probléma, amelynek igen jelentős az életminőséget rontó hatása is **(7. ábra)**. Az egyre nagyobb egészségügyi-gazdasági vonatkozás ellenére a szemszárazság kezelésének kérdése még mindig nem megoldott. A száraz szem kezelése komplex folyamat, azonban jelenleg elhanyagolhatóan kevés oki terápia áll rendelkezésünkre, jobbára a műkönnnyel történő folyadék pótlás és – súlyos esetekben – a szemfelszíni gyulladás csökkentése a fő terápiás lehetőség. Az elmúlt években jelentős kutatás-fejlesztési erőfeszítések irányulnak a könnytermelő struktúrák működésének módosítását célzó farmakonok fejlesztésére, így várható, hogy a közeljövőben a terápiás lehetőségeink is bővülnek.

Általánosságban a terápiás megközelítés az alacsony kockázatú és könnyen hozzáférhető, a beteg által a szubjektív panaszok függvényében egyénre szabottan alkalmazott kezelési módok (pl. műkönnnyek) irányából halad a szoros orvosi felügyeletet igénylő gyógyszeres vagy akár műtéti eljárások alkalmazásának irányába. A terápiás megközelítésnek mindig flexibilisnek kell lennie, a különböző eljárásoknak pedig gyakran át kell fednie egymást. Különösen fontos a beteg bizalmának megnyerése, hiszen egyes gyógyszerkészítmények esetében a maximális hatás eléréséhez 3 vagy akár több hónapnyi alkalmazásra is szükség van. Összességében a súlyosabb száraz szem betegség kezelése nagy kihívás mind az orvos, mind pedig a beteg számára. A betegség krónikus fennállása során egyensúlyi, és intenzívebb

kezelést igénylő inbalansz periódusok váltakozásával kell számolnunk, elfogadva és megértve azt a tényt, hogy - mint a krónikus betegségeknél általában – időről időre pszichés faktorok is súlyosbíthatják a beteg szubjektív szemészeti tüneteit. Az alábbiakban csak a gyógyszeres terápiás lehetőségek kerülnek megtárgyalásra, a sebészi beavatkozások (szemhéjszélek hibás állásának korrigálása, nyálmirigy autotranszplantáció, stb.), valamint egyes orvostechikai eszközzel történő kezelési lehetőségek (nazális neurostimuláció, Meibom mirigyek IPL kezelése [intense pulse light], a könnypont sebészi vagy eszközös elzárása a szemfelszíni folyadék mennyiségének növelése, a termelődő könny elfolyásának csökkentése céljából) részletezése meghaladja jelen dolgozat kereteit.



7. **ábra.** Súlyos száraz szem betegség klinikai képe a szaruhártya epitélium következményes károsodásával.

I. A szemfelszíni folyadék hiány csökkentése

1. Műkönyvek

A szemcsepp formájában történő mesterséges folyadékpótlás a száraz szem tüneteinek enyhítésére az egyik legrégebben alkalmazott terápiás lehetőség, ami napjainkban is az első vonalbeli kezelési mód. A műkönyvek nem képesek a betegség patofiziológiás eltéréseinek kezelésére, azonban jól enyhíthetik a szubjektív tüneteket és - a könny ozmolaritását csökkentő, könnyfilmet vastagító, deszikkáló szöveti stresszt redukáló protektív hatásuk révén - javítják a szemfelszíni epitélium állapotát. A piacon lévő készítmények mennyisége - a növekvő igények miatti folyamatos fejlesztésnek köszönhetően – folyamatosan nő. A műkönyvek a szemfelszíni lubrikációs hatás javítása céljából különböző, viszkozitást növelő vegyületeket tartalmazhatnak (karboximetil-cellulóz [Refresh; *Allergan*]; hidroxipropil-metilcellulóz [Genteal; *Novartis*]; hialuronsav [Ocutears; *Santen*, Conheal; *Pannon Pharma*, Hyabak; *Thea Lab.*, Thealoz Duo; *Thea Lab.*]; hidroxipropil-guar [Systane, Systane Ultra; *Alcon-Novartis*]; karboximetil-cellulóz és hialuronsav kombinációja [Optive ;*Allergan*]), stb. A különböző típusú lipidet is tartalmazó, olaj a vízben emulziós műkönyvek az evaporatív szemszárság-meibom mirigy diszfunkció kezelésében játszanak fontos szerepet. A Systane Balane (*Alcon-Novartis*) poláros foszfolipid tartalmú, míg a Cationorm (*Santen*) az apoláros ásványi olajat nanopartikulumok formában viszi fel a szemfelszínre.

A szemcseppekben leggyakrabban alkalmazott tartósítószer, a benzalkónium-klorid sejtkárosító hatását számos vizsgálat támasztja alá. Az újabb fejlesztésű konzerváló szerek (pl. Na-perborát, polyquaternium-1, SofZia) a könnyfilmben degradálódnak ugyan, de vannak adatok arra vonatkozóan, hogy valamelyes szemfelszíni irritáló hatással ezek a készítmények is rendelkezhetnek. Mindezek alapján javasolt a konzerválószer-mentes műkönyvek alkalmazásának előnyben részesítése, különösen azon betegeknél, akik egyéb szemészeti kórképek miatt már állandó szemcsepp használók (pl glaukóma egyének).

2. Biológiai könnypótlás

a. autológ szérumszemcsepp

Az 1970-es években jelentek meg először publikációk az autológ szérumszemcsepp sikeres alkalmazásáról súlyos szemfelszín károsodás (Stevens-Johnson szindróma, lágyszöveti sérülések) esetén. Az utóbbi években ez a terápiás lehetőség ismét az érdeklődés homlokterébe került. A saját szérumszemcsepp előnye, hogy számos biokémiai tulajdonsága hasonló a könnyéhez (pH, vitaminok, fibronectin, epitéliális vagy ideg növekedési faktor tartalom, stb.). A megfelelő sterilítással előállított, 20-50%-os hígítású autológ szérumszemcsepp elősegíti a szaruhártya epitélium regenerálódását, növeli a kehelysejtek denzitását és a szemfelszíni mucin mennyiségét,

valamint gátolja több proinflammatorikus citokin felszabadulását. *In vitro* kísérletek azt igazolták, hogy az alacsonyabb koncentrációjú szérum előnyösebben segíti elő az epitelsejtek proliferációját, míg a koncentráltabb (50% vagy afölötti koncentrációk) készítmények hatékonyabbak az epitelsejtek migrációjának és az extracelluláris matrix regenerációjának szempontjából. A szérum szemcseppek széles körű alkalmazásának azonban jelenleg gátat szab a törvényi szabályozás hiányossága, a standardizált előállítási protokoll hiánya, valamint a sterilen és stabilan tartás nehézségei. Mindezen gátló tényezők ellenére, súlyos szemfelszín károsodás esetén a saját szérum csepp használata mindenképpen megfontolandó.

b. trombocita készítmények

Számos tanulmány támasztja alá, hogy a trombocita derivátumok a bennük található növekedési faktorok szöveti regenerációt elősegítő hatása miatt jó hatásfokkal alkalmazhatók a súlyos kornea érintettséggel járó száraz szem betegség bizonyos eseteiben. A vérelemezkével dúsított plazma helyi alkalmazásával áll rendelkezésre a legtöbb klinikai tapasztalat. Ezen készítmények sejtproliferációt promotáló hatása - magasabb növekedési faktor koncentrációjuk következtében - jelentősebb, mint a szérum cseppeké, ugyanakkor a saját szérum sejt migrációt és differenciációt elősegítő hatása - a fibronektin és vitamin tartalom miatt - kifejezettebb.

3. mukolitikumok

A vízhiányos száraz szem / szemfelszín betegség egyes eseteiben kialakuló filamentózus keratitisz súlyos szubjektív tünetei (fájdalom és égő érzés a szemfelszínen) jelentősen befolyásolják az érintett betegek életminőségét. A szaruhártya leváló és összesodródó epitelsejteire rakódó mucin komplex toxikus hatású, így általában jelentős szemfelszín gyulladás kíséri ezen állapot kialakulását. Az elváltozás kezelésében a mukolitikus hatású topikális készítményeknek jelentős szerepe lehet (pl. acetilcisztein tartalmú műkönyny - Magyarországon nincs forgalomban).

4. szekretagog vegyületek

Jelenleg Magyarországon nincsenek forgalomban olyan lokálisan használható készítmények, amelyek a könny különböző komponenseinek termelődését fokozni képesek. A szekréciót serkentő vegyületek ismerete azért fontos, mert egyrészt kiváló eredményességről számolnak be azokból az országokból, ahol ilyen szemcseppek már elérhetőek, másrészt számos szer áll a fejlesztés előrehaladott fázisában, így előbb-utóbb piaci megjelenésükre is számítani lehet. A purin receptor (P2Y₂) agonista adinofosol-tetrasodium (Diquas, Santen, Osaka, Japán; forgalomban van Japánban és Dél-Koreában) a folyadék és mucin szekréciót stimulálja, így növeli a könnyfilm stabilitását. A könny egyik glikoproteinje, a proszekretoros

hatású lacritin lokális alkalmazása jelentősen javíthatja a vízhiányos száraz szem objektív és szubjektív tüneteit. A mucin szekretagóg rebamipid (Mucosta, Otsuka Pharmaceutical; forgalomban van Japánban, Kínában, Indonéziában, Malajziában) mucin-szerű glikoproteinek szekrécióját fokozza, így stabilizálja a könnyfilmet és javítja a szemfelszín állapotát, csökkenti a száraz szem tüneteit.

II. A szemhéj patológiás eltéréseinek kezelése

Anterior és poszterior blefaritisz terápiája

A meibom mirigyek obstruktív diszfunkciója nemcsak az evaporatív szemszárazság, de összességében a száraz szem betegség leggyakoribb okának tekinthető. A meibom mirigy kivezető járatok elzáródásának hátterében a terminális ductusz szakaszok hiperkeratinizációja áll. Az obstrukció miatt a disztális szakaszok dilatálnak és következményes acinus atrófia alakul ki. A folyamatot súlyosbítja, hogy a mirigy által termelt lipidek sztázisa baktériumok kolonizációját indukálja. A meibum lebomlása a fokozódó lipolitikus enzim aktivitás miatt már intraglandulárisan elkezdődik, a keletkező toxikus-irritáló vegyületek (telítetlen szabad zsírsavak, prosztaglandinok, leukotriének) gyulladást indukálnak, a kialakuló krónikus szemhéjszél gyulladás (blefaritisz) pedig tovább szűkíti a kivezető járatokat. A szemhéjszél kóros eltéréseinek kezelése alapvetően fontos a meibom mirigy működésének optimalizálására. A szemhéjszéli pörköket, lemezes vagy grízes felrakódásokat rendszeres el kell távolítani nedves vattapálcával vagy kifejezetten erre a célra fejlesztett törlőkendővel. A bakteriális felülfertőzések kezelése céljából időszakosan lokális és/vagy szisztémás antibiotikus kezelésre is szükség lehet. A terápia-refrakter blefaritiszek esetében felmerülhet Demodex fertőzés kóroki szerepe is. Ennek igazolódása esetén lokális teafa olaj kezelés, valamint szisztémás ivermectin terápia (esetleg metronidazollal kombinálva) javasolt.

III. A szemfelszíni gyulladás csökkentése

Akár a csökkent könnytermelés, akár a fokozott párolgás áll a szemszárazság hátterében, a patológiás folyamatok kialakulásának középpontjában a könnyfilm ozmolaritásának megnövekedése áll. A hiperozmoláris váló könnyfilm a szemfelszín epitélsejtjeiben ozmotikus stresszt vált ki, ami sejtkárosító folyamatok kaszkád-szerű láncolatát indítja el. A gyulladásos folyamatok a membránhoz kötött (glikokalix) mucin csökkent expressziójához, a – túlnyomóan a kehelysejtek, kis mértékben a könnymirigy által termelt – szolubilis mucin csökkent termelődéséhez, a szemfelszín epitélsejtjeinek apoptózisához vezetnek. A hiperozmolaritás önmagában, non-apoptotikus mechanizmussal is károsítja a szaruhártya és a

kötőhártya epitélium ozmoregulációját, ami sejtpusztuláshoz vezet. Ezek a folyamatok tovább instabilizálják a könnyfilmet, ami az ozmolaritás további növekedéséhez vezetve zárja a patológiás folyamatsor által létrehozott *circulus vitiosus*. Mivel a gyulladás alapvető szerepet játszik a száraz szem okozta szövetkárosodás kialakulásában, csökkentése a kórkép kezelésének fontos részét képezi.

1. Kortikoszteroidok

Az erőteljes gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív hatással rendelkező glukokortikoidok lokális alkalmazása jelentősen csökkenti a száraz szem szubjektív tüneteit és javítják a szemfelszín állapotát. A T sejt működés szuprimálása számos proinflammatorikus citokin csökkent termelődését eredményezi, a foszfolipáz A2 gátlása a gyulladásos kaszkád folyamat mediátorainak (prostaglandinok, leukotriének) bioszintézisét gátolja. A szteroidok hosszabb távú alkalmazásának azonban súlyos szemészeti mellékhatásai ismeretesek (szemnyomás emelkedése, kataraktogén hatás, opportunisták fertőzések kialakulása), így - amennyiben egyéb terápiás lehetőségekkel nem érhető el kellő hatásos - kizárólag rövid ideig tartó kezelés jöhet szóba közép- és súlyos száraz szem esetén. A lokális szteroid kezelés a jelentős gyulladáscsökkentő hatás miatt azonban súlyosabb szemfelszín érintettség esetén általában nem kerülhető el és amennyiben megfelelő szemészeti kontroll mellett történik az alkalmazása, a mellékhatások előfordulásának esélye is jelentősen csökkenthető. Jelentős erőfeszítések irányulnak olyan lokálisan alkalmazható szteroid készítmények fejlesztésére, amelyek speciális szerkezeti tulajdonságuk révén lényegesen jobb mellékhatás profillal rendelkeznek a jelenleg általánosan elérhető készítményeknél. A retrometabolikus gyógyszertervezés a gyógyszervegyészet azon területe, ahol egy fő hatóanyag („lead compound”) inaktív, ugyanakkor kevesebb mellékhatással bíró metabolitjának speciális szerkezeti átalakításával hoznak létre aktív, de a jobb mellékhatás-profil megtartó, így kevesebb adverz reakciót okozó vegyületet. A loteprednol-etabonate hatóanyagú szteroid szemcsepp az első ún. „soft szteroid” szemészeti készítmény, amelyet retrometabolikus gyógyszervegyészeti eljárással fejlesztettek ki (0.5% loteprednol etabonate tartalmú Lotemax, Baush & Lomb). Magyarországon a készítmény nincs forgalomban.

2. Ciklosporin-A

A lokális ciklosporin A hatékonyan alkalmazható a deszikkáló stressz okozta szemfelszín gyulladás csökkentésére, a könnytermelés fokozására. Az Egyesült Államokban 2003-ban kapott FDA engedélyt a ciklosporin A 0.05% anionos emulzió (Restasis, Allergan), míg Magyarországon 2017 januárja óta érhető el a ciklosporin A 1 mg/ml kationos nanoemulzió

(Ikervis, Santen) a száraz szem betegséghez társult keratitis kezelésére. A ciklosporin immunmodulátor hatásának alapja a T sejt immunválasz szelektív blokkolása a kalcium-aktivált, kalcineurin dependens nukleáris faktor gátlása következtében szuprimálódó IL-2 termelődés által. A ciklosporin csökkenti a könnyfilm inflammatorikus marker szintjét, anti-apoptotikus, anti-inflammatorikus hatású, növeli a kehelysejt denzitást. A terápiás hatás eléréséhez hosszabb ideig tartó kezelésre van szükség. A ciklosporin tartalmú szemcseppek becsepegtetését viszonylag jelentős arányban kíséri szemfelszíni égő érzés, amely jelentősen csökkenthető, ha a ciklosporin szemcsepp használata előtt néhány perccel a beteg tartósítószer mentes műkönnyet csepegtet.

3. Lifitegrast

Az Egyesült Államokban 2016 júliusában kapott FDA engedélyt az első kis molekulású integrin antagonistá szemcsepp, a lifitegrast (5% lifitegrast tartalmú Xiidra, Shire, MA, USA), amely hatásosnak bizonyult a száraz szem objektív és szubjektív tüneteinek csökkentésében. Magyarországon a készítmény jelenleg még nem elérhető. A T sejt mediált gyulladások csökkentésének egyik lehetősége annak megakadályozása, hogy a T sejt interakcióba léphessen az immunválasz egyéb sejt elemivel. Az integrinek heterodimer sejtfelszín receptorok, ezek egyik tagja a limfocita funkció asszociált antigén-1 (LFA-1). Az LFA-1 elsődleges ligandja az intercelluláris adhézión molekula-1 (ICAM-1), amely számos sejt felszínén megtalálható (endotél és epitélsejtek, antigén prezentáló sejtek). Az LFA-1 – ICAM-1 kapcsolódást „immunológiai szinapszis”-nak is szokták nevezni, utalva ezzel a folyamat T sejt aktivációban betöltött kulcsszerepére. A lifitegrast kompetitíven kötődik az LFA-1 egyik intracelluláris alegységéhez, gátolva ezzel a különböző limfocita szubpopulációk adhézióját, aktivációját, migrációját és proliferációját. A lifitegrast vízzoldékony vegyület, a jelenleg piacon lévő szemcsepp készítmény ozmolaritása a humán könnyéhez hasonló, így csepegtetése során viszonylag ritkán tapasztalhatók lokális irritációs mellékhatások. A szemfelszíni gyulladáscsökkentő hatás maximuma 10-14 nap alatt kialakul, tehát lényegesen gyorsabban, mint a cyclosporin-A esetében.

4. A gyulladás csökkentése lokális vagy szisztémás antibiotikummal

A tetraciklin és származékai csökkentik a baktériumok által termelt lipolitikus enzimek mennyiségét, így csökkentik a meibum kóros bomlása során felszabaduló toxikus termékeket, javítják a meibom mirigy diszfunkció és az anterior blepharitis tüneteit. Az anti-inflammatorikus hatásban szerepet játszik számos inflammatorikus mediátor (MMP-k, IL-1,

TNF- α) termelődésének csökkentése. Alkalmazásuk elsősorban rozácea-hoz társuló MGD, inkurábilis krónikus blepharitis kezelésében javasolt.

IV. Táplálék kiegészítők, diéta: az esszenciális zsírsavak szerepe

A szervezeten belül az $\omega 3$ és $\omega 6$ esszenciális zsírsavak kompetícióban vannak a metabolizmusukat végző enzimek kötőhelyeiért. A keletkező eikosanoidok a gyulladások modulálásában fontos szerepet játszanak. Az $\omega 3$ zsírsavak lebomlása során anti-inflammatorikus eikosanoidok keletkeznek (pl. resolvinok, protektinek), az $\omega 6$ metabolizmusa proinflammatorikus mediátorok termelődését eredményezi (pl. prosztaglandin E2, thromboxan A2, leukotrién B4). A fejlett országokban a szervezetbe jutó $\omega 3$ / $\omega 6$ arány kb. 1:15, ami messze nem tekinthető optimálisnak (az ideális 1:4 lenne). Az $\omega 3$ zsírsavak bevitelének növelése a szervezet gyulladásos balanszát javítja és így gyulladásos patomechanizmusú kórképekben potenciális szupportív terápiaként szolgálhat. Az $\omega 3$ zsírsav pótlásának a száraz szem terápiájában betöltött szerepe egyelőre még nem teljesen tisztázott, azonban számos vizsgálat támasztja alá a kezelés hatékonyságát.

7. Angiogenezist gátló szerek

Az idős kori nedves makula degeneráció a centrális látás potenciális elvesztésével járó, az átlagéletkor növekedésével egyre nagyobb populációt érintő betegség (**8. ábra**). A betegség kezelésének gold standardja az intravitreálisan adott vasculáris endotéliális növekedési faktor gátló (VEGF-gátló) terápia. A chorioidea neovaszkularizáció kialakulásában és a vaszkuláris permeabilitás fokozódásában alapvető szerepet játszó faktorok gátlásával csökkenthető a betegség progressziója. A VEGF általánosan megtalálható a szervezetben, fontos szabályozó hatással bír az érhálózat növekedésére, annak fennmaradására, kulcsszerepet játszik a neovascularizáció kialakulásában, az újonnan képződött érhálózat növekedésében és a kóros erek permeabilitásának szabályozásában.

Szelektivitás alapján megkülönböztetünk szelektív és nem szelektív VEGF gátlókat. Az előbbi csoportba tartozik a pregaptanib (Macugen®), utóbbiba pedig a ranibizumab (Lucentis®), bevacizumab (Avastin®), aflibercept (Eylea®) és a brolucizumab (Beovu®) sorolható.

Az elsőként törzskönyvezett pregaptanib (Macugen, Pfizer) szelektív VEGF 165-ös izomer gátló pegilált aptamer, a nedves típus mindhárom formájánál alkalmazható. Az Egyesült Államokban 2004-ben, az EU-ban 2006-ban törzskönyvezték. Hatását a VISION tanulmány (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization) vizsgálta. Használata a többi VEGF gátlókhoz képeset nem elterjedt. A pregaptanib intravitreális injekció formájában 6 hetente volt alkalmazható, azonban a gyógyszer a közelmúltban kivonták a forgalomból.

A következő áttörést a 2006-ban bevezetett ranibizumab kezelés megjelenése jelentette. A ranibizumab a pregaptanibbal megegyező módon intravitreálisan adható, ám azzal ellentétben nem szelektív módon, a VEGF összes izomerjét blokkolja. A készítmény széles körben alkalmazható, hatásos mind az okkult (1-es típus), mind a klasszikus (2-es típus), mind a kevert típusú chorioidea neovaszkularizációk esetén. A gyógyszer intravitreális injekció formájában 4 hetente adható.

A bevacizumab elnevezésű monoklonális antitest akárcsak a ranibizumab, a VEGF molekula összes izomerjét gátolja. A szer a daganatos betegségek terápiájában való használatra van törzskönyvezve, szemészetben való felhasználása „off-label” alkalmazásnak minősül.

Az Egyesült Államokban 2011-ben, az Európai unióban egy évvel később törzskönyvezték az aflibercept nevű rekombináns DNS technikával előállított fúziós fehérjét, mely a VEGF receptorának 1-es és 2-es extracelluláris doménjének bizonyos komponenseit humán IgG1-hez kötve tartalmazza. A készítmény a VEGF-gátlók legújabb generációjának a tagja, a VEGF-A,

VEGF-B valamint a placentáris növekedési faktort (PLGF) egyaránt gátolja. A gyógyszer kezdetben 3 hónapig havonta, majd kéthavonta adható intravitreális injekció formájában.

A brolucizumab egy humanizált monoklonális antitest, mely a nedves típusú AMD kezelésére 2019-ben került törzskönyvezésre az Egyesült Államokban. A gyógyszer már Magyarországon is elérhető, itthoni törzskönyvezése 2020 tavaszán történt meg.

A kezelés első 3 hónapjában a beteg havonta részesül intravitreális injekcióban, ez a terápia úgynevezett „telítő fázisa”.

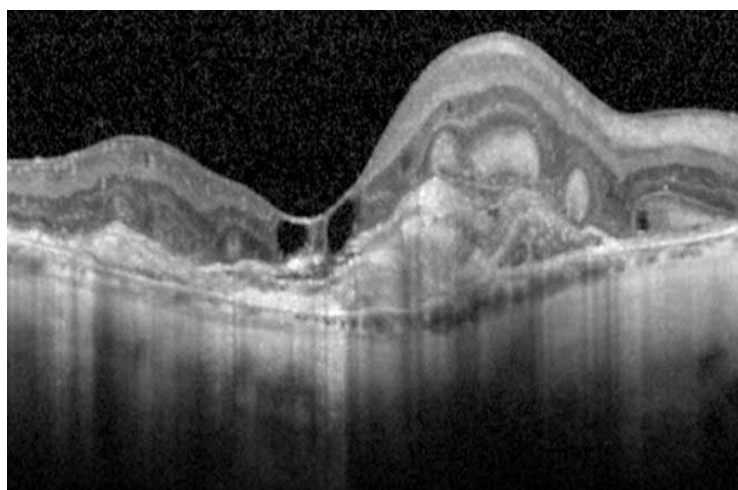
A „telítő fázist” követő terápiája kapcsán kétféle, egy „pro re nata” és egy „treat and extend” kezelési séma különíthető el.

A „pro re nata” séma alkalmazásakor a gyógyszert kezdetben havonta alkalmazzuk a maximális látásélesség eléréséig, azaz amíg a beteg látásélessége három egymás utáni havi kontroll során állandó nem lesz. Ezt követően a beteg havonkénti kontrollja során az lesz alapvetően az eldöntendő kérdés, hogy fennáll-e újabb injekció adásának az indikációja vagy sem. Amennyiben a kontroll alkalmával a betegség aktivitás jeleit mutatja, a páciens intravitreális injekcióban részesül, míg, ha a betegél nem mutatható ki exszudatív AMD-re jellemző aktivitás, nem kerül sor intravitreális injekció beadására.

Ezzel szemben a „treat and extend” séma lényege, hogy a beteg a kontroll során mindig részesül intravitreális injekcióban, a két kontroll közötti időtartam azonban fokozatosan növekszik. Azaz amennyiben a betegség remisszióba került, a következő kezelés időpontját az előzőhöz képest minden alkalommal 2 héttel későbbre tolódik, egészen 16 hétig növelve az intervallumot. Azonban, ha ennek során bármikor aktivitási jelei jelennek meg, ismét lecsökkent a két kontroll között eltelt időt.

A kezelés szövődményeként felléphet intraokuláris nyomásemelkedés, valamint endophthalmitis. Az endophthalmitis az üvegtest infekciózus gyulladással járó, látásvesztéssel fenyegető állapot. A kórokozó leggyakrabban a bőr és a nasopharynx flórájából származó mikroorganizmus, bőr esetén elsősorban a koaguláz-negatív Staphylococcusok, Staphylococcus aureus és különböző Streptococcusok, torok esetén Streptococcus viridans játszik elsősorban szerepet a fertőzés kialakulásában. A kórkép megelőzése kiemelt fontosságú, ez elsősorban az aszeptikus körülmények megteremtésével, povidon jodid alkalmazásával valósítható meg. A már kialakult kórkép mielőbbi kezelést igényel, adekvát terápiaként

vitrektómia, intravitreális antibiotikum kezelés, valamint lokális antibiotikum és szteroid terápia jön szóba.



8. **ábra.** Felső kép: nedves makula degeneráció szemfenéki képe.
Alsó kép: optikai koherencia tomográfiás felvétel.

8. A glaukoma gyógyszeres kezelése

A primer nyitott zugú glaukóma egy neurodegeneratív kórkép, amely esetében a progresszív látóideg rost pusztulás kezeletlenül irreverzibilis, súlyos látáskárosodást okoz **(9. ábra)**. A betegség kialakulásának számos rizikófaktora ismeretes, ezek közül elsődlegesen az intraokuláris nyomás csökkentésével, a meghatározott terápiás cél tartományban tartásával érhető el a látóideg funkció stabilizálódása.

A folyamatosan bővülő gyógyszeres eszköztárnak köszönhetően ma már számos, különböző hatásmechanizmusú hatóanyag csoport áll rendelkezésre a glaukóma kezelésére **(2. táblázat)**.

HATÁSTANI CSOPORT	GYÓGYSZER	ÉV
Prostaglandin analógok		
	Latanoprost	1992
	Uniproston	1993
	Brimatoprost	1997
	Travoprost	1999
	Tafluprost	2003
Karboanhidráz inhibitorok		
	Acetazolamid	1954
	Dorzolamid	1991
	Brinzolamid	1998
Béta blokkolók		
	Timolol	1977
	Carteolol	1980
	Levobunolol	1982
	Betaxolol	1983
Szimpatomimetikumok		
	Epinephrin	1898
	Clonidine	1969
	Apralonidin	1988
	Brimonidin	1991
Kolinerg szerek		
	Pilocarpin	1877

Ozmotikus szerek		
	Mannitol	1962
	Glicerol	1963

2. táblázat. A különböző antiglaukómás gyógyszerek piaci bevezetésének éve

1. Prostaglandin analógok

A prostaglandin analógok a glaukóma kezelésének elsődlegesen választandó készítményei. Legfontosabb hatóanyagok: latanoproszt, tafluproszt, travoproszt, prosztamidok (bimatoproszt). Ezek a farmakonok igen nagymértékű, 25-35 %-os szemnyomás csökkentő hatást eredményeznek az uveoszklerális elfolyás emelésével. Kiemelkedő hatékonyságuk azonban számos potenciális lokális mellékhatással járhat együtt. Ilyenek többek között a kötőhártya átmeneti hiperémiája, égő érzés, idegentest érzés, a periorbitális zsírszövet atrófiája. Igen jellegzetes mellékhatás a hiperpigmentáltció megjelenése, amely elsősorban a szivárványhártyán és a szempillákon jelentkezik. Afákiás vagy pszeudofákiás szemekben kialakulhat cisztoid makula ödéma, valamint reaktiválódhat a herpeszes keratitis, keratouveitis is. Általános mellékhatásként viszonylag ritkán diszpnoe, mellkásfájdalom, angina, háti izmok fájdalma, valamint az asztma fellángolása fordulhat elő.

2. Béta adrenerg blokkoló szerek

A glaukoma kezelésére fejlesztett első béta blokkoló hatású szemcsepp (*timolol maleate*) az 1970-es évek második felében került bevezetésre. A szer kitűnő hatásának köszönhetően az ezt követő években több, hasonló hatásmechanizmusú hatóanyag (*carteolol*, 1980; *levobunolol*, 1982; *betaxolol*, 1983) is hozzáférhetővé vált, a béta blokkolók pedig a glaukoma terápiájának meghatározó szerévé váltak.

A béta receptor antagonistáknak két nagy csoportját különböztethetjük meg, a non szelektív készítményeket és a béta-1 szelektív farmakonokat. A nonszelektív béta-blokkolók csoportjába a timolol, a levobunolol, a metipranolol és a carteolol tartozik. Ezek gyógyszerek 20-25 %-os szemnyomás csökkentő hatást eredményeznek a csarnokvíz termelődésének csökkentésével. Fontos kiemelni, hogy alkalmazásuk kontraindikált krónikus obstruktív tüdőbetegség, szívelégtelenség, szinusz bradikardia, asztma bronchiale esetében.

A nonszelektív béta-blokkolók leggyakoribb lokális mellékhatása a kötőhártya vérbősége, a punktált szuperficiális keratitisz, allergiás blefarokonjunktivitisz. A szisztémás mellékhatások

közül kiemelendő a bradikardia, az aritmia, a szívelégtelenség, a bronhospazmus, a légúti obstrukció, az erektilis diszfunkció és a hipotenzió.

3. Karboanhidráz gátló szerek

A csarnokvíz a corpus ciliare processusz ciliarisaiban termelődik. Az ott zajló szekréción folyamatok karboanhidráz gátló topikális vagy szisztémás szerek adásával blokkolhatóak. Topikális készítményekkel kb. 20 %-os szisztémás karboanhidráz blokkolókkal akár 30-40 %-os szemnyomás csökkentés is elérhető. Ismert szulfonamid allergia esetén a készítmények alkalmazása kontraindikált.

Szemcsepp formájában 1 %-os brizolamid valamint 2 %-os dorzolamid használatos. Ezek a készítmények nem adhatóak jelentősen csökkent corneális endotélsejttel rendelkező betegeknek a cornea ödéma kialakulásának magas kockázata miatt. Alkalmazásának gyakori mellékhatása lehet lokálisan égő érzés, keserű íz érzés, szuperficiális punkált keratitis, könnyezés. A szisztémás mellékhatások közül megemlítenő a fejfájás, az urtikária, a viszketés, az angioödéma, a paresztézia és a tranziens miópia.

Szisztémás karboanhidráz blokkoló készítményként az acetazolamid áll rendelkezésre. Alkalmazása kontraindikáció alacsony nátrium és/vagy kálium szint esetén, vese vagy májbetegségek fennállásakor, mellékvesekéreg elégtelenség, hiperklorémiás acidózis esetén. Szisztémás mellékhatásként nagyon gyakran fordul elő paresztézia, kissé ritkábban hallás zavar, fülzúgás, étvágytalanság, íz érzés változás, émelygés, hasmenés metabolikus acidózis, elektrolit imbalansz.

4. Szelektív alfa-2 adrenerg agonista szerek

A szelektív alfa-2 adrenerg agonista hatóanyagok közül a 0,5-1 %-os apraclonidin és a 0,2 %-os brimonidin használatos topikális készítményként. Mindkét hatóanyag csökkenti a csarnokvíz termelődését, az utóbbi az uveoszklerális elfolyást is növeli. Használatukkal 20-35 %-os szemnyomás csökkenés érhető el.

Nem alkalmazható a hatóanyag gyermekkorban, monoamin oxidáz inhibitort szedő betegek esetében valamint nagyon alacsony testsúlyú felnőtteknél.

Az alfa-2 agonistáknak számos lokális mellékhatása ismert: szemhéj retrakciót, a konjunktívák erek összehúzódását, kis fokú midriázist (apraclonidin), blefarokonjunktivitist, periokuláris kontakt dermatitist, késői típusú hiperszenzitivitást okozhatnak.

Szisztémás mellékhatásként szájszárazság, általános nyálkahártya szárazság (apraklonidin), fáradékonyság, aluszékonyság fordulhat elő.

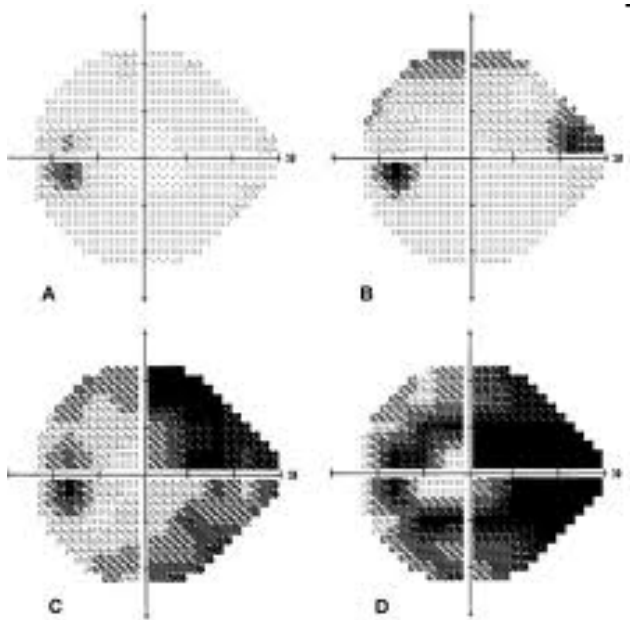
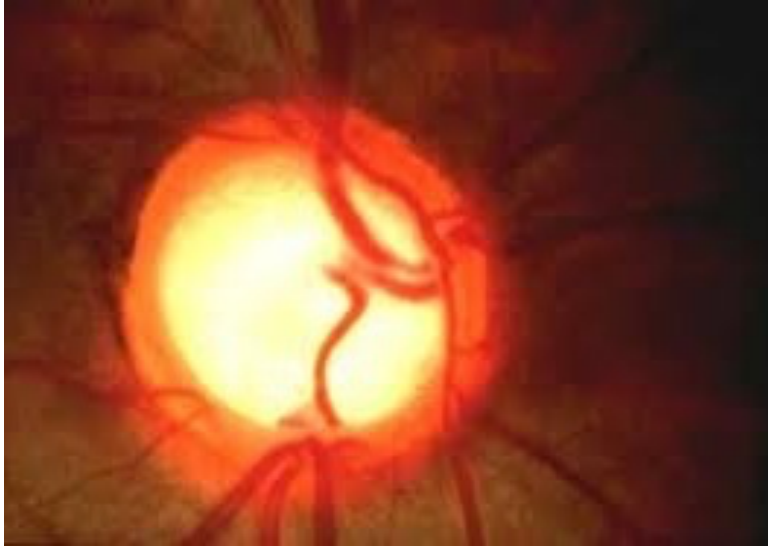
5. Kolinerg agonista szerek

A paraszimpatomimetikumok hatástani csoportjába tartozó kolinerg agonisták régóta használatosak a szemnyomás csökkentésére. Az utóbbi két évtizedben - a prosztaglandin analógok és a karboanhidráz blokkolók megjelenése óta - használatuk háttérben szorult a nyitott zugú glaucoma terápiájában. A direkt hatású pilokarpint 0,5%-4,0%-os koncentrációban alkalmazhatjuk. Ezen gyógyszerek hatásmechanizmusának háttérében a ciliaris izom kontrakciója áll. Az izomkontrakció direkt hatást gyakorol a sclerasarkantyúra, és facilitálja a trabekuláris hálózat trakcióját. Ezen hatások következménye a csarnokvíz elfolyásának elősegítése. Az elérhető szemnyomás csökkentő hatása kb. 20-25 %-os.

A paraszimpatomimetikumok használata kontraindikált postoperatív gyulladások, uveitisz, neovaszkuláris glaukóma esetében. Mellőzendő a terápiás alkalmazás olyan pácienseknél, akiknél a retina leválás kockázata magas. Ugyancsak mellőzendő pepikus gyomorfekély, bradikardia, hipotenzió, közelmúltban lezajlott miokardiális infarktus, epilepszia és Parkinson kór esetében. A kolinerg agonisták lokális mellékhatásai közül leggyakoribb a miózis okozta látásélesség csökkenés és az akkomodatív mióopia. Gyakran fordul elő kötőhártya hiperémia, ritkán retinaleválás, lencse homályok, szivárványhártya ciszta is kialakulhatnak. Az általános mellékhatások közül a hasi diszkomfort érzés, a bronhospazmus és a fejfájás a leggyakoribb.

6. Ozmotikus hatású szerek

Az ozmotikus hatású, tehát dehidráción alapuló hatással rendelkező készítményeknek per os és intravénásan adagolható formái léteznek. A glicerol izoszorbid szájon keresztül adandó, a mannitol intravénásan adagolandó. A dehidráció az üvegtest volumenének redukciónak eredményezi, aminek következtében a lencse - szivárványhártya diafragma hátra helyeződik, az elülső csarnok megmélyül. Glicerollal kb. 15-20 %-os, míg mannitollal 15-30 %-os szemnyomás csökkentő hatás érhető el. Szív és vese elégtelenségben ozmotikus hatású szerek használata kontraindikált. Gyakori mellékhatás az émelygés, a hányinger, a dehidratáltság, a hiponatrémia, illetve a szédülés. Ritkábban kialakulhat akut veseelégtelenség, Az esetlegesen kialakuló dehidratáltságra, illetve a vércukorszint potenciális megemelkedésére diabéteszes páciensek esetén különösen nagy figyelmet kell fordítani.



9. **ábra.** Felső kép: előrehaladott glaucomás károsodás a látóidegfőn.
 Alsó kép: látótér károsodás progressziója (A-D)

9. Antimikrobás terápia



10. **ábra.** Bakteriális kötőhártya gyulladás klinikai képe.

Antibiotikumok

Az eredeti megfogalmazás szerint az antibiotikumok az emberi szervezetet megfertőző baktériumok elpusztítására alkalmas biológiai eredetű (baktérium vagy gomba által termelt) vegyületek. Klasszikus példája a penészgombából (*Penicillium notatum*) származó, Alexander Fleming által 1928-ban felfedezett penicillin. Mára az „antibiotikum” és az „antibakteriális szer” fogalma összemosódott és ezzel együtt a definíció tévesen ugyan, de átértelmeződött: ma már gyakran antibiotikumnak nevezik a félszintetikus, szintetikus és nem biológiai eredetű antibakteriális hatóanyagokat is.

A megfelelő antibiotikum kiválasztása a szemészeti fertőzések kórképek esetében is több tényező együttes figyelembevételén alapul. Fontos megvizsgálni a fertőzés elhelyezkedését és penetrációjának mélységét, továbbá szükségessé válhat a mintavétel és a kórokozó tenyésztése, továbbá rezisztencia spektrumának meghatározása. A megfelelő antibiotikumot emellett célszerű a kezelés várható időtartamának megfelelően kiválasztani, mert hosszabb kezelés esetén lényegesen nagyobb eséllyel alakulnak ki az antibiotikum terápia legismertebb szövődményei, így a hiperszenzitivitás, a szöveti toxicitás és a kórokozó baktérium rezisztenciája. A várt hatás esetleges elmaradása esetén pedig több tényező egyedi vagy együttes előfordulását is célszerű vizsgálni, így többek között a diagnosztikus tévedés, az

antibiotikum rezisztencia, a nem megfelelő adagolás (dózis, az adagolás frekvenciája időtartama, stb.), a beteg megfelelő compliance-nek hiányának lehetőségét. Szemészeti fertőzések kórképek esetén az antibiotikumok adagolásának többféle módja közül választhat a kezelőorvos – a megfelelő antibiotikum és a megfelelő adagolási mód együttesen teszi lehetővé az optimális hatás elérését.

Topikális adagolási forma

Szemfelszíni gyulladások esetén az antibiotikum adásának gyakori módja a topikális készítmények (szemcsepp, szemkenőcs) alkalmazása. Számos topikális antibiotikum készítmény kapható kereskedelmi forgalomban, a 3. táblázat a hazánkban hozzáférhető kizárólag antibiotikum tartalmú szemcseppeket és kenőcsöket foglalja össze. (A gyulladás minél hatékonyabb csökkentése érdekében forgalmaznak kombinációs [antibiotikum + szteroid] összetételű készítményeket is, ezeket táblázatunk nem részletezi). A szemészeti gyakorlatban, főleg felnőtt betegek esetében elsősorban a szemcsepp a választott formuláció. A szemkenőcs a corneára tapadva tovább biztosítja a hatóanyag expozíciót a könnyel kimosódó folyékony cseppel szemben, azonban ez egyben hátránya is: a corneán vékony rétegben tapadva zavarhatja a látás, ezért nappali használata korlátozott. Alkalmazása elsősorban gyermekeknél, illetve felnőtteknél éjszakai használatra jön szóba. A szemkenőcs alkalmazása válik szükségessé olyan antibiotikumok esetében is, amelyek fiziko-kémiai tulajdonságaik miatt oldatban nem stabilak, ezért folyadék alapú formuláció nem készíthető belőlük (pl.: bacitracin).

Antibiotikum generikus neve	Készítmény kereskedelmi neve	Formuláció	Hatóanyag koncentráció
ciprofloxacin	Ciloxan	szemcsepp	3 mg/ml
levofloxacin	Oftaquix	szemcsepp	5 mg/ml
	Levofloxacin Unimed Pharma	szemcsepp	5 mg/ml
moxifloxacin	Vigamox	szemcsepp	5 mg/ml
	Moxifloxacin Sandoz	szemcsepp	5 mg/ml
neomycin			
ofloxacin	Floxal	szemcsepp	3 mg/ml

	Ofloxacin Unimed Pharma	szemcsepp	3 mg/ml
oxytetracyclin	Tetrán	szemkenőcs	
szulfadimidin	Septosyl	szemkenőcs	
tobramycin	Brulamycin	szemcsepp	3 mg/ml
	Tobrex	szemcsepp	3 mg/ml

3. táblázat. Hazánkban kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, antibiotikum tartalmú topikális szemészeti készítmények.

Topikálisan adagolt ún. „fortified” antibiotikumok

Súlyos, a szemfelszínt és a corneát érintő fertőzések, így elsősorban infekciós keratitis esetén a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető topikális antibiotikum készítmények elégtelenek lehetnek a megfelelő terápiás hatás eléréséhez. Ilyen esetekben válhat szükségessé az úgynevezett „fortified” szemcseppek alkalmazása. A „fortified” szemcsepp gyógyszerész által, kifejezetten az adott páciens kezelésére előállított topikális készítmény, mely nagy koncentrációban tartalmazza az antibiotikumot. A készítmény antibiotikum komponense gyakran olyan hatóanyag, melyet tartalmazó szemészeti készítmény nem hozzáférhető kereskedelmi forgalomban (pl.: amikacin, carbapenem, vancomycin). A „fortified” szemcseppet általában az adott antibiotikum intravénás formulációjából és szemészeti vivőanyagnak alkalmas készítményből (egyéb antibiotikus szemcsepp, műkönny, stb.) állítják össze. A „fortified” szemcseppek használatával az adott antibiotikum magas szöveti koncentrációja érhető el a cornea stromájában.

Subconjunctivális antibiotikum adagolás

A magas corneális antibiotikum koncentráció elérhető subconjunctivális injekció formájában alkalmazott hatóanyaggal is. Ennek a kezelési formának nagy előnye még a relatíve folyamatosan biztosított gyógyszer szint. Ugyanakkor az injekció beadása fájdalmas, szövődményeként pedig subconjunctivális vérzés, illetve a későbbiekben subconjunctivális fibrosis alakulhat ki, ezért alkalmazása elsősorban a rendkívül súlyos fertőzéseknél, illetve kevésbé kooperáló betegek esetében mérlegelendő.

Intrakamerális antibiotikum adagolás

Az intrakamerális antibiotikum adásra elsősorban preventív céllal katarakta műtét követően kerül sor. Több tanulmány igazolta az ilyen módon alkalmazott antibiotikum jelentős hatását a postoperatív endophthalmitis megelőzésében: a European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) Endophthalmitis munkacsoportja által végzett multicentrikus klinikai vizsgálatban az intrakamerálisan adott cefuroxim ötödére csökkentette a postoperatív endophthalmitis előfordulását. Más vizsgálatok hasonló eredményekről számoltak be cefazolin és moxifloxacin használatával.

Az intrakamerális antibiotikum adagolás másik indikációja lehet a súlyos, mélyre terjedő keratitis retrocorneális és elülső csarnok érintettséggel. Ezekben az esetekben azonban mindig mérlegelni kell gombás fertőzés lehetőségét is, és az alkalmazott terapeutikumot ennek megfelelően szükséges megválasztani.

Intravitreális antibiotikum adagolás

Intravitreális antibiotikum adagolásra elsősorban bakteriális postoperatív endophthalmitis esetén kerül sor. Az intravitreális injekciós gyógyszerbejuttatás azért célszerű ezekben az esetekben, mert a szem hátsó segmense relatíve rosszul elérhető a legtöbb antibiotikum számára bármilyen más adagolási forma (topikális, szisztémás) esetén, ezért az eredményes terápiához szükséges szöveti hatóanyag koncentráció csak ezzel a módszerrel érhető el. Az alkalmazott szer kiválasztására lehetőleg üvegtesti folyadékból történő baktérium tenyésztési eredmény alapján kerüljön sor. Az Endophthalmitis Vitrectomia Study eredményei alapján a kézmozgást észlelő, vagy ennél jobb vízussal rendelkező postoperatív endophthalmusos betegek esetében a terápia megkezdésére az intravitreális antibiotikum kezelés választandó, míg a csak fényérzéssel rendelkező pácienséknél pars plana vitrectomia elvégzése is szükséges az intravitreális antibiotikum injekció beadása mellett.

Szisztémás antibiotikum kezelés szerepe szemészeti kórképekben

Szisztémás antibiotikumadagolás esetén a hatóanyag a véráram útján jut el a szem körüli szövetekbe, illetve magába a szembe. Az antibiotikum bevitele ilyenkor orálisan vagy intravénásan történik. A kezelés történhet kizárólag szisztémás úton, de az esetek jelentős részében ez a beviteli mód csak kiegészíti a lokális (pl. topikális) kezelést. A módszer hátránya, hogy alkalmazásakor az egész szervezet exponálódik a hatóanyag terápiás koncentrációjával.

Ez a beviteli út elsősorban a szemkörüli szövetek gyulladásának (periokuláris lágy szövet infekciók, orbita infekciók stb.) kezelése, továbbá a súlyos, szemet érintő infekciók (infekciós posterior uveitis, infekciós keratitis sclerális érintettséggel vagy cornea perforációval stb.) lokális kezelésének kiegészítése céljából kerül alkalmazásra.

Az antibiotikumok hatásmechanizmus szerinti csoportosítása és szemészeti kórképek kezelésében betöltött szerepe

Az antibiotikumokat hatásmechanizmus szerinti csoportosítása a baktériumokon kifejtett biológiai hatásuk szerint történhet a következőképpen:

I. A baktérium sejtmembránját károsító antibiotikumok

- 1) Polymyxin B
- 2) Gramicidin

II. A baktérium sejtfal szintézisét gátló antibiotikumok

- 1) β -laktám antibiotikumok
 - a) Penicillin és származékai
 - b) Cephalosporinok
 - c) Carbapenem
- 2) Vancomicin
- 3) Bacitracin

III. A baktériumok protein szintézisét befolyásoló antibiotikumok

- 1) Aminoglycosidok
 - a) Gentamicin
 - b) Neomicin
 - c) Tobramicin
 - d) Amikacin
- 2) Tetraciklinek
- 3) Kloramfenikol
- 4) Makrolid antibiotikumok

IV. A baktériumok folsav metabolizmusát befolyásoló antibakteriális szerek

- 1) Szulfadiazin
- 2) Trimetoprim
- 3) Pirimetamin

V. A bakteriális DNS szintézist befolyásoló antibiotikumok

1) Fluorokinolok

I. A baktérium sejtmembránját károsító antibiotikumok

I./1. Polymyxin B

A *Bacillus polymyxa* baktériumból izolált atípusos oligopeptid, mely hatásmechanizmusát tekintve kationos detergensnek tekinthető. A baktérium membrán liposzacharid rétegének negatív töltésű összetevőjéhez kapcsolódva destabilizálja a membránt és fokozza annak permeabilitását. A permeabilitás fokozása az ozmotikus integritás megbontásához és következményes sejthalálhoz vezet. A polymyxin B rendkívül effektív Gram negatív kórokozók ellen, azonban Gram pozitív baktériumokra nincs hatással. Szisztémás használata rendkívül kifejezett mellékhatásai miatt (neuro-, és nefrotoxicitás) gyakorlatilag nem lehetséges. Topikális készítményekben alkalmazható, főleg kombinációban más antibakteriális szerekkel.

I./2. Gramicidin

A gramicidin egy 15 aminosavból álló peptid, melyet a *Brevibacillus brevis* talajbaktériumból izoláltak. Antibakteriális hatását ionofórként fejt ki olyan módon, hogy dimer formában ioncsatorna-szerű pórusokat képez a sejtmembránban, melyen keresztül a különböző monovalens ionok szabadon diffundálva felborítják az adott sejt ion háztartását, ezzel a sejt halálát okozva. Baktérium sejtek mellett a humán sejtekre is ártalmas. Bár ez utóbbi hatásához a baktérium sejtek elpusztítására alkalmasnál magasabb koncentráció szükséges, súlyos toxicitása miatt szisztémásan nem használható, egyéb antibakteriális szerekkel – azokat kiegészítve - azonban topikálisan elvileg alkalmazható. Hazánkban nincs forgalomban gramicidin tartalmú szer.

II. A baktérium sejtfal szintézisét gátló antibiotikumok

II./1. β -laktám antibiotikumok

A β -laktám antibiotikumok elnevezésüket a csoport valamennyi tagjának kémiai szerkezetét jellemző β -laktám struktúráról kapták. A hatóanyag csoport valamennyi tagja a baktériumok

sejtfalának szintézisét gátolja olyan módon, hogy kötődik a sejtfal kialakításáért felelős bakteriális enzimhez és gátolja annak aktivitását.

β -laktám antibiotikumok - *Penicillin és származékai*

Az Alexander Fleming által 1928-ban leírt penicillin az elsőként felfedezett antibiotikum. Bár ma is széles körben használt számtalan klinikai szakma gyakorlatában, a szemészeti fertőzések lokális kezelésében nem játszik szerepet részben nagyfokú allergizáló tulajdonsága miatt, részben pedig azért, mert a szemfelszín barrierein keresztül történő penetrációja rendkívül gyenge. Ennek megfelelően hazánkban nincs forgalomban penicillin tartalmú topikális készítmény. Súlyos szemészeti fertőzések kezelésében szóba jöhet szisztémás (orális) alkalmazása. Ma már elsősorban a széles spektrumú félszintetikus, illetve szintetikus penicillin származékok (pl. amoxicillin, ampicillin) használata jellemző. A szemészeti kórképek közül a Gram-pozitív kórokozók okozta súlyos okuláris fertőzések kezelésére alkalmazható a Penicillin G. Ugyanezen szer alkalmazható szisztémásan *Spirocheta* fertőzések, így a szifilisz szembetegség kezelésére is. A penicillináz rezisztens penicillinek (methicillin, oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, nafcillin) alkalmasak a penicillináz termelő *Staphylococcus aureus* és *epidermidis* törzsek okozta fertőzések szisztémás kezelésére. Orális cloxacillin adása alkalmas súlyos hordeolum internum és egyes cellulitisek (preseptális, orbitális) terápiájára. A széles spektrumú penicillinek (ampicillin, amoxicillin) jól használhatók *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* és *Shigella* törzsek okozta periokuláris infekciók (cellulitis, dacryocystitis) kezelésére. Enyhébb esetekben orális, súlyosabb esetekben intravénás adagolás szükséges, lehetőség szerint mindkét esetben kiegészítve β -laktamáz gátló hatóanyaggal (klavulánsav, sulbactam). *Pseudomonas aeruginosa* okozta súlyos okuláris fertőzés szisztémás kezelésre megfelelő szerek a *Pseudomonas*-ellenes aktivitással rendelkező penicillin származékok (carbenicillin, ticarcillin, piperacillin, mezlocillin).

β -laktám antibiotikumok – *Cefalosporinok*

A penicillinhez hasonlóan a cefalosporinok kémiai szerkezetének is meghatározó eleme a β -laktám gyűrű, mely azonban kissé különbözik: a penicillinek 5 atomos tiazolidin gyűrűjével szemben a cefalosporinok 6 atomos dihidrotiazin gyűrűt tartalmaznak. Hatásmechanizmusuk azonban hasonló: a sejtfal szintézisét végző enzimekhez kapcsolódva gátolják azok aktivitását. A hasonló szerkezetnek köszönhetően az allergiás keresztreakció sem ritka: egyes adatok

szerint a penicillin allergiás páciensek legalább 10%-a cefalosporinokra is érzékeny. A cefalosporinokat 4 generációra osztjuk.

Első generációs cefalosporinok

Ide sorolható többek között a cefazolin, a cefadroxil, a cefalexin, a cefradin és a cefapirin. Elsősorban Gram-pozitív kórokozók ellen használható szerek, szemészeti jelentőséggel ebből az osztályból gyakorlatilag csak a cefazolin bír. Ez utóbbi hatóanyag gentamicinnel kombinálva, „fortified” szemcseppként jól alkalmazható corneális fekély kezelésére. Katarakta műtét során intrakamerálisan adva pedig signifikáns mértékben csökkentette a postoperatív infekciós endophthalmitis előfordulását.

Második generációs cefalosporinok

Második generációs cefalosporinok - többek között – a cefaclor, a cefuroxim, a cefoxitin és a cefonicid. Ezek a szerek a Gram negatív kórokozók ellen használhatók eredményesen, illetve egyes típusaik (cefotetan, cefoxitin) anaerobok ellen is hatékonyak bizonyultak. A második generációs cefalosporinok topikális használata nem jellemző, szemészeti jelentőségüket a preseptális és orbitális cellulitisz szisztémás kezelésében történő felhasználhatóságuk adja. Előbbi kórkép esetén orálisan, míg utóbbi kezelésére intravénásan adagolhatók.

Harmadik generációs cefalosporinok

Többek között a ceftazidim, a cefotaxim, a cefpodoxim és a cefoperazon tartoznak ebbe a csoportba. A harmadik generáció tagjai az előző generációba sorolt szereknél lényegesen hatékonyabbak Gram negatív kórokozók ellen, azonban Gram pozitív baktériumok okozta fertőzésben hatástalanok. Szemészeti betegségek kezelésében a ceftazidim bír nagy jelentőséggel, endophthalmitis kezelésére mind topikális, mind intravénás formában alkalmazható.

Negyedik generációs cefalosporinok

Jelenleg egyetlen hatóanyag, a cefepim sorolható ebbe a generációba. A cefepime rendkívül széles spektrumú antibiotikum, egyaránt hatékony a Gram pozitív és Gram negatív kórokozók ellen és általában jó hatásfokkal alkalmazható polirezisztens törzsek okozta fertőzések kezelésére is. Szemészeti kórképekben nem használatos. Csak injekció formájában hozzáférhető és használatát jelenleg igyekeznek korlátozni a legsúlyosabb fertőzőes kórképek,

illetve immunhiányos betegek kezelésére a rezisztens törzsek kialakulásának megelőzése végett.

β -laktám antibiotikumok – Carbapenemek

A carbapenemek a penicillineknél és cefalosporinoknál lényegesen szélesebb spektrumú β -laktám antibiotikumok, a Gram pozitív és Gram negatív baktériumok mellett az anaerobok okozta fertőzések kezelésére is alkalmasak, hatástalanok viszont az intracelluláris baktériumok, így pl. a *Chlamydia* törzsek ellen. Nagy előnyük a penicillin származékokkal és cefalosporinokkal szemben, hogy ellenállnak a bakteriális β -laktamáz enzimmel szemben, így a rezisztencia kialakulásának esélye is kicsi. A carbapenemek alapvegyülete a thienamycin volt, mely ma már nincs forgalomban. A hatástani csoport legismertebb képviselői az imipenem és a meropenem, de humán használatban van az ertapenem, biapenem és doripenem is. Az imipenem rendkívül jól penetrál a szembe, intravénás adása esetén az üvegtestben terápiás koncentrációja alakul ki. Alkalmazása általában cilastatinnal kombinálva történik a gyors renális lebomlás kivédése céljából. Az intravénás készítményt hatékony „fortified” szemcsepp előállítására is használják.

II./2. Vankomicin

A *Streptomyces orientalis* talajbaktériumból izolált, glikopeptid szerkezetű antibiotikum, mely a baktériumok sejtfalának szintézisét gátolja. Rendkívül hatékony a Gram pozitív coccusok (*Streptococcus*, *Staphylococcus*), valamint a *Clostridium difficile* ellen. Orálisan adagolva gyakorlatilag nem szívódik fel, ezért szemészeti felhasználása topikálisan (un. „fortified” szemcsepp formájában, intravénás készítményből elkészítve), illetve intravitreálisan vagy intravénásan lehetséges, elsősorban endophthalmitis esetében.

II./3. Bacitracin

A bacitracin a *Bacillus subtilis* var *Tracy* által termelt oligopeptid antibiotikum, mely 1948 óta van kereskedelmi forgalomban. Hatásmechanizmusát tekintve a baktérium sejtfal szintézisét gátolja olyan módon, hogy gátolja a peptidoglikán prekursorok szintézisét és azok transzportját a citoplazmából a sejtfalhoz. Elsősorban a Gram pozitív baktériumok ellen használható, de hatásos *Neisseria gonorrhoeae* ellen is. Súlyos mellékhatásai miatt szisztemásan ma már nem alkalmazzák. Szemészeti készítményként szemkenőcs formájában hozzáférhető egyes országokban, szemcseppként nem forgalmazzák, mert a vegyület oldatban nem stabil. A

corneába gyakorlatilag nem penetrál, így csak szemfelszíni fertőzések kezelésére használható egyedül, vagy kombinációban. Hazánkban szemészeti készítményként nincs forgalomban.

III. A baktériumok protein szintézisét befolyásoló antibiotikumok

III./1. Aminoglikozidok

Az első aminoglikozid típusú antibiotikumot, a kanamicint a *Streptomyces kanamyceticus*-ból izolálták, azonban ma már nincs klinikai használatban. A humán gyógyászat számára hozzáférhető aminoglikozidok a gentamicin, a neomicin, a tobramicin és az amikacin. Valamennyi aminoglikozid a bakteriális ribosoma 30S alegységéhez kötve gátolja a fehérjeszintézist transzlációs hibák előidézésével. Általában jól használhatók egyes Gram pozitív és számos Gram negatív (pl.: *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* törzsek, *Escherichia coli*, stb.) ellen. Anaerob kórokozók kezelésére nem alkalmasak. Jól kombinálhatók β -laktám antibiotikumokkal és vankomicinnel. Szemészeti célra elsősorban topikális szerként alkalmazhatók. Az aminoglikozidokkal történő esetleges szisztémás kezelés parenterális bevitellel történhet, mert felszívódásuk a gastrointesztinális traktusból nagyon gyenge. Szisztémás alkalmazásuk csak akkor jön szóba, ha más, jobb mellékhatás spektrummal rendelkező antibiotikumokkal nem kivitelezhető a kezelés, mivel jelentős oto-, és nefrotoxicitással rendelkeznek.

Aminoglikozidok- Gentamicin

Gram negatív kórokozók ellen a leghatékonyabb aminoglikozid. emiatt gyakran használják baktérium tenyésztési eredmény nélkül (illetve előtt) megkezdett terápiára nélkül. Általában sikeres kezelést eredményez használata conjunctivitis, blepharitis és keratoconjunctivitis esetén. Topikális kezelésre szemkenőcs formájában áll rendelkezésre, de corneális fekély esetén magasabb koncentrációjú készítmény is szükségessé válhat, ebben az esetben „fortified” szemcsepp készíthető intravénás gentamicin oldatból.

Aminoglikozidok – Neomicin

Az aminoglikozidok között is kiemelkedik oto-, és neurotoxicitása, ezért alkalmazása gyakorlatilag csak topikális formában történik. Leggyakoribb szemészeti mellékhatása a hiperszenzitivitás talaján kialakuló allergiás keratoconjunctivitis, mely miatt rutinszerű használata nem javasolható annak ellenére, hogy hatékony antibakteriális szer.

Készítményként hozzáférhető szemcsepp formájában, alkalmazása során azonban kombinálható szteroidokkal és más antibakteriális szerekekkel.

Aminoglikozidok – Tobramicin

Hatás-spektrumában és egyéb farmakológiai tulajdonságaiban (pl.: farmakokinetika, toxicitás) hasonlít a gentamicinhez. Mellékhatásait tekintve szintén hasonlít a gentamicinhez: alkalmazása során conjunctivális hyperémia, erythema, palpebrális oedema és keratitis punctata jelentkezhet.

Aminoglikozidok – Amikacin

Az amikacin *in vitro* adatok alapján jól használható egyes Gram negatív baktériumok ellen, azonban általános klinikai használata nem elterjedt, és csak akkor jön szóba, ha az egyéb aminoglikozidok nem alkalmazhatók. Szemészeti kórképekben topikális használatra szintén az egyéb aminoglikozidok (neomicin, tobramicin) használata terjedt el. Az amikacin alkalmazása az egyéb aminoglikozidokkal szemben fennálló rezisztencia esetén jön szóba, illetve az amikacin a tradicionális választás atípusos mycobaktérium fertőzés esetén. A nem tuberkulózisos mycobaktérium keratitis a leggyakoribb fertőzés lézer *in situ* keratomileusis (LASIK) műtetet követően, kezelésére „fortified” amikacin szemcsepp használható. A fentieken túl műteti profilaxis céljából az elülső csarnokba, illetve endophthalmitis esetén intravitreálisan alkalmazható.

III./2. Tetraciklinek

A baktériumok fehérjeszintézisét gátló, széles spektrumú antibiotikumok, melyeket eredetileg különböző *Streptomyces* fajokból izoláltak. A hatóanyag csoport kémiai jellemzője a lineárisan elrendezett négy szénhidrogén gyűrűből álló váz („tetraciklus”), melyhez a különböző tetraciklinekben eltérő funkcionális csoportok csatlakoznak. A különböző ligandok a tetraciklinek antibakteriális aktivitását lényegesen nem változtatják, azonban farmakológiai és farmakokinetikai tulajdonságaikat nagyban befolyásolják. Ez utóbbi jellemzőik alapján rövid (tetraciklinek, oxitetraciklinek), közepes (demeclociklinek) és hosszú (doxiciklin, minociklin) hatású tetraciklineket különböztetünk meg. A tetraciklinek bakteriális ribosoma 30S alegységéhez kötődve gátolja a fehérjeszintézist és általában hatékonyak Gram pozitív és Gram negatív baktériumok, valamint *Spirocheták*, *Mycoplasmák* és *Chlamydiák* ellen is. Corneális penetrációjuk nagyon alacsony, ezért topikális formában alkalmazva elsősorban a szemfelszíni

fertőzések kezelésére használhatók. Topikális használatuk mellett szisztémás mellékhatásaik is rendkívül ritkák, mivel gyenge penetrációjuk miatt extrém kis mennyiségben jelennek meg szisztémásan. Az első választandó szerek trachoma kezelésére, továbbá jól alkalmazhatók neonatális conjunctivitis profilaxisára. Antibiotikus hatásuk mellett ismert mátrix metalloproteináz gátló tulajdonságuk is, mely miatt cornea fekély és beolvadás esetén antibiotikus hatásától függetlenül gátolhatja a kollagenolízist és a stroma nekrosis progresszióját. Szisztémás alkalmazásuk esetén fokozottan kell figyelni mellékhatásaikra, így terhességben és szoptatás alatt alkalmazásuk tilos, továbbá kisgyermekekben kelát-képző tulajdonságuk miatt károsan befolyásolhatják a fog-, és csontképzést.

III./3. Kloramfenikol

Széles spektrumú antibiotikum, mely hatásos a Gram pozitív és Gram negatív baktériumok, valamint *Rickettsiák*, *Spirocheták*, *Mycoplasmák* és *Chlamydiák* ellen is. Történelmileg érdemes megjegyezni, hogy a *Streptomyces venezuelae* baktériumból történt izolálása (1947) után 1949-ben igazolták kémiai struktúráját és kidolgozták szintézisének eljárását is, így a kloramfenikol volt az első baktérium, melyet kémiai úton is előállítottak. Fehérjesszintézis gátló hatását a bakteriális ribosoma 50S alegységén keresztül fejt ki. Kifejezetten lipídoldékony struktúra, ezért jól penetrál keresztül a corneán és topikális alkalmazás esetén az elülső csarnokban is magas koncentrációt ér el, így elvileg mélyebb fertőzések kezelésére is alkalmas. Ugyanakkor – kiváló antibakteriális profilja ellenére – egyre kevésbé alkalmazzák a klinikai gyakorlatban súlyos mellékhatásai miatt, melyek közül az aplasztikus anémia az egyik legismertebb és leggyakoribb. Szisztémás mellékhatásai sajnos topikális alkalmazása mellett is előfordulhatnak rendkívül jó penetrációs képessége és a következményes magas koncentrációjú szisztémás megjelenése miatt.

III./4. Makrolid antibiotikumok

A klinikai használatban lévő makrolid antibiotikumok csoportjába az eritromicin, az azitromicin, a claritromicin és a spiramicin tartozik. Kémiai szerkezetükre egy nagy makrociklusos lakton-gyűrű jellemző. A makrolid antibiotikumok reverzibilisen kötődnek a bakteriális ribosoma 50S alegységéhez, azonban hatásuk inkább bakteriosztatikus, mint baktericid. Elsősorban Gram pozitív baktériumok ellen hatékonyak.

Makrolid antibiotikumok – Eritromicin

Az elsőként felfedezett makrolid antibiotikum, melynek forgalmazása 1952-ben kezdődött. Egyik legjellemzőbb felhasználása a szifilisz kezelése penicillin allergiás fertőzöttekben, mivel a penicillintől jelentősen eltérő kémiai szerkezet miatt keresztreakció gyakorlatilag nem fordul elő. Szemészeti jelentőségét elsősorban a neonatális conjunctivitis profilaxisában betöltött szerepe adja, de jól alkalmazható Gram pozitív coccusok, továbbá *Chlamydia*, *Mycoplasma* és *Rickettsia* okozta fertőzésekben. Hazánkban nem, de Európa több országában hozzáférhető topikális készítményként. Szisztémás alkalmazása relatíve biztonságos jó mellékhatás profilja miatt, de más gyógyszerekkel történő együttes adása esetén feltétlenül figyelemmel kell lenni erőteljes cytochrom P450 gátló hatására.

Makrolid antibiotikumok – Azitromicin

Az eritromicinhez hasonló hatás spektrummal rendelkezik, de a Gram pozitív coccusokkal szemben kevésbé hatékony. Mellékhatás profilja hasonlóan kedvező és az eritromicinnel szemben gyakorlatilag nem gátolja a cytochrom P450 rendszert. Kiemelendő, hogy szöveti penetrációja kiváló, alkalmazása során magas intracelluláris szintet ér el, ezért jól használható intracelluláris patogének (Pl.: *Chlamydia trachomatis*) kezelésére. Jó szöveti hozzáférhetősége (bioavailability) és hosszú szöveti féléletideje (2-4 nap) alapján ritkább adagolás mellett is erős antibakteriális hatás érhető el a fertőzött szövetekben.

Makrolid antibiotikumok – Claritromicin

Az eritromicinből fejlesztett újabb makrolid antibiotikum, kémiai szerkezetét tekintve 6-O-metil-eritromicin. Az eritromicinhez hasonló hatás spektruma mellett atípusos *Mycobacterium* fertőzések esetén hatékonyabbnak tűnik a többi makrolid antibiotikumnál. Ez utóbbi tulajdonsága miatt javasolják alkalmazását LASIK műtét utáni *Mycobacterium chelonae* okozta keratitisben, illetve „fortified” szemcseppként 10 mg/ml koncentrációban egyéb atípusos mycobacteriális keratitis kezelésére. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján hatékonynak tűnik toxoplasmosis kezelésében is.

Makrolid antibiotikumok – Spiramicin

A legújabb humán használatba került makrolid antibiotikum, mely Európában 2000 óta forgalmazott, az USA-ban azonban egyelőre még nem engedélyezett. Szemészeti alkalmazásával kapcsolatban kiforrott álláspont jelenleg még nincs, de előre vetítheti esetleges

szerepét a makrolid antibiotikumokra jellemző hatásspektrumán túl a *Toxoplasma gondii* okozta fertőzésben az egyéb makrolid antibiotikumokat meghaladó hatása. Bár az USA-ban általános használata nem elfogadott, külön engedélyezés alapján terhesek toxoplasmosisának kezelésére használható.

IV. A baktériumok folsav metabolizmusát befolyásoló antibakteriális szerek

A hatástani csoportba tartozó szerek a bakteriális folsav szintézis folyamatának valamely enzimét gátolják és ezáltal akadályozzák a folsav termelést. A folsav (vagy B9 vitamin) elengedhetetlenül szükséges a purin és pirimidin bázisok és így a DNS és RNS szintéziséhez. A humán sejtek számára a folsav esszenciális anyag (vitamin), azt előállítani nem tudják, ezért a folyamat gátlása a humán sejtek működését lényegileg nem befolyásolja. A baktériumok ezzel szemben maguk szintetizálják a folsavat, így a folyamat inhibíciója végeredményben a nukleinsavak előállítását akadályozza és ezzel a szaporodást gátolja. Ennek megfelelően az itt tárgyalt szerek bakteriosztatikus hatásúak, de általában nem pusztítják el a kórokozókat.

IV./1. Szulfonamidok

Szulfonamidoknak nevezzük a szulfonamid funkciós csoportot tartalmazó, antibakteriális hatással rendelkező vegyületeket (a vegyületcsoport kémiai fejlesztése hasonló szerkezetű, antibakteriális hatással nem rendelkező, de egyéb terápiás célokra jól használható szereket eredményezett, így például az antidiabetikus hatású szulfonilureát, vagy a tiazid diuretikumokat). A szulfonamidok a folsav szintézis első lépését, a dihidrofolsav kialakulását gátolják a dihidropteroát szintáz enzim inhibíciójával. A szer szisztémás használata ma már kevésbé jellemző. Topikális készítményként hozzáférhető, korábban blepharitis és conjunctivitis kezelésére alkalmazták, de ma már nem tekinthető korszerű terápiás választásnak.

IV./2. Trimetoprim

A trimetoprim a folsav szintézis folyamatának dihidrofolsav -> tetrahidrofolsav átalakulását akadályozza a dihidrofolát reduktáz gátlásával. A szer egyes országokban (így pl. az USA-ban) hozzáférhető topikális készítményben Polymyxin B-vel kombinálva. Az összeállítás hatékony többek között *Haemophilus influenzae* és *Streptococcus* törzsek ellen, ezért gyakran alkalmazzák gyermekek szemfelszíni fertőzéseinek kezelésére. A szert jó eredménnyel alkalmazzák toxoplazmózisban kialakult chorioretinitis terápiájára szulfametoxazollal

(szulfonamid származék) együtt adva. A kombináció alapelgondolása a folsav szintézis minél teljesebb gátlása a folyamatot több pontján egyszerre támadó szerek alkalmazásával.

IV./3. Pirimetamin

Hatásmechanizmusa megegyezik a trimetoprimével, a dihidrofolát reduktáz enzimet gátolva akadályozza a folsav szintézist. Szintén a folsav szintézis több lépésének egyszerre történő blokkolása érdekében szulfadiazinnal (szulfonamid származék) kombinálva rendkívül hatékony *Toxoplasma* ellen, az USA-ban okuláris toxoplazmózis kezelésére az egyik leggyakrabban alkalmazott terápiás koktél.

V. A bakteriális DNS szintézist befolyásoló antibiotikumok

V./1. Fluorokinolok

A fluorokinolonok széles spektrumú antibiotikumok, melyek szerkezetének közös eleme a kinolonnak nevezett, kettő gyűrűből álló nitrogén tartalmú struktúra, valamint a kapcsolódó keton csoport. Az első kinolon gyógyszer a nalidixic sav volt, melynek humán alkalmazása 1962-ben kezdődött. Ma a vegyületnek szinte kizárólag csak a fluorral szubsztituált változatai („fluoro”) vannak forgalomban. A fluorokinolok a bakteriális DNS topoizomeráz és giráz inhibíciójával gátolják a DNS-szintézist és ezen keresztül a baktériumok pusztulását okozzák. A fluorokinolonok 4 generációját különböztetjük meg

Első generációs fluorokinolonok

Ide sorolják a hasonló struktúrájú, és a gyógyszercsoport fejlesztésének kiinduló vegyületét adó nalidixic savat és pipemidic savat, melyek kémia szerkezetüket tekintve valójában nem teljesen felelnek meg fluorokinolon struktúra definíciójának. Ide tartozik továbbá az oxolinic sav és a rosoxacin, azonban ezek a vegyületek ma már kevésbé bírnak humán gyógyászati jelentőséggel, felhasználásuk jobbra az állatgyógyászatban történik.

Második generációs fluorokinolonok

Ebbe a csoport tartozik többek között a ciprofloxacin, az ofloxacin, a norfloxacin és a pefloxacin. Szemészeti szempontból a ciprofloxacin és az ofloxacin bír kiemelt jelentőséggel, jelenleg ezek a szemészetben leggyakrabban használt fluorokinolonok. A ciprofloxacin topikális készítményként (szemcsepp) jól használható conjunctivitisek kezelésére,

hatékonysága és biztonságossága az aminoglycosidokéhoz (tobramycin) hasonlítható. Jól szívódik fel a szem szöveteiben és a kezelés során az elülső csarnokban is megfelelő terápiás koncentrációja alakul ki. A könnyfolyadékban szintén magas koncentráció mérhető néhány órával az alkalmazás után. Mind a Gram pozitív, mind a Gram negatív baktériumok által okozott conjunctivitis kezelésére alkalmas, bár gyakori használatuk miatt egyre gyakoribb a rezisztens Gram pozitív törzsek észlelése. Az ofloxacint – szintén szemcsepp formájában történő topikális kezelésre – korábban elsősorban Chlamydia fertőzésekben alkalmazták, ma azonban kiterjedten használják egyéb szemfelszíni fertőzésekben is. Tulajdonságai nagyban megegyeznek a ciprofloxacinéval. Farmakológiai tulajdonságaik alapján szisztémás kezelésre is mindkét szer alkalmazható, de súlyosabb szemészeti fertőzések esetén a fluorokinolonok közül inkább a negyedik generációs szerek (pl. moxifloxacin) használata célszerű.

Harmadik generációs fluorokinolonok

A harmadik generációs fluorokinolonok (pl.: levofloxacin, lomefloxacin, temafloxacin, gemifloxacin, stb.) általában nem használatosak szemészeti célra, ezeket a szereket főleg az urogenitális traktus fertőzéseinek kezelésére alkalmazzák.

Negyedik generációs fluorokinolonok

A negyedik generációs fluorokinolonok közül a gatifloxacin, a besifloxacin és mindenek előtt a moxifloxacin bír jelentőséggel a szemészeti terápiában. A moxifloxacin mind topikális, mind szisztémás kezelésre alkalmas rendkívül széles spektrumú antibiotikum, mely a *Staphylococcus*-ok és *Streptococcus*-ok ellen is jó eredménnyel alkalmazható és jelenleg még nem jellemző az ellene kialakult rezisztencia. Jó eredményeket értek el használatával infekciós keratitis kezelésében. conjunctivitisben is kiválóan alkalmazható, de a rezisztens törzsek kialakulásának megakadályozása, illetve lassítása érdekében alkalmazása jelenleg csak a súlyos fertőzésekben javasolt. Az eddig használatba került fluorokinolonok közül topikális alkalmazás során a legjobb penetrációs tulajdonsággal rendelkezik mind a conjunctiva, mind pedig a cornea tekintetében, ugyanakkor epiteliális toxicitása jelentéktelen. Szemészeti műtétek profilaxisára topikálisan használva antibakteriális hatáshoz megfelelő koncentrációban jelent meg az elülső csarnokban, míg a műtét során az elülső csarnokba injektálva jelentősen csökkentette a postoperatív endophthalmitis előfordulását. A gatifloxacinnal és a besifloxacinnal még kevesebb információ áll rendelkezésre, de a hozzáférhető adatok alapján szemészeti jelentőségük a moxifloxacinéhoz lesz mérhető.



11. ábra. Vírusos kötőhártya gyulladás klinikai képe.

A gyógyszerekkel szemben támasztott kettős elvárás – hatékonyság és biztonságosság – a fertőzőes betegségek kezelésére szolgáló optimális szerrel kapcsolatban a következőképpen fogalmazható meg: egyrészt el kell pusztítani a kórokozót, másrészt pedig lehetőség szerint nem szabad károsítani a fertőzött szervezetet. Az antivirális szerek esetében különösen nehéz megfelelni ennek az elvárásnak, hiszen a vírus nem önálló élőlény, szaporodását a gazdaszervezet sejtjeinek intracelluláris apparátusát felhasználva valósítja meg, ezért nagyon nehéz feladat olyan gyógyszert készíteni, mely a vírust a gazdaszervezet károsítása nélkül gátolja, illetve semlegesíti. A ma hozzáférhető antivirális szerek túlnyomó része a vírus specifikus enzimeken (például timidin kináz) hat, gátolva ezzel a vírus replikációját. Természetesen minél szelektívebb egy hatóanyag a vírusspecifikus enzimekre, annál kevésbé ártalmas a gazdaszövetre, így értelemszerűen annál kevesebb mellékhatást fog produkálni. A jelenleg rendelkezésre álló szerek mellett talán ezen a terápiás területen áll fejlesztés alatt a legtöbb új hatóanyag, egyrészt azért, mert a gyógyszerfejlesztés alapjául szolgáló, vírusokkal

kapcsolatos molekuláris biológiai ismereteink az utóbbi évtizedekben rendkívüli módon megszorodtak; részben pedig azért, mert nagyon sok, és jelenleg még nehezen kezelhető, vírus okozta betegséget ismert a medicina különböző területein, így a szemészetben is (4. táblázat).

Nukleozid analógok

Idoxuridin

Leginkább történelmi jelentősége miatt érdemes említeni, mivel a fejlett országokban ma már nincs forgalomban toxikus hatásai, valamint a hasonló terápiás célra hozzáférhető újabb generációs és lényegesen kedvezőbb hatás-, és mellékhatásprofillal rendelkező szerek miatt. Az idoxuridint eredetileg daganatterápiás szerként fejlesztették, de később az első antivirális hatóanyagként került forgalomba 1962-ben. Hatás-mechanizmusát tekintve egy deoxiuridin nukleozid analóg, melyben az uracil gyűrűhöz kapcsolódó jód atom nem befolyásolja a szernek a nukleinsavba történő beépülését, ugyanakkor megakadályozza a bázisok párképzését és ezáltal a DNS replikációját. A szer nem specifikus a vírus timidin kinázra, ezért mind a vírus, mind a gazdasejt DNS-ébe beépül. A vegyület gyengén oldódik, a szervezetben gyorsan lebomlik, emellett szisztémásan alkalmazva jelentős toxikus hatásokkal rendelkezik (cardiotoxicitás), emiatt szisztémásan ma már egyáltalán nincs használatban, és topikális szemészeti használata sem javasolt. A szembe rosszul penetrál, ezért alkalmazása esetén is csak szemfelszíni fertőzések kezelésére volt alkalmas. A gazdasejtet is érintő hatásmechanizmusa miatt a vírus fertőzés leküzdése mellett a korneális stroma gyógyulási folyamatát is lassítja és a gyógyuló seb stabilitását is csökkenti, ezért kornea transzplantáció után használata tilos.

Trifluridin

A trifluridin (hivatalos elnevezése még: trifluorotimidin) egy három fluort kötő szénatommal szubsztituált deoxiuridin nukleozid, mely beépül a vírus DNS-be, de a $-CF_3$ csoport révén megakadályozza a DNS szálak kapcsolódását, így végső soron a replikációt. Forgalmazása 1980-ban kezdődött. A vegyület hatása nem teljesen szelektív a vírus specifikus DNS replikációra, de sokkal nagyobb mértékben befolyásolja azt, mint a gazdasejt DNS replikációját. Ennek ellenére szisztémás adása során jelentős mellékhatásai, így rontja a csontvelő funkciót és negatívan befolyásolja a gasztrointesztinális rendszer működését is. Szemészeti alkalmazása topikálisan történik, elsődleges indikációs területe a Herpes simplex vírus okozta keratoconjunctivitis, melyet 90-95%-os effektivitással gyógyít, de adenovírus

fertőzésekben is hatékony. A szer kifejezett lipidoldékonysága miatt jól penetrál a szembe, a cornea szöveteiben terápiás koncentrációt ér el és megjelenik az elülső csarnok folyadékban is. Topikális alkalmazása mellett a szisztémás mellékhatások megjelenése elenyésző, lokálisan átmeneti égő érzés, conjunctivális hyperémia, chemosis, esetleg corneális erosio és oedema, valamint elhúzódó corneális sebgyógyulás jelentkezhetnek.

Aciklovir

Az aciklovir egy guanozin analóg, mely a virális timidin kináz enzim specifikus szubsztrátja. Az enzim hatására létrejövő foszforilált hatóanyag gátolja a vírus specifikus DNS-polimerázt és ezzel akadályozza a vírus DNS szintézisét. Mivel a humán timidin kináznak nem szubsztrátja a szer, így a gazdasejt folyamatait nem befolyásolja, hatása szelektív a vírus nukleinsav szintézisére. Elsősorban Herpes simplex, valamint Varicella zoster és Epstein-barr vírus okozta fertőzések kezelésére használatos. Herpes simplex vírus okozta súlyos fertőzésekben (mély stromális keratitis, uveitis, retina necrosis) hosszan tartó kezelésre is jól használható mivel nem toxicus a gazdasejtekre. Varicella zoster szemészeti manifesztációjában (bőr léziók, conjunctivitis, keratitis) kombinált alkalmazása (lokális +szisztémás) szintén jó eredményű. Vírus specifikus hatása miatt megfelel cornea transzplantáció esetén profilaktikus alkalmazásra a virális keratitis relapsusának megelőzésére, mert szelektivitása miatt nem befolyásolja negatívan a sebgyógyulást és az epitel regenerációt. Szisztémásan is relatíve biztonságosan adagolható, de szemészeti kórképek esetében topikális (szemkenőcs formájában) történő alkalmazása az elsődleges. A szer jól penetrál a corneába és jelenléte a topikális kezelés során a csarnokvízben is kimutatható. Súlyosabb fertőzések esetén orális vagy intravénás adása is lehetséges, de célszerű a vénás adást választani, mert gyenge vízdoldékonysága miatt orális biohasznosulása limitált, a bevitt dózis 20-30%-a szívódik fel. Intravénás adagolás mellett terápiás szintet elérő okuláris koncentráció érhető el. Lokális adagolás mellett az alkalmazást követő, rövid ideig tartó égő érzés alakulhat ki, míg a kezelték kevesebb, mint 1%-ánál allergiás reakció és punktált keratitis jelentkezését írták le. Szisztémás adása mellett hányinger, fejfájás és kiütés jelentkezhet, ritkábban neurotoxicitás jelei dezorientáció, tremor) mutatkozhatnak. Intravénás adás mellett reverzibilis nefrotoxicitás alakulhat ki a vesében kikristályosodó hatóanyag miatt.

Valaciklovir

A valaciklovir az aciklovir prodrug-ja, azonban biohasznosulása 3-5x jobb az aciklovirénál. A szervezetben észteráz hatásra gyakorlatilag teljes egészében acyclovirrá alakul. Ennek

megfelelően hatás-, és mellékhatás profilja az acikloviréval megegyező, de orális adagolás esetén jobb biohasznosulása miatt érdemes választani. Csak tablettá formájában hozzáférhető.

Ganciclovir

Elsősorban Cytomegalovírus fertőzések kezelésére alkalmas szintetikus 2-deoxi-guanozin analóg. Specifikusan a Cytomegalovírus által kódolt virális kináz szubsztrátja, melyet az első foszforilálás után a gazdasejt kinázai foszforilálnak tovább di-, majd trifoszfáttá. Az első lépés specificitása miatt a trifoszfát alak a vírussal fertőzött sejtekben 10-15x nagyobb mennyiségben van jelen a nem infektált sejtekhez viszonyítva. A szer trifoszfát alakja erős, de nem teljes szelektivitást mutat a vírus DNS polimeráz enzimjéhez, mely beépíti a virális DNS-be és ezzel funkcióképtelenné teszi azt. A szer orális biohasznosulása rendkívül gyenge (10% alatti), ezért orális adagolása nem célszerű, szisztémás alkalmazása elsősorban intravénás injekció formájában célravezető. Topikális alkalmazásra szemkenőcs formájában hozzáférhető. Hatásmechanizmusa miatt elsősorban a Cytomegalovírus okozta fertőzések kezelésére teszi alkalmassá, de hatékony Herpes simplex vírus okozta terápiájára is. Hatékonyan alkalmazható immunszuppresszált, vagy egyéb okból immundeficiens betegek cytomegalo vírus okozta retinitisének kezelésére, jó hatékonysággal tünteti el a kórképre jellemző exsudatív, hemorrhágiás vagy periflebitiszis léziókat. Terápiás intraokuláris koncentráció érhető el intravénás adással, de adható intraokulárisan, továbbá létezik féléven túl ható intravitrealis implantátum formájában is. Szisztémás mellékhatások topikális alkalmazás mellett gyakorlatilag nem jelentkeznek. A foszforilált, és így hatékony forma ugyan gyakorlatilag csak a fertőzött sejtekben jelenik meg, de ott nem mutat abszolút szelektivitást a vírus DNS polimeráz enzimjéhez, ezért intravénás adagolás során súlyos, elsősorban hematológiai mellékhatások (neutropenia, thrombocytopenia, anaemia vagy pancytopenia) léphetnek fel, továbbá idegrendszeri és vesekárosodás. Szisztémás alkalmazása során célszerű a vesefunkció monitorozása.

Valganciklovir

A valganciklovir a ganciklovir prodrug-ja, de orális bevitel esetén biohasznosulása lényegesen jobb (60% vs. 10% alatt) az anyavegyületénél, ezért annak intravénás alkalmazhatóságával szemben alkalmas tablettás vagy kapszulas per os terápiára. Elsősorban orális alkalmazásra fejlesztették a hosszútávú ganciklovir terápiát igénylő (pl. AIDS betegek) számára. A szervezetben – elsősorban a májban – ganciklovirrál alakul, így hatás-, és mellékhatás profilja az anyavegyületével gyakorlatilag megegyező.

Vidarabine

Egy tengeri gomba eredetű adenzin analóg, melyben a D-ribóz helyett D-arabinóz található, mely beépülve a DNS-be megakadályozza a foszfodiészter hidak kialakulását és ezáltal károsítja a DNS-t. A szert eredetileg tumor ellenes szernek fejlesztették, de a vírus DNS-re kifejtett hatását felismerve alkalmazni kezdték antivirális szerként. Herpes, pox, rhabdo és hepadna vírusok ellen hatékony. Toxikusabb és metabolikusan kevésbé stabil, mint az acyclovir és a gancyclovir, ezért indikációs területe elsősorban azoknak a betegeknek a kezelése, akiknél az előbbi szerek nem alkalmazhatók. Topikális formában alkalmazva szisztémás mellékhatásai gyakorlatilag nem jelentkezik, ezért szemkenőcs készítésben használják Herpes vírus okozta akut keratoconjunctivitis és recurrens superficiális keratitis kezelésére.

Penciklovir

Herpes vírus fertőzések kezelésére alkalmas guanozin analóg szer. A hatóanyag nem abszolút szelektív szubsztátja a virális timidin kináznak, de a virális enzimnek a humán gazdasejt hasonló funkciójú enziménél lényegesen nagyobb az affinitása a penciklovirhez. Emellett a szer trifoszforilált formája sokkal nagyobb affinitással kapcsolódik a virális DNS polimerázhoz, mint a humán enzimhez. A fenti okok miatt a szer citotoxicitása minimális, ugyanakkor a trifoszforilált forma lényegesen hosszabb ideig perzisztál a sejtben, mint az aktivált (trifoszforilált) acyclovir, ezért magasabb intracelluláris koncentráció érhető el vele az infektált sejtekben. Biohasznosulása nagyon rossz, ezért előnyös tulajdonságai ellenére csak bőrgyógyászati topikális készítményekben használják, de orális használatra fejlesztett prodrugja (famciclovir, lásd következő bekezdés) jelentőséggel bír szemészeti vírusfertőzések szisztémás kezelésében is.

Famciclovir

A penciklovir prodrugja, a penciklovirénál lényegesen jobb biohasznosulással (70-80%). Felszívódása a gasztrointesztinális rendszerből gyors és enzimatikusan gyakorlatilag teljes egészében penciklovirrá alakul. Hatásmechanizmusa ennek megfelelően megegyezik a penciklovirnal leírtakkal. Eredményesen használható Herpes vírus és Varicella zoster vírus fertőzések kezelésére. Szisztémás alkalmazása esetén hatékony a Herpes simplex vírus okozta anterior uveitis első jelentkezése és rekurrens formája esetén is.

Cidofovir

A cidofovir kémiai szerkezetét tekintve nukleozid analóg DNS-polimeráz gátló szer, de nem igényel virális enzim által történő aktiválást, ezért hatását profilaktikus módon a fertőzetlen sejtekben is kifejti. Szelektivitása nagy a virális DNS polimerázra, ezért terápiás dózisban a humán enzimet gyakorlatilag nem befolyásolja. Indikációs területe a Cytomegalo vírus retinitis. Emellett hatékonynak tűnik acyclovir rezisztens Herpes simplex vírus okozta fertőzésekben. Orális biohasznosulása rossz, ezért csak intravénás formulációban áll rendelkezésre. Nefrotoxicitása (proteinuria, kreatin szint emelkedés) miatt alkalmazását probenecid együttes adásával javasolják, továbbá minden intravénás injekció beadását infúziós hidrálásnak kell követnie. Ismert okuláris mellékhatása a szer által okozott akut intraokuláris gyulladás.

Brincidofovir

A cidofovir prodrug-ja, kémia szerkezetét tekintve lipid-konjugált formája. Ez a struktúra a cidofovir molekulát intracellulárisan engedi el, ezért annak plazma koncentrációja alacsonyabb, intracelluláris koncentrációja pedig magasabb, mint a szabad gyógyszermolekula intravénás alkalmazása esetén. A prodrug orális biohasznosulása is jobb a cidofovirénál. A hatóanyag USA-beli engedélyezése 2021-ben történt, szemészeti indikációja egyelőre nincs, említésre az anyavegyületnél lényegesen jobb farmakokinetikai tulajdonságai miatt érdemes.

DNS-polimeráz inhibitorok

Foscarnet

Kémiai szerkezetét tekintve pirofoszfát analóg (foszfometánsav) DNS-polimeráz inhibitor vegyület. A nukleozid analóg szerekkel szemben a foscarnet a bevitt formában fejt ki hatását, nem kinázok által aktiválódik, ezért hatékony az acyclovir és gancyclovir rezisztens Herpes simplex és Cytomegalo vírus fertőzésekben is. A vegyület a vírus DNS-polimeráz enzimének pirofoszfátot kötő helyéhez kapcsolódik, gátolva ezzel az enzim működését és a DNS-lánc szintézisét. Affinitása lényegesen nagyobb a virális DNS polimerázhoz, ezért nem befolyásolja a gazdasejt humán DNS polimerázának működését. Orális és topikális alkalmazása jelenleg nem lehetséges, az intravénás adagolás mellett intravitreális injekció adása is lehetséges. Elsődleges indikációs területe AIDS betegek Cytomegalo vírus okozta retinitisének kezelése, mert a klinikai tapasztalatok alapján anti-HIV hatással is rendelkezik és csökkenti a vírus partikulumok számát a plazmában. Emellett használják Herpes vírus és egyéb gyógyszerekre rezisztens Cytomegalo vírus fertőzések terápiájára is. mellékhatásai közül kiemelendő

nefrotoxicitása, valamint a kezelés során észlelhető elektrolit zavarok. A kezelés során ezért a vesefunkció és az elektrolitok folyamatos monitorozása szükséges, illetve kerülni kell együttes adását egyéb nefrotoxikus szerekkel.

Antisense hatóanyagok

Fomivirszen

Hatásmechanizmusát tekintve a fomivirszen egy un. antisense oligonucleotid, amely a cytomegalovírus egyik, a replikációhoz szükséges virális fehérjéjének expresszióját gátolja. Szerkezetét tekintve egy 21 tagú oligonukleotid, mely komplementer szekvenciaként kötődik a virális mRNS-hez, gátolva annak funkcióját. A fomivirszen volt az első engedélyezett antisense terapeutikum.

Elsődleges indikációja a cytomegalovírus okozta retinitis, főleg csökkent immunfunkciójú betegekben (pl.: AIDS). Alkalmazása intravitreális injekció formájában történik. Hatásmechanizmusa miatt nem interferál más antivirális szerekkel, ezért kombinációban is alkalmazható. Elsősorban lokális mellékhatásai ismertek, ezek főleg okuláris gyulladások (uveitis, vitritis).

Vírus	Okozott szemészeti betegség
Herpesz vírusok	
Herpes simplex vírus (HSV, HHV1)	eruptív bőrtünetek, konjunktivitis, keratitis, uveitis, retinitis, illetve kombinációik
Varicella zoster (HHV3)	konjunktivitis, scleritis, keratitis, uveitis, optikus neuritis
Epstein-Barr vírus (HHV4)	dakryoadenitis, konjunktivitis, Burkitt limfóma, retinitis
Cytomegalovírus (CMV, HHV5)	immunszuprimált egyénben dacryoadenitis, retinitis,
Humán herpes virus 8 (HHV8, KSHV)	immunszuprimált egyénben dacryoadenitis, retinitis, anterior uveitis immunkompetens betegnél
Adenovírusok	
3, 4, 7 típus	keratoconjunktivitis epidemica
8, 19, 37 típus	keratoconjunktivitis epidemica
Orthomyxo vírus csoport	
Influenza vírus	akut follikuláris konjunktivitis, retinitis
Mumusz vírus	konjunktivitis, episcleritis, keratitis
Newcastle-betegség (baromfipestis) vírus	follikuláris / hemorrágiás konjunktivitis

Picorna vírus csoport	
polio/coxsackie vírus	Vi, Vii. agyidegek parézise (ritka)
AHC vírus (enterovírus 70)	akut hemorrágiás konjunktivitis
Pox vírus csoport	
Vaccinia vírus	okuláris vaccinia
Molluscum contagiosum	molluscumok a szemhéjon és a szemhéjszálen, allergiás-toxikus konjunktivitis, keratitis
Papova vírus csoport	
Papilloma vírus	szemhéjszéli pörkök, konjunktiva papillomák, toxikus-allergiás konjunktivitis
Retrovírus csoport	
HIV	Kaposi szarkóma (szemhéj, orbita szövetek), retinitis, mikroangiopátia, opportunist fertőzések: CMV, HZV, toxoplasma, candida chorioretinitisek
Oncornavírus csoport	
Humán T-limfotrop vírus-1 (HTLV-1)	uveitis, retinitis, vasculitis, CMV retinitis
Togavírus csoport	
Rubeola vírus	follikuláris konjunktivitis, keratitis, uveitis
Sárgaláz vírus	konjunktiva hiperémia, szubkonjunktivális vérzés
Dengue láz vírus	konjunktiva hiperémia, szemhéj ödéma, epifora, retrobulbáris fájdalom

5. táblázat. Szemészeti érintettséggel járó vírusfertőzések

Gomba-, és parazita ellenes szerek

A gomba eredetű szemészeti fertőzések ugyan nem gyakoriak, azonban igen súlyos látáskárosodást, akár látásvesztést okozhatnak (12. ábra). Potenciálisan a szem összes szövetét érintheti gomba eredetű gyulladás, a szaruhártya érintettsége a leggyakoribb. Az utóbbi években a fertőzések számának folyamatos emelkedése detektálható (immunszuprimált betegek).

A jelenleg elérhető antifungális készítmények szemészeti alkalmazásának számos limitációja van:

- az antifungális készítmények intraokuláris penetrációja nagyon alacsony
- jelentős toxicitással rendelkeznek az elérhető készítmények
- a farmakonok antifungális spektruma szűk

A forgalomban levő antifungális gyógyszerek 4 hatástani csoportba sorolhatóak:

1. Azolok
 - a. imidazolok: mikonazol, ketokonazol
 - b. triazolok: vorikonazol, itraconazol, flukonazol
2. Poliének: amfotericin B, natamicin
3. Echinocandinok: caspofungin, mikafungin, anidulafungin
4. Egyéb:
 - a. antimetabolit: flucitozin
 - b. allilamin: terbinafin

Gombás eredetű szemészeti fertőzések kezelésére elsősorban az azolok és a poliének használhatóak.

ad. 1. Azolok

Az azolok a citokrom P-450 gátlásával ergoszterol depléciót és következményes fungális sejtmembrán dezintegrálódást eredményeznek.

A **ketokonazol** elsősorban *Candida* és *Fusarium* ellen hatékony, kevésbé alkalmazható *Aspergillus* ellen. 1977-ben izolálták, azonban manapság használata háttérbe szorul a viszonylag jelentős toxicitása, alacsony szöveti elérhetősége, limitált hatásspektruma miatt. Ugyan gyárilag előállított szemcsepp formája nincs, 1-2%-os koncentrációjú szuszpenziós készítmény használatáról számos tapasztalat van.

A **mikonazol** elsősorban élesztőgombák ellen hatásos, *Aspergillus* és *Fusarium* ellen limitált. Gombás keratitiszben 1%-os szemcsepp formájában, szubkonjunktiválisan 0 mg/0,5 ml, míg intravénásan 600-1200 mg/nap dózisban adható. A topikális és a szubkonjunktivális adagolást a betegek jól tolerálják.

Az **itrakonazol** *Aspergillus*, *Candida* és *Cryptococcus* ellenes hatással rendelkezik. Per os adagolva rendkívül alacsony okuláris szöveti koncentráció érhető el, a szer 99%-ban a plazma proteinekhez kötődik. 1-2%-os topikális szuszpenzióban adva jól tolerált, de súlyos gombás fertőzésben kevésbé effektív.

A **flukonazol** elsődlegesen fundosztatikus hatású, nagyobb koncentrációban adva rendelkezik fungicid hatással is. Széles spektrumú hatással rendelkezik a *Candidák* és a *Cryptococcusok* ellen. Alacsony molekulatömege miatt jól penetrál az okuláris szövetekbe, alacsony a plazma protein kötési affinitása (kb. 10%). Jól tolerálható szer, viszonylag alacsony mellékhatás rátával (gasztrointesztinális panaszok, bőrkiütés, fejfájás). Per os vagy intravénás alkalmazása lehetséges.

A **vorikonazol** egy második generációs triazol, a flukonazol metilált analógja. Széles hatásspektrummal rendelkezik: *Aspergillus*, flukonazol rezisztens *Candida*, *Paecilomyces* fajok, *Cryptococcusok*, *Fusarium*, stb. Szisztémás kezelés esetén a vorikonazollal jó intravitreális gyógyszerkoncentráció érhető el. Amennyiben a vorikonazolt gombás endophthalmitis kezelésére - és így intravénásan - alkalmazzák, a gyógyszer szérumszintjét mindenképpen monitorizálni szükséges, tekintettel a nagy egyéni variabilitásra. 2-5 mg/l közötti szérumszint esetén a jó terápiás hatékonyság relatíve alacsony toxicitással jár. A per os bevitt szer metabolizációja a májban történik. Májfunkciós eltérések esetén a szer dózisa csökkentendő. Vannak tapasztalatok intrakorneális (intrastromális) adagolással is, azonban a terápiás eredmények nem bizonyultak jobbnak, mint a topikális alkalmazással elérték. Mind az orális, mint az intravénás adagolás jól tolerált.

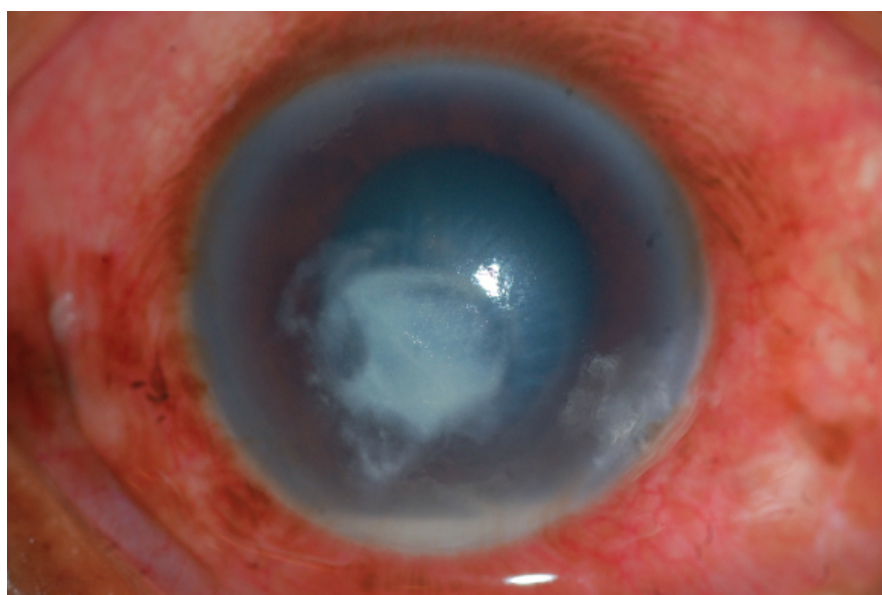
ad 2. Poliének

A poliének különböző *Streptomyces* fajokból származnak. Hatásuk koncentráció függő: alacsony koncentrációban fungosztatikusak, magasabb koncentrációban fungicidek. A gombák sejtmembránjának egyik komponenséhez, az ergosterolhoz kötődve. Ez a struktúra

fiziológiásan a sejtmembrán integritásának fenntartásában játszik szerepet, strukturális módosulása viszont apoptózishoz vezet.

Az **amfotericin B** elsősorban Candida, Aspergillus, Cryptococcus ellen hatékony. Szisztémás adagolással a az okuláris penetráció limitált, hiszen a farmakon 90%-a plazma fehérjékhez kötődik. Nefro-, és hepatotoxikus gyógyszer. Adagolása lehet topikális (0,15-0,3%), intrakamerális (7,5-30 µg/0,1 ml), intravénás (0,5-1 mg/kg/nap) vagy intravitreális (1-5 µg/0,1 ml). Szubkonjunktivális adagolás során számolni kell az injekció helyén kialakuló potenciális szövetnekrózissal. A szemcsepp formuláció nincs kereskedelmi forgalomban, azt az intravénás készítményből kell elkészíteni.

A **natamicin** a fungális keratitisek topikális kezelésére alkalmazandó. Aspergillus, Fusarium, Curvularia ellen hatékony 5%-os koncentrációban. Szemcsepp formájában alkalmazva elhanyagolható a szisztémás mellékhatások előfordulásának kockázata. Az intakt epitéliumon rosszul penetrál, így a kezelés során a kornea hámjának ablálása szükséges a stromális felszívódás növelése céljából.



12.ábra. Fusarium fertőzés által okozott keratitis klinikai képe.

10. Szteroidok

A kortikoszteroidok a mellékvese kéregállományában termelődő hormonok. Kémiai szerkezetüket tekintve valamennyien szteránvázás vegyületek, hatásukat tekintve pedig két fő csoportra oszthatók:

1) Glukokortikoidok: hatásukat elsősorban a szénhidrát anyagcserére (nevük is innen ered), továbbá a lipid és fehérje anyagcserére fejtik ki. Terápiás alkalmazásukra elsősorban kifejezett gyulladásgátló hatásuk miatt kerül sor.

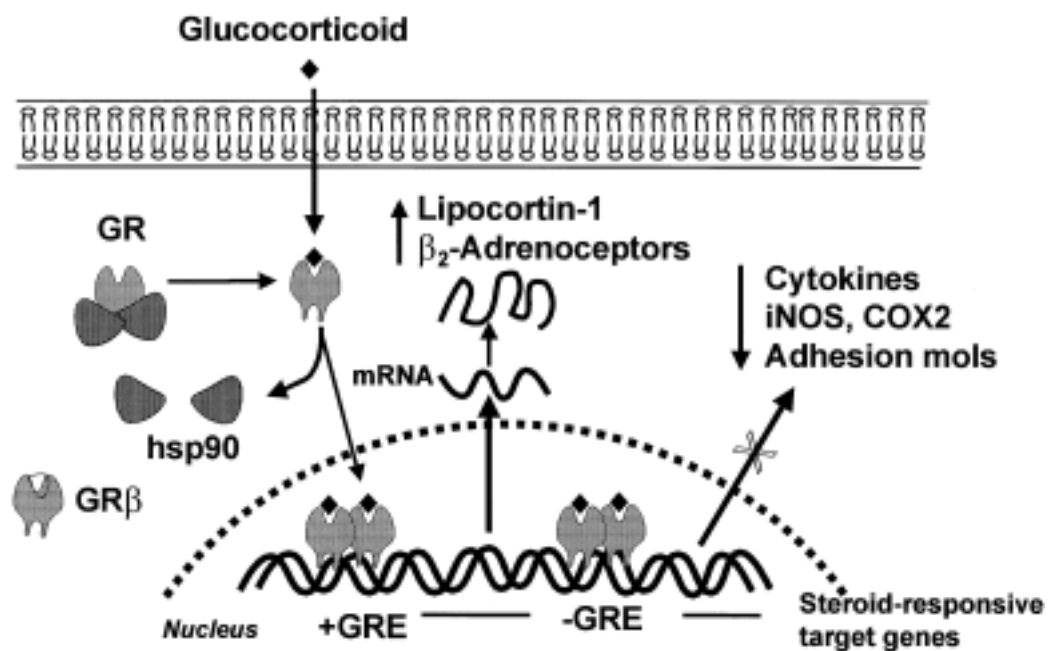
2) Mineralokortikoidok: a szervezet víz- és sóháztartásának szabályozásában töltenek be meghatározó szerepet

Fejezetünkben a gyulladáscsökkentésre alkalmazott glukokortikoid szerekkel foglalkozunk, elnevezésként pedig a továbbiakban a a klinikumban általánosan elterjedt „szteroid” kifejezést alkalmazzuk megjegyezve, hogy ez az elnevezés alapvetően egy lényegesen tágabb kémiai csoportot ír le. A szteroidokat 1940-es évek végétől alkalmazták nem infekciós eredetű gyulladásos betegségek (elsősorban rheumatoid arthritis) kezelésére, 1950-től pedig megjelentek az első szteroid (prednizon és prednizolon) tartalmú szemcseppek is.

A szteroidok hatásmechanizmusa

A szteroidok a sejtmembránon keresztül bejutnak a citoplazmába, majd a citoplazmatikus glukokortikoid receptorokhoz kapcsolódva (GR receptorok) komplexet alkotnak egy 90 kDa tömegű hőssokk fehérje két molekulájával. A komplex a sejtmagba transzlokálódik, ahol dimerként egy glukokortikoid felismerő elemhez (GRE) kötődik. A GRE-k növelik a transzkripciót, míg a negatív GRE-k (nGRE) csökkentik azt, megnövekedett vagy csökkent mRNS és fehérjeszintézist eredményezve (13. ábra). Az immunszuppresszív hatás a limfociták és a fagociták működésének befolyásolása révén jön létre. A gyulladáscsökkentő hatás abból adódik, hogy a szteroidok meggátolják a neutrofileknek a gyulladás helyére történő migrációját.

A kortikoszteroidok az arachidonsav kaszkád blokkolásával mind a ciklo-oxigenáz, mind pedig a lipoxigenáz reakcióutat gátolják, így számos gyulladásos mediátor (prostaglandinok, leukotriének, tromboxánok) termelődését blokkolják.



13. ábra. A szteroidok hatásmechanizmusának klasszikus modellje.

Forrás: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1398-9995.2001.00001.x>

A szteroidok általános jellemzői

Az alap szteránvázon történő molekulaszervezeti változtatás módosítja a farmakon gyulladáscsökkentő hatásának erősségét, valamint a hatás idejét (5. táblázat). Megkülönböztethetünk rövid (8-12 óra), közepes (12-36 óra) és hosszú hatású (36-72 óra) szteroidokat.

Farmakon	Gyulladáscsökkentő hatás	Dózis-ekvivalencia	Hatás ideje
Hidrokortizon	1	20	rövid
Kortizon	0,8	25	rövid
Prednizolon	4	5	közepes
Metilprednizolon	5	4	közepes
Triamcinolon	5	4	közepes
Dexametazon	25	0,75	hosszú
Betametazon	25	0,6	hosszú

6. táblázat. Leggyakrabban használt szteroid vegyületek erőssége, hatásának ideje.

Alkalmazási formák

A hatástani csoport különböző hatóanyagai ma számos alkalmazási formában állnak rendelkezésre, így topikális (szemcsepp és szemkenőcs), lokális injekció (szubkonjunktivális, szub-Tenon, parabulbáris, intravitreális, okuláris implantátum), illetve orális vagy intravénás formában szisztémás kezelésre.

Topikális alkalmazás

A szemcsepp (esetleg szemkenőcs) formában történő alkalmazással jelentős szemfelszíni gyulladáscsökkentő hatás érhető el. Az alkalmazott szteroid struktúrájától függően különböző csarnokvíz koncentráció érhető el. Elsősorban szemfelszíni gyulladások, anterior uveitis esetén hatásos a topikális alkalmazási forma, ily módon az üvegtestben, illetve a hátsó szegmentumban nem érhető el terápiás gyógyszerkoncentráció.

Az elért gyulladáscsökkentő hatás függ az alkalmazott szteroid erősségétől, a biológiai hozzáférhetőségtől, az koncentrációtól, illetve az adagolás frekvenciájától. A biológiai hozzáférhetőséget nagymértékben determinálja a szteroid formulációja. Az acetát-, illetve alkohol vivőanyagok liposzolubilisek, így átjutnak a korneális epitélen és endotélen, míg a foszfát formuláció vízdékony, így nem penetrál az intakt kornea epitéliumon.

Számos szteroid készítmény érhető el topikális formulációban. A szteroid hatóanyag erősségétől és a biológiai hozzáférhetőségétől függően erős (betametazon, dexametazon), illetve közepes erősségű (fluorometolon, rimexolon) topikális készítmények vannak forgalomban. A közepes erősségű szerek elsősorban szemfelszíni gyulladások kezelésére alkalmasak, kevésbé hatásosak az intraokuláris gyulladások csökkentésére, azonban szemnyomás emelő mellékhatásuk is alacsony. Az anterior uvetisek kezelésére erős hatású, jól penetráló készítmények alkalmasak (dexametazon és betametazon), ezek azonban jelentősebb szemnyomás emelő hatással rendelkeznek.

Periokuláris alkalmazás

Szubkonjunktivális injekció

A korneális gyulladások csökkentésében effektívebb, mint a szisztémás adagolás, de kevésbé hatékony, mint a topikális alkalmazás. Anterior uveitisben, magas kockázatú betegek intraokuláris műtétének végén hatékonyan alkalmazható a gyulladás csökkentésére, illetve prevenciójára (elsősorban metilprednizolon adandó).

Sub-Tenon injekció

Intermedier uveitisz, makula ödéma, esetleg anterior uveitisz esetén alkalmazott adagolási út. A leggyakrabban triamcinolon-acetonid kerül injektálásra.

Intraokuláris adagolás

Az intraokuláris adagolás legnagyobb előny, hogy alacsonyabb koncentráció is elegendő, hiszen a gyógyszer közvetlenül a kezelendő struktúrákhoz kerül. Intravitreálisan elsősorban triamcinolon adandó. Mind a kataraktogén, mind pedig a szemnyomás emelő hatás jelentős: Ezen mellékhatások előfordulási gyakorisága exponenciálisan nő az injekciók számának növekedésével.

Az injekciók számának csökkentése céljából lassú felszívódású intravitreális implantátumok kerültek kifejlesztésre. Az intravitreális implantátumok különböző ideig biztosítanak terápiás intraokuláris gógyaszszintet (pl. biodegradábilis Ozurdex-dexametazon: 6 hónap, nem biodegradábilis Retisert -fluorometolon-acetonid, akár 30 hónap). Minél hosszabb a szer ható ideje, annál nagyobb a kataraktogén, illetve a szemnyomás emelő hatás.

Szisztémás adagolás

A szisztémás adagolás során feltétlenül szükséges kálium és kalcium pótlás (csont demineralizáció prevenció), valamint gyomorvédelem (peptikus fekély prevenciója).

Per os adagolás

Az alkalmazott dózis a gyulladás típusától jelentősen függ. Hosszasabb gyógyszeresedés után leépítő dózis protokoll alkalmazandó egyrészt a gyulladás exacerbációjának gátlása, másrészt a hipotalamo-hipofizeo-adrenokortokális rendszer szupressziójának fokozatos megszüntetése céljából.

Intravénás adagolás

A szájon keresztüli adagolás intoleranciája, jelentősen nagy szteroid dózis szükségessége esetén alkalmazandó adagolási út. Leggyakrabban metilprednizolon az alkalmazott szteroid. Amennyiben nagy dózisban, pulzus szerűen adagoljuk a szteroidot, a gyulladás prompt kontrollja érhető el potenciálisan jelentős látáskárosodással, esetleg látásvesztéssel járó szemészeti kórképekben (pl. n. optikus gyulladás, Vogt-Koyanagi-Harada szindróma). Szteroid terápia alatt a vércukor szint illetve az ionok szintjének rendszeres ellenőrzése szükséges.

Mellékhatások

A szemészeti célból alkalmazott szteroidok mind okuláris (lokális alkalmazás esetén), mind szisztémás mellékhatásokat kiválthatnak.

Okuláris mellékhatások

Az okuláris mellékhatások jellege és erőssége függ az alkalmazott szteroid készítmény mellékhatás profiljától, az alkalmazás formájától és időtartamától.

Topikális alkalmazás

A topikális adagolás a szteroidok szemészeti alkalmazásának leggyakoribb formája. Topikális alkalmazás esetén a szisztémás mellékhatások megjelenése gyakorlatilag elhanyagolható, azonban okuláris mellékhatások megjelenhetnek. A szteroid kezelés kiválthatja, illetve a már fennálló eltérések közül súlyosbíthatja a következőket:

Okuláris hipertenzió és glaukóma

Gyakori mellékhatás, de 3-4 hetes kezelésnél rövidebb terápia esetén nem valószínű az előfordulása. A kezelés megszüntetése után a szteroidhatásra megemelkedett szemnyomás általában néhány hét alatt normalizálódik. A szteroid kezelés fenntartásának feltétlen szükségessége mellett egyidejűleg nyomáscsökkentő terápia alkalmazandó.

Katarakta

Az elhúzódó, 3-6 hónapot meghaladó szteroid kezelés katarakta kialakulásához vezethet. A tapasztalatok alapján leginkább poszterior szubkapszuláris katarakta jelenhet meg szteroid mellékhatásként. A leginkább veszélyeztetett csoportok a diabeteszes betegek. Azoknál a pácienseknél, akiknél a kezelés megkezdésekor már fennáll a katarakta enyhe formája, nagy valószínűséggel lehet számítani a betegség súlyosbodására. Gyermkeknél szintén nagyobb valószínűséggel lehet számítani a szövődmény kialakulására.

Infekciók kialakulása

Szteroid kezelés mellett a szer immunszuppresszív hatása miatt megemelkedik a lokális infekciók kialakulásának veszélye. Legjellemzőbb a herpeszvírus okozta keratitis, de bármely egyéb, vírus, baktérium vagy gomba okozta fertőzések is kialakulhatnak a szem védekezőrendszerében fontos szerepet játszó immunrendszer gyengülése miatt.

Elhúzódó sebgyógyulás és szöveti regeneráció

Szteroid kezelés mellett a sebgyógyulás elhúzódása tapasztalható a megnövekedett kollagenáz aktivitás miatt. A szteroidok ezért károsan befolyásolják a cornea epitelizációját, illetve egyes esetekben a cornea és a sclera lízisét idézhetik elő.

Szteroid-indukált miopátia

A miopátia a szisztémás szteroid kezelés ismert mellékhatása. Lokális alkalmazás során a szer a szemkörnyéki izomzatban válthat ki hasonló mellékhatást, melynek következményeként ptózis, enyhe midriázis és akkomodációs zavarok jelentkezhetnek.

Periokuláris alkalmazás

Periokuláris alkalmazás esetén a topikális alkalmazásnál leírt mellékhatások (lásd fenn) mellett kifejezettebb orbitális lokalizációjú károsodások, így zsír atrófia, valamint az extraokuláris izmok kifejezett miopátiája és esetleges fibrozisa miatt diplópia jelentkezhet. Periokuláris alkalmazás esetén természetesen számolni kell az injekciós beavatkozás okozta szövödményekkel (peribulbáris és/vagy retrobulbáris vérzés, proptózis, a bulbus sérülése és/vagy intraokuláris injekció) is.

Intraokuláris alkalmazás

Az intraokuláris alkalmazás során fellépő komplikációk részben az injekciós eljárás, részben pedig a beinjektált gyógyszer következtében alakulnak ki. Az intraokulárisan adagolt szteroidok a szemnyomás emelkedését válthatják ki, illetve következményes kataraktát, aszeptikus-, és /vagy pszeudoendofthalmitist okozhatnak.

Szisztémás mellékhatások

A szteroidok szisztémás mellékhatásainak felsorolása meghaladja jelen jegyzet és a szemészet kereteit, ezért ezek részleteit illetően utalunk a farmakológia és belgyógyászat könyvek ide vonatkozó fejezeteire. A teljesség igénye nélkül: hiperglikémia, diabétesz, osteoporózis, krónikus csuklás, miopátia és Cushingoid alkat kialakulása mellett különböző pszichés zavarok és inszomnia jelentkezhetnek szubkrónikus és krónikus szisztémás szteroid terápia mellett. Szemészeti indikáció miatt történő szisztémás szteroid kezelés során természetesen mindezen tünetek megjelenhetnek, ezért ilyen jellegű terápia alkalmazása mellett a szemészeti betegség mellett a páciens belgyógyászati és pszichés státuszának folyamatos monitorizálása szükséges.

11. Nem-szteroid gyulladáscsökkentők

Szemészeti gyulladások esetén általában a kortikoszteroidok az első választandó, illetve választott szerek a gyulladás csökkentésére, azonban széles mellékhatásspektrumuk miatt (lásd a megfelelő fejezetben) használatuk sok esetben limitált lehet. Ilyen esetekben egyes nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug – NSAID) is segítséget nyújthatnak a sikeres terápia megvalósításában, különös tekintettel a szteroidoknál lényegesen kedvezőbb mellékhatás profiljuk miatt. A NSAID-k széles körben használt szerek a gyógyászatban. Topikális szemészeti használatukat vízdékonyságuk erősen korlátozza: lokális használatra elsősorban a fenilecetsav és a fenilalkánsav származékok jönnek szóba (6. táblázat). Általában komoly technológiai kihívást jelent ezeknek a vegyületeknek a szem felületén megfelelő módon hasznosuló készítménnyé formálása. Az NSAID vegyületek ugyanis általában gyenge savak, ezért a könny folyadék pH-ján ionizált formában vannak jelen, így nem képesek átjutni az anionos corneán. A készítmény pH-jának savi irányba történő eltolása növeli a hatóanyag molekula anionos frakciójának – azaz hasznosuló formájának – arányát, a savasabb közeg azonban irritáló hatással lehet a szemfelszínen. Ez a technológiai probléma áll legtöbbször a topikális NSAID készítmények lokális mellékhatásainak hátterében.

Hatásmechanizmus

A NSAID a ciklo-oxigenáz enzimek (COX-1 és COX-2) gátlásán keresztül akadályozzák a gyulladás folyamatában szerepet játszó arachidonsav -> prosztaglandin átalakulást, csökkentve ezzel a szöveti prosztaglandin szintet. A ciklo-oxigenáz enzimnek 2 izoformája van: a COX-1 számos szövetben folyamatosan expresszálódik, míg a COX-2 a gyulladásos folyamat egyik meghatározó enzime: fiziológiás körülmények között gyakorlatilag nincs jelen a szövetekben, míg gyulladást kiváltó szignálok hatására jelentős mennyiségben expresszálódik.

NSAID-k használata a szemészeti terápiában

- Szemsebészeti beavatkozások indukálta miózis prevenciója (pl. katarakta műtét)
- Posztoperatív gyulladás kezelése
- Cisztoid makula ödéma prevenciója / kezelése
- non-infekciós kötőhártya gyulladás kezelése
- szemfájdalom csökkentése gyulladásos szembetegségek esetén, refraktív sebészeti beavatkozások után

A topikálisan alkalmazott NSAID-k mellékhatásai

Lokális:

transziens égő, csípő érzés a szemfelszínen, könnyezés, kötőhártya hiperémia, allergiás kontakt dermatitisz, szuperficiális punktált keratitisz, kornea infiltrátumok, epítél defektusok, kornea beolvadása

Szisztémás:

aszthma bronchiale exacerbációja, igen ritkán gasztrointesztinális ulceráció
antikoagulált betegek esetében fokozott figyelem szükséges!

	Generikus név	Kereskedelmi név	Koncentráció	Megjegyzés
Indol derivátumok	Indometacin	Indocollyre®	0,1%, 0,5%	Az optimálisabb szöveti telítés céljából olajos emulzió A topikális adagolás hatékonyabb penetrációt eredményez, mint a szisztémás alkalmazás
Acetil-acidok	Diclofenac	Voltaren®	0,1%	
	Ketorolac	Acular®	0,4%, 0,5%	Új fejlesztések: intrakamerális, intravitreális, szuprachorioideális alkalmazási módok
	Nepafenac	Nevanac®	0.1%, 0,3%	
	Bromfenac	Yellox®	0,09%	

7. táblázat. Szemészeti terápia céljából elérhető topikális NSAID készítmények

12. Immunszuppresszív terápia

A szemészeti gyulladásos betegségek és az uveitisz is igen jelentős nép egészségügyi problémám a súlyos látáskárosodást vagy akár látásvesztést okozó hatásuk miatt. A fejlett országokban a vakság 10-15 %-áért ezek a kórképek felelősek. A cikatrizáló pemfigoid - amennyiben kezeletlen - gyakran vakságot okoz. A nekrotizáló szkleritisz, és a nekrotizáló keratitisz a szem strukturális integritását veszélyezteti. A szemet érintő autoimmun gyulladásokban az orbita illetve az intraokuláris struktúrák teljes vertikuma érintett lehet. A kórképek adekvát kezelése, a gyulladás kontrollja a súlyos látáskárosodás elkerülésének alapja. Az okuláris gyulladásos betegségek jelentős százaléka autoimmun eredetű, kortikoszteroidokra illetve immunszuppresszív terápiára potenciálisan jól reagálnak.

Ugyan a szemészeti gyulladásos betegségek, illetve az autoimmun uveitisz elsődleges terápiája a szteroid készítmények alkalmazása, bizonyos esetekben ez nem elegendő a gyulladás kontrolljához. Amennyiben szteroid adagolás mellett is exacerbálnak a gyulladásos tünetek, nem megfelelő a gyulladás kontrollja, valamint jelentősebb kortikoszteroid mellékhatások lépnek fel, immunszuppresszív terápia bevezetése szükséges. Számos immunszuppresszív készítmény áll rendelkezésre, az alábbiakban a szemészeti gyulladásos megbetegedésekben elsődlegesen alkalmazható hatástani csoportok kerülnek részletezésre (7. táblázat).

T-sejt inhibitorok

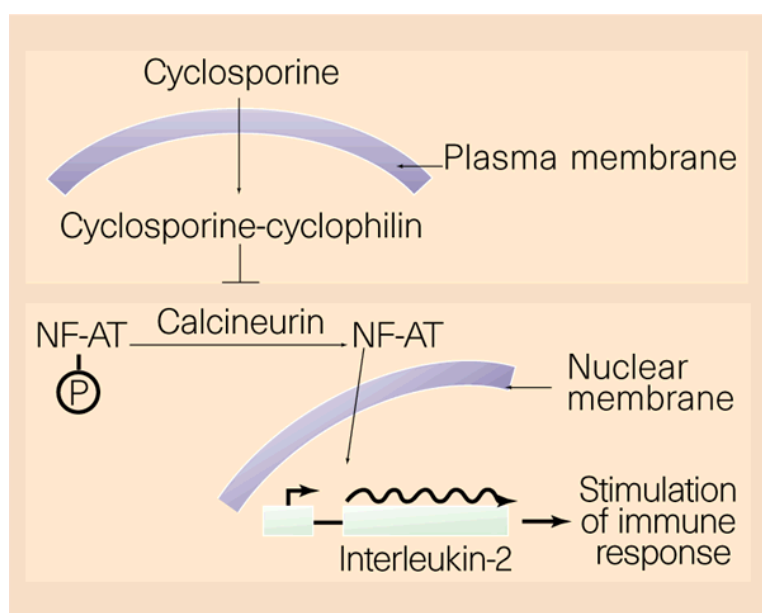
Ciklosporin A

Hatásmechanizmus: A ciklosporin A egy lipofil endecapeptid, amely a ciklofilinnel komplexet képezve a kalcineurin foszfatáz aktivitását gátolja. A kalcineurin az aktivált T sejt transzkripció faktor nukleáris transzlokációját és következményes aktivációját szabályozza. Ez a transzlokáció szükséges bizonyos citokinek (interleukin-2, IL-2) génjeinek transzkripciójához és így a T sejt aktivációjához (14. ábra).

Dozírozás: a ciklosporin A intravénás és per os formában is adagolható. A betegek többsége per os terápiában részesül. Szemészeti indikáció alapján a terápiás dózis általában 2-5 mg/kg/nap két adagban.

Mellékhatások és monitorizálás: a legfontosabb mellékhatás a vesefunkció csökkenése és a magas vérnyomás. A nefrotoxicitás általában enyhe és reverzibilis, ha időben detektált. Amennyiben magas vérnyomás alakul ki, kalcium antagonistákkal kezelendő.

Kontraindikációk: Nem kontrollált hipertónia, vese diszfunkció és aktív, ismert fertőzések képezik a szer adásának elsődleges ellenjavallatát. A ciklosporin A szedése alatt rendszeresen ellenőrizendő a vérkép, a máj és vese funkció, valamint vizeletvizsgálat is szükséges. Amennyiben a beteg nonszteroid gyulladáscsökkentő készítményt is szed, a kreatinin szint gyakori ellenőrzése szükséges.



14.ábra. A ciklosporin A hatásmechanizmusa.

Forrás: Jones et al. TFOS DEWS II. Management and therapy report. Ocul Surf, 2017; 15:575-628.

Takrolimus

Hatásmechanizmus: a takrolimus egy aktinomicésből származó makrolid. Lényegesen hatásosabb, mint a ciklosporin A. Ugyan strukturálisan különböző, a hatásmechanizmus azonban nagyon hasonló. A takrolimus az intracelluláris kötő proteinhez kapcsolódik, ami után a gyógyszer - immunofilin komplex a calcineurinnal asszociálva szuppresszálja a citokinek transzkripcióját, többek között az interleukin-2-t, amely a limfocita aktivációt mediálja.

Dozírozás: A takrolimus mint intravénásan, mind szájon keresztül adható, a betegek többsége orális kezelést kap. A kezdő dózis 0,1-0,15 % mg / kg / nap két adagban.

Mellékhatások és monitorizálás: a leggyakoribb mellékhatás a nefrotoxicitás amely a betegek több mint egy negyedében kialakul, dóziszfüggő és reverzibilis. Igen gyakori mellékhatásként jelentkezhetnek neurológiai tünetek (a betegek közel egy ötödében), gasztrointesztinális panaszok, hiperglikémia is kialakulhat. Magas vérnyomás lényegesen ritkábban alakul ki takrolimust szedő betegek esetében, összehasonlítva a ciklosporin A-t szedő páciensekkel. A készítmény szedésének ideje alatt a vérnyomás rendszeres ellenőrzése mellett a vérkép, a vese és máj funkció, valamint az elektrolit szintek rendszeresen ellenőrizendők. A gyógyszer vér szintjéne monitorizálására is szükség van, a javasolt terápiás szint 15 - 25 ng / ml.

Sirolimus

Hatásmechanizmus: a sirolimus az interleukin-2 funkciót blokkolja, a T sejtek és a B sejtek antigén indukált proliferációját gátolja azáltal, hogy a sejt proliferációhoz és differenciálódáshoz szükséges kulcs szabályozó enzimet, az mTOR-t (target of rapamicin) gátolja. A sirolimus blokkolni képes a gyulladást, a proliferációt, az angiogenezist, a fibrózist és a hiperpermeabilitást.

Dozírozás: A sirolimus per os formában érhető el. A kezdő dózis 6 mg az első napon, majd 2 mg / nap adaggal folytatandó. A dózis emelhető a megfelelő plazma szint eléréséig.

Mellékhatások és monitorizálás: a leggyakoribb mellékhatás hematológiai természetű (anémia, leukopénia, trombocitopénia), ezeken felül előfordulhat hiperkoleszterinémia, ízületi fájdalmak, végtag ödéma, hasmenés, fejfájás, fertőzésekre való fogékonyság és elhúzódó seb gyógyulás. A készítmény alkalmazása alatt szükséges a máj és vese funkció, a vérkép, a vérzsírok, a vércukor és az elektrolitok rendszeres ellenőrzése. A gyógyszer vér szintjének monitorozására is szükség lehet, a terápiás szint nem haladhatja meg a 25 ng / ml értéket.

Antimetabolitok

Methotrexát

Hatásmechanizmus: a methotrexát a folsav strukturális analógia, a dihidrofolát reduktáz enzimet gátolja. Ez az enzim felelős a dihidrofolát-tetrahidrofolát konverzióért. Ezen folyamatok miatt a DNS replikációhoz elengedhetetlen purin metabolitok termelődése gátlódik.

A methotrexát apoptózist indukál, adhézios molekulák expresszióját és aktivációját gátolja, csökkenti az immunglobulinok termelődését, gátolja a ciklo-oxigenáz és a lipoxigenáz reakcióutakat.

Dozírozás: A methotrexát orálisan is parenterálisan is adagolható. A kezdő dózis 7,5-10 mg hetente egy alkalommal adva. Időnként szükség lehet magasabb kezdő dózissra: 15 mg / hét. A dózis 20-25 mg / hétig emelhető. Ugyan leggyakrabban szájon keresztül adagolt a készítmény, azonban a hatás elhúzódóbb és kevesebb mellékhatással kell számolni intramuszkuláris vagy szubkután injekciós adagolás esetén. Folsav konkomittáns adagolása csökkenti a toxicitás frekvenciáját, mint miozitisz, émelygés, hematológiai eltérések, máj enzim szint emelkedés. A teljes hatás eléréséhez 6 - 8 heti adagolás szükséges.

Mellékhatások és monitorizálás: A készítmény toxicitásának egy része (hányinger, sztomatitisz, csontvelő alulműködés) dózisfüggő és általában jól reagál folsav pótlásra. A toxicitások másik része idioszinkráziás és az esetek többségében a gyógyszer szedésének felfüggesztését teszi szükségessé. A leggyakoribb mellékhatások a hányinger, sztomatitisz, alopecia, bőrkiütések. A legsúlyosabb mellékhatások a máj toxicitás citopéniák (makrolitikus anémia), és intersticiális pneumónia. Transzamináz szint emelkedés a betegek 15 %-ában következik be, de májcirrózis csak kb. 0,1 %-ban fordul elő. A potenciális hepatotoxicitás miatt a betegeknek mellőzniük kell az alkoholfogyasztást a készítmény szedésének ideje alatt.

Kontraindikációk: a készítmény szedése abszolút kontraindikáció terhességben, hepatitis B és/vagy C fertőzés esetében, és májcirrózisban. A kezelés megkezdése előtt a máj és vese funkció, a szérum albumin szint, a vérkép ellenőrzése, valamint mellkasröntgen szükséges.

Azatioprin

Hatásmechanizmus: Az azatioprin egy purin nukleozid analóg, a 6-merkaptopurin prekursora. Interferál az adenin és guanin ribonukleotidokkal, gátolja a DNS replikációt, az RNS szintézist, és így a sejt proliferációt. Az azatioprin csökkenti a keringő limfociták számát, gátolja a limfocita proliferációt, valamint az antitest termelést és gátolja mind a sejt mediált, mind a humorális immunválaszt.

Dozírozás: Az azatioprin szájon keresztül adagolóandó 1-3 mg / kg dózisban. A dozírozás a terápiás választól függően módosítható, de általában a 2 mg / kg kellően hatásos. Az azatioprin dózisa 50-75 %-kal csökkentendő, ha allopurinollal együtt alkalmazzák. Az allopurinol növeli

az azatioprin citotoxicitását (mieloszupresszió). A szulfaszalazin - amennyiben azatioprinnal kombináltan alkalmazzák - szintén növeli a mieloszupresszió kialakulásának esélyét.

Mellékhatások és monitorizálás: a leggyakoribb mellékhatás a gasztrointesztinális intolerancia (anorexia, émelygés, hányás), hematológiai eltérések és infekciók. Súlyos mellékhatása a szer használatának a reverzibilis csontvelő szupresszió, a leggyakoribb mellékhatás a leukopénia, amely a betegek 25 %-ában alakul ki, 5 %-ban trombocitopénia jelentkezik. Ritkább mellékhatásként hepatotoxicitás fordul elő (kevesebb mint 5 %). Ugyan ezek a mellékhatások a szer szedésének felfüggesztését tehetik szükségessé, gyakran azonban javulnak vagy megszűnnek a dózis redukciójának hatására is. Különböző típusú fertőzések a kezelt betegek 10 %-ában fordulnak elő.

Mikofenolát mofetil

Hatásmechanizmus: A mikofenolát mofetil egy purin szintézisért felelős enzim, az inozin monofoszfát dehidrogenáz reverzibilis inhibitora. A gyógyszer csökkenti a guanin szintézist, és a DNS szintézist. A mikofenolát mofetil gátolja a T limfocita proliferációt, gátolja a B sejtek antitest termelését, és hatással van a vaszkuláris endotélium sejtadhéziójára.

Dozírozás: 1-3 g/nap 2 adagban elosztva.

Mellékhatások és monitorizálás: A leggyakoribb mellékhatások gasztrointesztinális természetűek (émelygés, hányás, hasmenés). Ritkábban előfordulhat leukopénia, máj enzimek megemelkedése, opportunist fertőzések.

Alkiláló ágensek

Ciklofoszfamid

Hatásmechanizmus: a ciklofoszfamid egy nitrogén mustár analóg. A DNS alkiláción keresztül hat, mint aktív metabolit. Szupresszálja a celluláris és humorális immunválaszt, köztük a késői típusú hiperszenzitivitást illetve a citokin produkciót.

Dozírozás: a ciklofoszfamid mint intravénás, mint orális formában elérhető orálisan adagolva a Dózis egy-3 mg / kg. Az terápiás választól és a toxicitástól függően a napi dózis változtatandó. 1 év időtartamnál hosszabb alkalmazása nem javasolható a toxicitás miatt.

Mellékhatások és monitorizálás: A mellékhatások többsége a szer szedésének felfüggesztésével csökken vagy megszűnik. A leggyakoribb mellékhatás gonadális (amenorrhoea, azosperma),

urológiai (hemorrágiás cisztitisz, hólyagrák), és csontvelő toxicitás (leukopénia és neutropénia, anémia és trombocitopénia, neoplazmák és fertőzések).

Kontraindikációk: A szer használata kontraindikált terhességben, krónikus vagy aktív infekciók esetében, máj betegknél vagy anamnesztikus malignoma esetében. Veseelégtelenség relatív kontraindikáció amely a dózis csökkentését teszi szükségessé

Klorambucil

Hatásmechanizmus: a klorambucil egy alkiláló ágens, amely a DNS replikációt, transzkripciót gátolja, hatásmechanizmusa a ciklofoszfamidéhoz hasonló, azonban a hatás kialakulása lassabb.

Dozírozás: hagyományosan 0,1 %-0,2 % mg / kg a szer dózisa, amely a tünetek megszűnése után még egy évig adandó.

Mellékhatások és monitorizálás: Leggyakoribb mellékhatás a dózisfüggő csontvelő szupresszió (granulocitopénia, trombocitopénia) és terméketlenség. Típusosan a szupresszió reverzibilis de elhúzódó lehet. Egyéb mellékhatások közé tartozik az opportunist fertőzések magasabb előfordulása, rosszindulatú tumorok kialakulása.

Kontraindikációk: a szer nem adható terhességben, krónikus és aktív infekciók esetén illetve amennyiben az anamnézisben rosszindulatú daganatos megbetegedés szerepel.

Gyógyszer	Dózis	Kezelés megkezdése előtt szükséges vizsgálatok	Kezelés során szükséges vizsgálatok	Leggyakoribb mellékhatások
T-sejt inhibitorok				
Ciklosporin A	3-5 mg/kg/nap 2 adagban elosztva per os vagy intravénásan	vérkép máj-, vesefunkció, vizeletvizsgálat RR ellenőrzés	RR, vérkép, máj-, vesefunkció, vizeletvizsgálat 3 hónapig 2 hetente, majd kéthavonta	nefrotoxicitás, hipertenzió, gingiva hipertrófia, hirsutizmus, émelygés, hányás, hepatotoxicitás, hiperkalémia, konfúzió, gyengeség, tremor
Takrolimus	0,1-0,15 mg/kg/nap két adagban elosztva	vérkép máj-, vesefunkció,	vérkép máj-, vesefunkció,	nefrotoxicitás, hipertenzió, neurológiai tünetek (fejfájás, tremor,

	per os vagy intravénásan	vizeletvizsgálat, vérsírok, vércukor, RR ellenőrzés	vizeletvizsgálat, vérsírok kezdetben hetente, majd a dózis beállítása után háromhavonta	paresztézia), gasztrointesztinális panaszok, hiperglikémia
Sirolimus	6 mg első nap, majd 2 mg/nap per os	vérkép máj-, vesefunkció, vizeletvizsgálat, vérsírok,	vérkép máj-, vesefunkció, vizeletvizsgálat, vérsírok 3 hónapig kéthetente, majd kéthavonta	Pancitopénia, hiperkoleszterinémia, gasztrointesztinális panaszok, fejfájás, arthralgia, infekciók, bőrtünetek
Antimetabolitok				
Methotrexat	7,5-25 mg/hét, per os vagy subcutan	vérkép máj-, vesefunkció albumin mellkas RTG	vérkép, máj-, vesefunkció a dózis beállításáig 4 hetente, majd 2-3 havonta	gasztrointesztinális tünetek hepatotoxicitás pneumonitis bőrkiütések szájnyálkahártya fekélyek neurotoxicitás alopecia
Azatioprin	1-3 mg/kg/nap per os	vérkép máj-, vesefunkció, nagylabor	vérkép, máj-, vesefunkció a dózis beállításáig 1-2 hetente, majd 1-3 havonta	hematológiai: leukopénia, trombocitopénia (dózis függő) gasztrointesztinális: émelygés, étvágytalanság, hasmenés infekciók hepatotoxicitás
Mikofenolát mofetil	1-3 g/nap két adagba osztva, per os	vérkép máj-, vesefunkció, nagylabor	vérkép, máj-, vesefunkció a dózis beállításáig 1-2 hetente, majd 1-3 havonta	gasztrointesztinális tünetek hepatotoxicitás leukopénia, opportunist fertőzések
Alkiláló szerek				
Ciklofoszfamid	1-2 mg/kg/nap per os vagy iv.	vérkép máj-, vesefunkció,	vérkép 1-2 hetente az az első 2-3	gonadotoxicitás, cisztitisz, hólyagrák, leukopénia, émelygés, hányás,

		vizeletvizsgálat (üledék)	hónapban, majd 2-4 hetente, máj-, vesefunkció: és vizeletvizsgálat: havonta	alopécia, opportunist fertőzések, limfómák megemelkedett kockázata
Klorambucil	0,1-0,2 mg/kg per os	vérkép máj-, vesefunkció, nagylabor, vizeletvizsgálat	vérkép, máj-, vesefunkció 2 hetente, az első 2-3 hónapban, majd havonta	granulocitopénia, trombocitopénia, gasztrointesztinális tünetek, opportunisat fertőzések, infertilitás, leukémia és limfóma kockázatának növekedése

8. **táblázat.** Immunoszuppresszív szerek: dózis, monitorizálás, mellékhatások.

Felhasznált irodalom

1. Szemészeti szerek biztonságfarmakológiai vonatkozásai

Cox AR, Gilmartin B. Drug-induced ophthalmic adverse reactions. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 2006;241:923-926.

doi: 10.1097/01.fad.0000295368.90978.4f

Blomquist P. Ocular complications of systemic medications. *Am J Med Sci*. 2011;342:62-9.

Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Wiley A. *Clinical Ocular Toxicology: Drugs, Chemicals, and Herbs*. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders, 2008. – 370.

Gobbelé R, Dahlke C, Mull M, Schwarz M. Amiodarone-induced bilateral optic atrophy-a case report. *Nervenarzt* 1999;70:560-5.

Ahmad S. Amiodarone and reversible benign intracranial hypertension. *Cardiol*. 1996;87:90.

Borruat FX, Regli F. Pseudotumor cerebri as a complication of amiodarone therapy. *Am J Ophthalmol*. 1993;11:776-7.

Honrubia A, Andrés JM, Alcaine F, et al. Visual disorders induced by therapeutic levels of digoxin. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000;75:55-6.

Sharma P, Sharma R. Toxic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:137-41.

Kho RC, Al-Obailan M, Arnold AC. Bitemporal visual field defects in ethambutol-induced optic neuropathy. *J. Neuroophthalmol*. 2011;31:121-6.

Kozak SF, Inderlied CB, Hsu Hy, Heller KB, Sadun AA. The role of copper on ethambutol's antimicrobial action and implications for ethambutol-induced optic neuropathy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;30:83-7.

TolosaVilella C, DunóAmbrós R, EscotéLlobet S. Tricyclic antidepressive drugs: adverse effects and benefits of its therapeutic drug monitoring. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:620-6.

Miller NR, Johnson MA, Paul SR, et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiological findings. *Neurology*. 1999;53:2082-7.

Treiman DM. Progressive vigabatrin-associated visual field loss and the importance of continuing assessment of risks and benefit of epilepsy treatments. *Epilepsy Res*. 2013;105:261.

Heim MK, Gidal BE. Vigabatrin-associated retinal damage: potencial biochemical mechanisms. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:219-28.

Wu HM, Lee AG, Lehane DE, Chi TL, Lewis RA. Ocular and orbital complications of intraarterialcisplatin. A case report. *J Neuro Ophthalmol*. 1997;17:195-8.

Martin M, Weber-Varaszegi J, Flammer J. Toxic optic neuropathy due to cisplatin therapy: a case report. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005;222:244-7.

Palma Sánchez D, Rubio Velazquez E, SoroMarín S, Reyes García R. Retinal toxicity due to antimalarials: frequency and risk factors. *Reurnatol Clin*. 2013;9:259-62.

Lyons JS. Impact of the revised American Academy of Ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:410.

Asensio Sánchez VM, BotellaOltra G, Carrasco E. Bisphosphonates and intraocular inflammation. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004;79:85-7.

Malik AR, Campbell SH, Toma NM. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1443.

Schmidt D, Kramer-Zucker A. Hemicentral retinal artery occlusion due to oral contraceptives. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011;228:729-33.

Carranza Lira S, Jiménez AM, Olhovich I. Ocular changes after hormone replacement therapy in postmenopausal women. A preliminary report. *Ginecol Obstet Mex*. 2005;73:194-7.

Santos-Bueso E, Serrador-García M, García-Sánchez J. Ocular side effects of drugs used in the treatment of multiple sclerosis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88:493-5.

Razeghinejad MR, Myers JS, Katz J. Iatrogenic glaucoma secondary to medications. *Am J Med*. 2011;124:20-5.

Tarafdar S, Lim LT, Collins CE, Ramaesh K. Tamoxifen keratopathy as seen with in-vivo confocal microscopy. *Semin Ophthalmol*. 2012;27:27-8.

Srikantia N, Mukesh S, Krishnaswamy M. Crystalline maculopathy complication of tamoxifen therapy. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:313-5.

Makri OE, Georgalas I, Georgakopoulos CD. Drug-induced macular edema. *Drugs*. 2013;73:789-802.

2. Diagnosztikai célra használt farmakonok a szemészetben

Kim J. The use of vital dyes in corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11:241-7.

Murube J. Fluorescein: the most commonly used surfocular vital stain. *Ocul Surf*. 2013;11:144-9.

Nichols KK, Nichols JJ, Lynn Mitchell G. The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003;23:553-60.

Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, Ohashi Y. Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 3 Study Group. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1310-5.

Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshita S, Lemp MA, McCulley J, Nelson D, Novack G, Shimazaki J, Wilson C. (Management and Therapy Subcommittee members) Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:163-78.

Bron AJ. DEWS diagnostic methodology. *Ocul Surf.* 2007; 5(2):108-52.

Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient factors associated with corneal staining. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1127-37.

Argüeso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:113-9.

Seitzman GD, Cevallos V, Margolis TP. Rose bengal and lissamine green inhibit detection of herpes simplex virus by PCR. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:756-8.

Caffery B, Joyce E, Heynen ML, et al. MUC16 expression in Sjogren's syndrome, KCS, and control subjects. *Mol Vis.* 2008;14:2547-55.

Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, McCulley JP. Pattern of vital staining and its correlation with aqueous tear deficiency and meibomian gland dropout. *Eye Contact Lens.* 2007;33:177-9.

Caffery B, Simpson T, Wang S, et al. Rose bengal staining of the temporal conjunctiva differentiates Sjögren's syndrome from kerato conjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:2381-7.

Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ. Reliability of grading lissamine green conjunctival staining. *Cornea.* 2006;25:695-700.

Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *Ocul Surf.* 2003;1(1):20-30.

Hamrah P, Alipour F, Jiang S, et al. Optimizing evaluation of lissamine green parameters for ocular surface staining. *Eye.* 2011;25:1429-34.

Machado LM, Castro RS, Fontes BM. Staining patterns in dry eye syndrome: rose bengal versus lissamine green. *Cornea.* 2009;28:732-4.

Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, et al. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. *Eye Contact Lens.* 2008;34:61-4.

Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol VisSci*. 2003;44:4753-61.

3. Lokális anesztetikumok

C L Karp, T A Cox, M D Wagoner, R G Ariyasu, D S Jacobs Intracameral anesthesia: a report by the American Academy of Ophthalmology (ophthalmology technology assessment). *Ophthalmology* 2001Sep;108(9):1704-10.
doi: 10.1016/s0161-6420(01)00793-x.

Kallio H, Rosenberg PH. Advances in ophthalmic regional anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19:215-27.

Cass GD. Choices of local anesthetics for ocular surgery. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19(2):203–207.

Leaming DV. Practice styles and preferences of ASCRS members– 2003 survey. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:892–900.

Kumar, C. M.; Williamson, S.; Manickam, B. A review of sub-Tenon's block: current practice and recent development. *European Journal of Anaesthesiology* 2005;22:567-577. DOI: 10.1017/S0265021505000967

Li HK , Abouleish A , Grady J , Groeschel W , Gill KS . Sub - Tenon's injection for local anesthesia in posterior segment surgery . *Ophthalmology* . 2000 ; 107 : 41—46 .

H. Ruschen, D. Celaschi, C. Bunce and C. Carr Randomised controlled trial of sub-Tenon's block versus topical anaesthesia for cataract surgery: a comparison of patient satisfaction. *British Journal of Ophthalmol*. 2005;89:291-3.

Sauder, Gangolf; Jonas, Jost B. Topical versus peribulbar anaesthesia for cataract surgery. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2003;81:596-599.
DOI: 10.1111/j.1395-3907.2003.00163.x.

Gombos, Katalin; Jakubovits, Edit; Kolos, Agoston; Salacz, György; Németh, Janos Cataract surgery anaesthesia: is topical anaesthesia really better than retrobulbar? *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2007;85:309-316.
7 Charts, 3 Graphs. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.00924.x.

Zabriskie, Norman A. Ahmed, Iqbal Ike K, Crandall, Alan S, et al. A Comparison of Topical and Retrobulbar Anesthesia for Trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2002;11: 306-314.

Adeela Malik, Emily C. Fletcher, Victor Chong, Jay Dasan. Local anesthesia for cataract surgery J Cataract Refract Surg. 2010;36:133-52.

4. Midriatikumok és cikloplégiás szerek

Hofmeister EM, Kaupp SR, Schallhom SC. Comparison of tropicamide and cyclopentolate for cycloplegic refractions in myopic adult refractive surgery patients. J Cataract Refract Surg. 2005;31:694-700.

Lundberg B, Behndig A. Intracameral mydriatics in phacoemulsification cataract surgery. J. Cataract Refract Surg. 2003;29:2366-71.

Terry MA, Shamie N, Chen ES, Hoar KL, Friend DJ. Endothelial keratoplasty a simplified technique to minimize graft dislocation, iatrogenic graft failure, and pupillary block. Ophthalmology. 2008;115:1179-1186.

Mahmoud Joshaghani, Hossein Nazari, Khalil Ghasemi Falavarjani, et al. Effect of Homatropine eye drops on pain after photorefractive keratectomy: A pilot study Saudi J Ophthalmol. 2013 Apr; 27(2): 83–85. Published online 2012 Jul 31. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.07.003

Raison-Peyron N, Du Thanh A, Demoly P, Guillot B. Long-lasting *allergic* contact blepharoconjunctivitis to phenylephrine eyedrops. *Allergy*. 2009;64:657–8.

J Kim, T Lim, MJ Kim, H Tchah Changes of higher-order aberrations with the use of various mydriatics - Ophthalmic Physiol Opt. 2009;29:602-5.

R Lavanya, M Baskaran, RS Kumar, et al. Risk of acute angle closure and changes in intraocular pressure after pupillary dilation in Asian subjects with narrow angles Ophthalmology 2012;119:474-80.

FJ Jiménez-Jimenez, H Alonso-Navarro, Fernández-Díaz A, et al. Neurotoxic effects induced by the topical administration of cycloplegics. A case report and review of the literature. Rev Neurol. 2006;43:603-9.

A Princelle, V Hue, I Pruvost, C Potey, et al. Systemic adverse effects of topical ocular instillation of atropine in two children. Arch Pediatr. 2013;20:391-4.

Derinoz O, Er A. Inability to Walk, Disequilibrium, Incoherent Speech, Disorientation Following the Instillation of 1% Cyclopentolate Eyedrops Pediatric Emergency Care. 2012;28:59-60. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182417a63

Asli Enez Darcin, Nesrin Dilbaz, Savas Yilmaz, Mustafa K. Cetin. Cyclopentolate Hydrochloride Eye Drops Addiction A Case Report. J Addict Med 2011;5:84-5.

O Derinoz, HC Emeksiz. Use of physostigmine for cyclopentolate overdose in an infant. Pediatrics 2012;130 e:703-5.

Shah MB, Sharma P, Menon V, Saxena R, Singh JP. Comparing homatropine and atropine in pediatric cycloplegic refractions. J AAPOS. 2011;15:245-50.
<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2010.12.020>

5. Antiallergikumok

Bielory L. Ocular allergy overview. Immunol Allergy Clin North Am. 2008;28:1-23, v.

Irker MT, Bozkurt B. Molecular immunology of allergic conjunctivitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12:534-9.

Choi SH, Bielory L. Late-phase reaction in ocular allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8:438-44.

Wade L, Bielory L, Rudner S. Ophthalmic antihistamines and H1-H4 receptors. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12:510-6.

Leonardi A. Allergy and allergic mediators in tears. Exp Eye Res. 2013;117: 106-17.

Bilkhu PS, Wolffsohn JS, Naroo SA, Robertson L, Kennedy R. Effectiveness of nonpharmacologic treatments for acute seasonal allergic conjunctivitis. Ophthalmology. 2014;121:72-8.

Bielory L. Ocular allergy guidelines: a practical treatment algorithm. Drugs. 2002;62:1611-34.

Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. Allergy. 2012;67:1327-37.

Qasem AR, Bucolo C, Baiula M, et al. Contribution of alpha4 beta1 integrin to the antiallergic effect of levocabastine. Biochem Pharmacol. 2008;76:751-62.

Leonardi A, Bremond-Gignac D, Bortolotti M, et al. Clinical and biological efficacy of preservative-free NAAGA eye-drops versus levocabastine eye-drops in vernal keratoconjunctivitis patients. Br J Ophthalmol. 2007;91:1662-6.

Das D, Khan M, Gui A, Alam R. Safety and efficacy of lodoxamide in vernal keratoconjunctivitis. J Pak Med Assoc. 2011;61:239-41.

Leonardi A, Quintieri L. Olopatadine: a drug for allergic conjunctivitis targeting the mast cell. Expert Opin Pharmacother. 2010;11:969-81.

Borazan M, Karalezli A, Akova YA, et al. Efficacy of olopatadine HCl 0.1%, ketotifen fumarate 0.025%, epinastine HCl 0.05%, emedastine 0.05% and fluorometholone acetate 0.1% ophthalmic solutions for seasonal allergic conjunctivitis: a placebo-controlled environmental trial. Acta Ophthalmol. 2009;87:549-54.

Kaliner MA, Oppenheimer J, Farrar JR. Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities. Allergy Asthma Proc: the official journal of Regional and State Allergy Societies. 2010;31:112-9.

Pradhan S, Abhishek K, Mah F. Epinastine: topical ophthalmic second generation antihistamine without significant systemic side effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5:1135-40.

Mah FS, Rosenwasser LJ, Townsend WD, Greiner JV, Bensch G. Efficacy and comfort of olopatadine 0.2% versus epinastine 0.05% ophthalmic solution for treating itching and redness induced by conjunctival allergen challenge. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:1445-52.

Williams PB, Crandall E, Sheppard JD. Azelastine hydrochloride, a dual-acting anti-inflammatory ophthalmic solution, for treatment of allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:993-1001.

Namdar R, Valdez C. Alcaftadine: a topical antihistamine for use in allergic conjunctivitis. *Drugs Today (Bare)*. 2011;47:883-90.

Ackerman S, D'Ambrosio F Jr, Greiner N, et al. A multicenter evaluation of the efficacy and duration of action of alcaftadine 0.25% and olopatadine 0.2% in the conjunctival allergen challenge model. *J Asthma Allergy*. 2013;6:43-52.

McCabe CF, McCabe SE. Comparative efficacy of bepotastine besilate 1.5% ophthalmic solution versus olopatadine hydrochloride 0.2% ophthalmic solution evaluated by patient preference. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1731-8.

Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139-50 e1134.

Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:1539-51.

6. A száraz szem farmakoterápiája

TFOS DEWS Report. 2007 Report of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007; 5: 65-204.

Jones L, Downie LE, Korb D et al. TFOS DEWS II. Management and therapy report. *Ocul Surf* 2017; 15: 575-628.

Berta A, Tóth-Molnár E, Csutak A. Új nemzetközi konszenzus nyilatkozat a száraz szem definíciójáról, felosztásáról, etiológiájáról, diagnosztikájáról és terápiájáról. *Orvosi Hetilap* 2018; 159(20): 775-785.

Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(4): 312-34.

Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003; 80(6): 420e30.

Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial

tears or ocular lubricants: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009; 29: 573-83.

Geerling G, Tauber J, Baudouin C et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2050-64.

Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC. Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5081-9.

Hondur AM, Akcam HT, Karaca EE, Yazici Eroglu H, Aydin B. Autologous serum eye drops accelerate epithelial healing after LASEK. *Curr Eye Res*. 2016; 41: 15-9.

Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH, Kim MS. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjogren syndrome. *Cornea* 2014; 33: 663-7.

Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol* 2010; 38: 683-7.

Hartwig D, Harloff S, Liu L, Schlenke P, Wedel T, Geerling G. Epitheliotropic capacity of a growth factor preparation produced from platelet concentrates on corneal epithelial cells: a potential agent for the treatment of ocular surface defects? *Transfusion* 2004; 44(12): 1724e31

Itoh S, Itoh K, Shinohara H. Regulation of human corneal epithelial mucins by rebamipide. *Curr Eye Res* 2014; 39: 133-41.

Kinoshita S, Awamura S, Nakamichi N, et al. A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 576-83.

Koh S, Inoue Y, Sugmimoto T, Maeda N, Nishida K. Effect of rebamipide ophthalmic suspension on optical quality in the short break-up time type of dry eye. *Cornea* 2013; 32: 1219-23.

Knop E, Knop N, Millar T, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1938–1978.

Bodor N, Buchwald P. Soft drug design: general principles and recent applications. *Med Res Rev* 2000; 20(1): 58-101.

Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 38: 343-52.

Comstock TL, DeCory HH. Advances in corticosteroid therapy in ocular inflammation: loteprednol etabonate. *Int J Inflamm* 2012; 2012: 789623.

Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 321-38.

- Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA et al. Effect of oral re-esterified omega-3 nutritional supplementation on dry eyes. *Cornea* 2016; 35: 1185-91.
- Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, Lin S, Brown SI. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 434-5.
- Grakoui A, Bromley SK, Sumen C et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999; 285(5425): 221-7.
- Haber SL, Benson V, Buckway CJ, Gonzales JM, Romanet D, Scholes B. Lifitegrast: A novel drug for patients with dry eye disease. *Ther Adv Ophthalmol* 2019; 11: 1-8.
- Jonisch J, Steiner A, Udell JJ. Preservative-free low-dose dexamethasone for the treatment of chronic ocular surface disease refractory to standard therapy. *Cornea* 2010; 29: 723-6.
- Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2013; 120: 2191-6.
- Lau OC, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 327-34.
- Lee HK, Ryu IH, Seo KY, Hong S, Kim HC, Kim EK. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients. *Ophthalmology* 2006; 113: 198-205.
- Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 287-96.
- Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Kasper K, et al. Corneal epitheliotrophic capacity of three different blood-derived preparations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6): 2438e44.
- Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47: 119-25.
- McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Safety* 2002; 25: 33-55.
- Millard M, Odde S, Neamati N. Integrin targeted therapeutics. *Theranostics* 2011; 1: 154-88.
- Olenik A, Jimenez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, Mahillo-Fernandez I. A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 1133-8.
- Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul Surf* 2016; 14: 207-15.

Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008; 27: 64-9.

Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 444-57.

Pokupec R, Petricek I, Sikic J, Bradic M, Popovic-Suic S, Petricek G. Comparison of local acetylcysteine and artificial tears in the management of dry eye syndrome. *Acta Med Croat* 2005; 59: 337-40.

Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009729.

Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e343-7.

Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-9.

Schrage N, Frentz M, Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 1333-40.

Serhan CN, Petasis NA. Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chem Rev* 2011; 111: 5922-43.

Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Yamada M. Diquafosol tetrasodium increases the concentration of mucin-like substances in tears of healthy human subjects. *Curr Eye Res* 2015; 40: 878-83.

Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003; 76: 417-20.

Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 365-79.

Sun Y, Zhang R, Gadek TR, O'Neill CA, Pearlman E. Corneal inflammation is inhibited by the LFA-1 antagonist, lifitegrast (SAR 1118). *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 395-402.

Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003; 22: 545-8.

Tauber J, Karpecki P, Latkany R et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase III OPUS-2 study. *Ophthalmology* 2015; 122: 2423-31.

Tsubota K, Goto E, Fujita H et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 390-5.

Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology*. 2007; 114: 76-9.

Yazici B, Zhao YE, Wu LP, Hu L, Xu JR. Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2012; 19: 95-102.

7. Angiogenezist gátló szerek

D'Amico, D. J. & VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. VEGF inhibition study in ocular neovascularization (VISION): Second year efficacy data. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005, 46, E-abstract 2309.

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006 Oct 5;355(14):1419-31.

Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):239-248.

A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jul;148(1):43-58.e1.

Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2013 Jan 23.

Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simader C, Tokaji E, Pilz S, Weisberger A; MONT BLANC Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology.* 2012 May;119(5):992-1000.

Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, Tuomi L. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012 Jun;119(6):1175-83

Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

The CATT Research Group N Engl J Med 2011; 364:1897-1908 May 19.

Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537-48.

Park UC, Shin JY, McCarthy LC, Kim SJ, Park JH, Chung H, Yu HG. Pharmacogenetic associations with long-term response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular AMD patients. *Mol Vis*. 2014 Dec 19;20:1680-94. PMID: 25558172; PMCID: PMC4278401.

8. A glaucoma gyógyszeres terápiája

Novack GD. Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Surv Ophthalmol*. 1987;31:307-27

Akafo SK, Thompson JR, Rosenthal AR. A cross-over trial comparing once daily levobunolol with once and twice daily timolol. *Eur J Ophthalmol*. 1995;5:172-6.

Mirza GE, Karakucuk S, Temell E. Comparison of the effects of 0.5% timolol maleate, 2% carteolol hydrochloride, and 0.3% metipranolol on intraocular pressure and perimetry findings and evaluation of their ocular and systemic effects. *J Glaucoma*. 2000;9:45-50.

Ajayi AA, Sofowora GG, Adigun AQ, Asiyanbola B. Adjunctive sympathoplegic therapy to ACE inhibition in blacks with congestive heart failure: a comparison of alpha-1 with beta-1 blockade on exercise tolerance and cardiac sympathovagal reflex activity. *Ethn Dis*. 2003;13:71-9.

Robin AL, Burnstein Y. Selectivity of site of action and systemic effects of topical alpha agonists. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9:30-3.

Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. *J AAPOS*. 2001;5:281-4.

Toris CB, Tafoya ME, Camras CB, Yablonsky ME. Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology*. 1995;102:456-61.

Konstas AG, Stewart WC, Topouzis F, et al. Brimonidine 0.2% given two or three times daily versus timolol maleate 0.5% in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:729-33.

Vidal-Sanz M, Lafuente MP, Mayor-Torroglosa S, et al. Brimonidine's neuroprotective effects against transient ischaemia-induced retinal ganglion cell death. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11:S36-40.

Wheeler LA, Woldemussie E. Alpha-2 adrenergic receptor agonists are neuroprotective in experimental models of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11:S30-5.

Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2002;11:119-26.

Cantor LB. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine: an alpha 2-adrenergic agonist, after four years of continuous use. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1:815-34.

Qrzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, et al. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol VisSci*. 2000;41:2566-73.

Sall K. The Brinzolamide Primary Therapy Study Group. The efficacy and safe of brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:155-62.

Woodward DF, Krauss AHP, Chen J, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol*. 2001;45:S337-45.

Stjemschantz JW. From PGF 2 α -isopropyl ester to latanoprost a review of the development of Xalatan: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1134-45.

Sharif NA, Kelly CR, Crider JY. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:715-21.

Davies SS, Ju WK, Neufeld AH, et al. Hydrolysis of bimatoprost (Lumigan) to its free acid by ocular tissue in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19:45-54.

Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinreb RN. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11:112-5.

Kashiwaki K, Jim M, Susuki M, et al. Isopropyl unoprostone increases the activity of matrix metalloproteinases in cultured monkey ciliary muscle cells. *J Glaucoma*. 2001;10:271-6.

Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:472-84.

Nakajima T, Matsugi T, Goto W, et al. New fluoroprostaglandin F (2 α) derivatives with prostanoid FP-receptor agonistic activity as potent ocular-hypotensive agents. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:1691-5.

Aihara M. Clinical appraisal of tafluprost in the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in open-angle glaucoma and ocular hypotension. Clin Ophthalmol. 2010;4:163-70.

Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked Phase III study. Acta Ophthalmol. 2010;88(1):12-9.

Schnober D, Hofmann G, Maier H, et al. Diurnal IOP-lowering efficacy and safety of travoprost 0.004% compared with tafluprost 0.0015% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2010;4:1459-63.

Chabi A, Varma R, Tsai JC, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of preservative-free tafluprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 2012;153:1187-96.

Prota G, Vincensi MR, Napolitano A. Latanoprost stimulates eumelanogenesis in iridal melanocytes of cynomolgus monkeys. Pigment Cell Res. 2000;13:147- 50.

Lai IC, Kuo MT, Teng LM. Iris pigment epithelial cyst induced by topical administration of latanoprost. Br J Ophthalmol. 2003;3:366.

Browning DJ, Perkins SL, Lark KK. Iris cyst secondary to latanoprost mimicking iris melanoma. Am J Ophthalmol 2003;135:419-21.

9. Antimikrobás terápia

Gaynor BD, Chidambaram JD, Cevallos V, et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extriocular sites. Br J Ophthalmol. 2005;89:1097-9.

Sotozono C, Inagaki K, Fujita A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections in the cornea. Cornea. 2002;21:S94-101.

McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. Cornea. 2000;19:650-8.

Buznach N, Dagan R, Greenberg D. Clinical and bacterial characteristics of acute bacterial conjunctivitis in children in the antibiotic resistance era. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:823-8.

Duggirala A, Sharma JJ, Nutheti R, et al. Activity of newer fluoroquinolones against gram-positive and gram-negative bacteria isolated from ocular infections: an *in vitro* comparison. Indian J Ophthalmol. 2007;55:15-9.

Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given in different concentrations in a wick before cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2008;34(5):819-22.

Kernt M, Hirneiss C, Neubauer AS, et al. Intracameral moxifloxacin: a safe option for endophthalmitis prophylaxis? *In vitro* safety profile for intraocular application]. *Ophthalmologe*. 2010;107(8):72-07.

Miller D. Review of moxifloxacin hydrochloride ophthalmic solution in the treatment of bacterial eye infections. *Clin Ophthalmol*. 2008;2{1):77-91.

Sueke H, et al. Minimum inhibitory concentrations of standard and novel antimicrobials for isolates from bacterial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2519-24.

O'Brien TP, et al. Besifloxacin ophthalmic suspension 0.6%: a novel topical fluoroquinolone for bacterial conjunctivitis. *Adv Ther*. 2012;29(6):473-90.

Duvall B, Kershner RM. Ophthalmic medications and pharmacology. The basic bookshelf for eye care professionals; Slack, Thorofare NJ, USA 2006.

Chang KC, Jeong JH, Kim MK, et al. The effect of amantadine on corneal endothelium in subjects with Parkinson's disease. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1214-9.

Hillenkamp J, Reinhardt T, Ross R, et al. The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin A 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2002;109:845-50.

Hopkins G, Pearson R. Ophthalmic Drugs Diagnostic and Therapeutic Uses, 5th edition. Oxford, United Kingdom: Butterworth-Heinemann Elsevier; 2007.

Fong DS, Law SK, Schmidt-Erfurth U. Drugs in Ophthalmology. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.

Siverio CD, Jr, Imai Y, Cunningham ET Jr. Diagnosis and management of herpetic anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2002;42:43-8.

Oktavec KC, Nolan K, Brown DM, et al. Clinical outcomes in patients with cytomegalovirus retinitis treated with ganciclovir implant. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:728-33.

Hwang YS, Shen CR, Chang SH, et al. The validity of clinical feature profiles for cytomegaloviral anterior segment infection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(1):103-10.

Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346:1119-26.

Chee SP, Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(12):1648-52.

Hwang YS, Lin KK, Lee JS, et al. Intravitreal loading injection of ganciclovir with or without adjunctive oral valganciclovir for cytomegalovirus anterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(2):263-9.

Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:628-37.

Wong R, Paveiso CE, Laidlaw DAH, et al. Acute retinal necrosis: the effects of intravitreal foscarnet and virus type on outcome. *Ophthalmol*. 2010;117:556-60.

Khurana RN, Charonis A, Samuel MA, Gupta A, Tawansy K. Intravenous foscarnet in the management of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in acute retinal necrosis in children. *Med SciMonit*. 2005;11:75-8.

Garg P. Fungal, Mycobacterial, and nocardia infections and the eye: an update. *Eye*. 2012;26:245-51.

Deren Yr, Ozdek S, Kalkanci A, Akyilrek N, Hasanreisoglu B. Comparison of antifungal efficacies of moxifloxacin, liposomal amphotericin B, and combination treatment in experimental *Candida albicans* endophthalmitis in rabbits, *Can. J. Microbiol*. 2010;56:1-7.

Serrano D, Ruiz-Saldana H, Molero G, Ballesteros M, Torrado J. A novel formulation of solubilised amphotericin B designed for ophtalmic use. *Int J Pharmaceut*. 2012;437:80-2.

Prajna VN, Lalitha PS, Mascarenhas J. Natamycin and voriconazole in *Fusarium* and *Aspergillus* keratitis: subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1440-1.

Kalavathy CM, Parmar P, Kaliamurthy J, et al. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. *Cornea*. 2005;24(4):449-52.

Habib FS, Fouad EA, Abdel-Rhman MS, Fathalla D. Liposomes as an ocular delivery system of fluconazole: in-vitro studies. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(8):901-4.

Hoenigl M, Krause R. Antifungal therapy of aspergillosis of the central nervous system and *Aspergillus* endophthalmitis. *Curr Pharm Des*. 2013;19:3648-68.

Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*. 2011;71(1):11-41.

Wilke M. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis with anidulafungin, caspofungin and micafungin and its impact on use and costs: review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16(4):180-6.

Neoh CF, Leung L, Vajpayee RB, Stewart K, Kong DC. Treatment of alternaria keratitis with intrastromal and topical caspofungin in combination with intrastromal, topical, and oral voriconazole. *Ann Pharmacother*. 2011;45:e24.

Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2113-21.

Gonzalez Canga A, Sahagun Prieto AM, Diez Liebana MJ, et al. The pharmacokinetics and

interactions of ivermectin in humans--a mini-review. AAPS J. 2008;10:42-6.

Palumbo E. Filariasis: diagnosis, treatment and prevention. Acta Biomed . 2008;79:106-9.

Baird RA, Wiebe S, Zunt JR, et al. Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013;80:1424-9.

Leone PA. Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review. Clin Infect Dis. 2007;44:S153-9.

Lim N, Goh D, Bunce C, et al. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of *Acanthamoeba keratitis*. Am J Ophthalmol. 2008;145:130-5.

Bang S, Edell E, Eghrari AO, Gottsch JD. Treatment with voriconazole in 3 eyes with resistant *Acanthamoeba keratitis*. Am J Ophthalmol. 2010;149:66-9.

Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. Ophthalmology. 2005;112:1876-82.

Katiyar D, Singh LK. Filariasis: current status, treatment and recent advances in drug development. Curr Med Chem. 2011;18:2174-85.

Hoerauf A, Specht S, Marfo-Debrekyei Y, et al. Efficacy of 5-week doxycycline treatment on adult *Onchocerca volvulus*. Parasitol Res. 2009;104:437-47.

Arevalo JF, Espinoza JV, Arevalo FA. Ocular toxocariasis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2013;50:76-86.

Murthy R, Samant M. Extraocular muscle cysticercosis: clinical features and management outcome. Strabismus. 2008;16:97-106.

Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expertconsensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop. 2010;114:1-16.

Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, et al. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. Int J Infect Dis. 2013;17:34-37.

10. Szteroidok

Kiernan DF, Mieler WF. The use of intraocular corticosteroids. Expert Opin Pharmacother. 2009;10:2511-25.

Gan IM, Ugahary LC, vanDissel JT, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the

treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1200-5.

VanKooij B, Rothova A, de Vries P. The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14:73-85.

Maca SM, Abela-Formanek C, Kiss CG, et al. Intravitreal triamcinolone for persistent cystoid macular oedema in eyes with quiescent uveitis. *Clin Experim Ophthalmol*. 2009;37:389-96.

Couch SM, Balceri SJ. Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:41-7.

Sallam A, Taylor SR, Habot-Witner Z, et al. Repeat intravitreal triamcinolone acetonide injections in uveitic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:e323-5.

da Silva GR, da Silva Cunha A, Jr, Ayres E, Orefice RL. Effect of the macromolecular architecture of biodegradable polyurethanes on the controlled delivery of ocular drugs. *J Mater Sci Mater Med*. 2009;20:481-7.

Lowder C, Belfort R, Jr, Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:545-53.

Taylor SR, Tomkins-Netzer O, Joshi L, et al. Dexamethasone implant in pediatric uveitis. *Ophthalmology*. 2012;119:2412.

Kempen JH, Altaweel MM, et al. Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group, Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011;118:1916-26.

Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology*. 2010;117:1393-9.

Becker MD, Smith, Max, Fiehn. Management of sight-threatening uveitis. *Drugs*. 2005;65:497-519.

11. Non-steroid gyulladáscsökkentők

Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:108-33.

Bucolo C, Melilli B, Piazza C, Zurria M, Drago F. Ocular pharmacokinetics profile of different indomethacin topical formulations. *J Ocul Pharmacol Therapeut*. 2011;26:6.

Wang MeiZi, Liu Wu, Lu QingJun, et al. Pharmacokinetic comparison of ketorolac after intracameral, intravitreal, and suprachoroidal administration in rabbits. *Retina*. 2012;32(10):2158-64.

Silverstein SM, Cable MG, Sadri, et al. Once daily dosing of bromfenac ophthalmic solution 0.09% for postoperative ocular inflammation and pain. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(9):1693-703.

Kim SJ, Lo WR, Hubbard GB, 3rd, et al. Topical ketorolac in vitreoretinal surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-masked trial. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(9):120-38.

Jones M, Neville MW. Nepafenac: an ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug for pain after cataract surgery. *Ann Pharmacotherapy.* 2013;47(6):892-6.

Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroid anti-inflammatory drugs for retinal disease. *Int J Inflam.* 2013;2013:281981.

Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1259-69.

Maloney SC, Fernandes BF, Castiglione E, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in choroidal neovascular membranes from age-related macular degeneration patients. *Retina.* 2009;29(2):176-80.

Elbendary AM, Shahin MM. Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema. *Retina.* 2011;31(10):2058-64.

12. Immunszuppresszív terápia

Pato E, Munoz-Fernandez S, Francisco F, et al. Systematic review on the effectiveness of immunosuppressants and biological therapies in the treatment of autoimmune posterior uveitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(4):314-23.

Kacmaz RO, Kempen JH; Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2010;117(3):576-84.

Lee RW, Greenwood R, Taylor H, et al. A randomized trial of tacrolimus versus tacrolimus and prednisone for the maintenance of disease remission in noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1223-30.

Phillips BN, Wroblewski KJ. A retrospective review of oral low-dose sirolimus (rapamycin) for the treatment of active uveitis. *J Ophthalmic Inflam Infect.* 2010;1(1):29-34.

Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2188-98.

Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5):825-31.

Taylor SR, Habet-Wilner Z, Pacheco P, Lightman S. Intravitreal methotrexate in uveitis. *Ophthalmology*. 2012;119(4):878-9.

Goebel JC, Roesel M, Heinz C, et al. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(2):20-9 13.

Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Deuter C. Mycophenolate mofetil in the therapy of uveitic macular edema-long-term results. *Ocul Immunol Inflam*. 2012;20(3):203-11.

Molina C, Modesto C, Martfn-Begue N, Amal C. Leflunomide, a valid and safe drug for the treatment of chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(11):1673-5.

Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010;117(2):356-65.

Suelves AM, Arcinue CA, Gonzalez-Martin JM, Kruh JN, Foster CS. Analysis of a novel protocol of pulsed intravenous cyclophosphamide for recalcitrant or severe ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1201-9.

Birnbaum AD, Oh F, Sabin O, et al. Chlorambucil and malignancy. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1466.

Cervantes-Castaneda RA, Gonzalez-Gonzalez LA, Cordero-Coma M, Yilmaz T, Foster CS. Combined therapy of cyclosporine A and mycophenolate mofetil for the treatment of birdshot retinochoroidopathy: a 12-month follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(5):637-43.