

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirjana Juričić

PROBLEMI ADHERENCIJE PRI PRIMJENI KAPI ZA OKO

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 04.09.2018. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. doc.dr.sc. Ivan Pepić
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. dr.sc. Biserka Cetina-Čižmek, znanstvena savjetnica
Pliva Hrvatska d.o.o.

Rad ima 54 lista.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na vodstvu, stručnim savjetima i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Svojim prijateljima, obitelji i kolegicama zahvaljujem na podršci i razumijevanju tijekom trajanja studija i pisanja ovog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj specijalističkog rada je pregledno prikazati probleme adherencije pri primjeni kapi za oko i raspraviti uzroke neprimjerenih ishoda liječenja povezanih s tehnikom primjene kapi za oko.

Materijali i metode

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisima. Izvedena je pretraga od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabirani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Relevantni članci proučavani su na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada.

Rezultati

Osim brojnih zahtjeva koje oftalmički lijekovi moraju zadovoljiti u svrhu postizanja očekivanih ishoda liječenja, bitna je i tehnika primjene kapi za oko. Za razliku od „jednostavne“ oralne primjene lijekova, primjena kapi u oko zahtijeva vještinu, a što je pacijentima često problematično i predstavlja poteškoće pri primjeni. Tehnika primjene kapi za oko jedan je od vodećih uzroka loše adherencije. Studije koje su procijenjivale tehnike primjene kapi za oko ukazale su na brojne greške kojih pacijenti često nisu svjesni. Najčešće uočene greške su neprecizna primjena (mimo oka) i/ili primjena prevelikog broja kapi za oko te kontaminacija kapaljke/nastavka za iskapavanje uslijed kontakta pri primjeni. Neprimjerena tehnika primjene kapi za oko rezultira lošim ishodima liječenja, nepotrebnim uključivanjem dodatnih lijekova u terapijski protokol i problemom infekcija. Slično liječenju drugih bolesti, problemi adherencije

prisutni su pri kroničnoj primjeni kapi za oko (primjerice, terapija glaukoma). Primjerice, studije pokazuju da je samo oko 50% pacijenata koji primjenjuju kapi za oko u liječenju glaukoma adherentno, a čak je i manji postotak onih koji pravilno primjenjuju kapi u oko. Više od 60% pacijenata ističe jednu ili više prepreka pri korištenju kapi za oko, a među njima značajan je broj onih koji naglašavaju probleme s primjenom kapi kao što su ciljanje oka, odmjeravanje samo jedne kapi ili držanje i stiskanje bočice. Problemi pri rukovanju bočicom, različita snaga koja je potrebna pri istiskivanju kapi, oslabljeni vid ili nelagoda pri ukapavanju dodatno čini probleme adherencije složenim, a posebno u slučaju starijih pacijenata. Dok je na mnoge čimbenike loše adherencije teško utjecati, edukacija pacijenata o pravilnoj primjeni kapi za oko jednostavan je i ekonomski prihvatljiv način kojim se može utjecati na jedan od glavnih uzroka neprimjerenih ishoda liječenja oboljenja prednjeg segmenta oka.

Zaključak

S obzirom na posebnosti tehnike i mjesta primjene kapi za oko (primjerice, nepreciznost pri primjeni, dodirivanje oka i kontaminacija nastavka za iskapavanje, zanemarivanje uputa za osiguravanje lokalnog učinka i istodobno smanjivanje sistemskih nuspojava) edukacija pacijenata i usvajanje pravilne tehnike primjene kapi za oko ima za cilj unaprijediti adherenciju i poboljšati ishode liječenja.

SUMMARY

Objectives

The aim of this review is to present adherence problems when applying eye drops and discuss possible causes of inadequate outcomes of treating the anterior eye segment that are linked with inappropriate eye drop instillation technique.

Materials and methods

The review was conducted by researching literature according to research topic, research subject, authors and journals.

A search of scientific articles was performed and the ones relevant for this review were selected. These articles have been studied in an analytical and critical manner in regard to the definition of scientific and/or professional problems, the research of existing knowledge of a defined problem (literary citations), the design of a work hypothesis, the selection of hypothesis testing methods, the presentation and analysis of the results and the derived conclusions.

The most important outcomes, discussions and conclusions from these relevant articles are presented in this review. Considerations of the studied issues based on the articles are an integral part of the discussion of this review.

Results

In addition to the many requirements that ophthalmic drugs have to meet in order to achieve the expected treatment outcomes, the eye drop instillation technique is also very important. Unlike "simple" oral drug administration, eye drop instillation requires skill, which may pose a problem for patients when administering eye drops. The eye drop instillation technique is one of the leading causes of low adherence. Studies that evaluated eye drop instillation techniques indicated numerous errors that patients are often unaware of. The most commonly observed errors are imprecise use and/or administration of too many drops in the eye and the contamination of the bottle tip due to contact with the eye or ocular adnexa. Inappropriate eye drop instillation technique results in poor treatment outcomes, unnecessary introduction of

new drugs in therapeutic protocol and problems with infections. Similar to other chronic diseases, adherence problems are present in chronic treatment of eye conditions (for example, glaucoma therapy). For example, studies show that only about 50% of patients who use eye drops in the treatment of glaucoma are adherent, and even a smaller percentage of those who properly instill drops in the eye. More than 60% of patients point out one or more obstacles when using eye drops, among which there is a significant number of those who emphasize instillation problems such as eye targeting, instillation of a single drop or holding and squeezing the bottle. Problems with handling of the bottle, different strength required when squeezing the bottle, impaired vision or discomfort after drop instillation additionally complicate the adherence problems, especially in the case of elderly patients. While many factors of poor adherence are hard to manage, the education of patients about proper eye drop instillation technique is an easy and economically acceptable way that can affect one of the major causes of inappropriate outcomes of treating the anterior eye segment.

Conclusion

Given the specificity of the technique and the area of application of eye drops (for example, imprecise use, contact with the eye and contamination of the tip of the medication bottle, the disregard of the instructions which ensure local effect and simultaneous reduction of systemic side effects) patient education and the adoption of the proper eye drops instillation technique aim to elevate adherence and improve treatment outcomes.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Načini primjene lijeka u oko	1
1.2. Kapi za oko - tekući farmaceutski oblici prilagođeni fiziološkim uvjetima prekornealnog područja	2
1.3. Konzervansi u kapima za oko	4
1.4. Kapi za oko - sterilni farmaceutski oblici	6
1.5. Spremnici za kapi za oko	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	9
3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	10
3.1. Tehnike pravilne primjene kapi za oko	10
3.2. Nuspojave lijekova u obliku kapi za oko	13
3.2.1. Lokalne nuspojave lijekova u obliku kapi za oko	14
3.2.2. Sustavne nuspojave lijekova u obliku kapi za oko	15
3.2.3. Moguće lokalne i sistemske nuspojave lijekova u obliku kapi za oko koji se u Republici Hrvatskoj izdaju na recept	17
3.2.4. Smanjenje pojavnosti i učestalosti nuspojava	19
3.3. Adherencija pri primjeni kapi za oko	20
3.3.1. Adherencija	20
3.3.2. Određivanje razine adherencije pri primjeni kapi za oko	22
3.3.3. Uzroci loše adherencije pri primjeni kapi za oko	25
3.3.4. Problemi adherencije vezani uz tehniku primjene kapi za oko	29
4. RASPRAVA	36
5. ZAKLJUČAK	39
6. LITERATURA	40
7. ŽIVOTOPIS	45

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Načini primjene lijeka u oko

Lokalnoj primjeni lijeka daje se prednost u većini slučajeva, jer su mnogi dijelovi oka nedostupni sustavno primijenjenim lijekovima. Naime, lijek primijenjen sustavno radi postizanja terapijskog učinka u oku loše se raspodjeljuje u očna tkiva zbog barijere očna vodica-krv (koja ograničava prolaz djelatne tvari u očnu vodicu) i krvno-mrežnične barijere (koja ograničava prolaz djelatne tvari u ekstravaskularni mrežnični prostor i staklasto tijelo) (Pepić i sur., 2012). S druge strane, nasuprot većini sustavno primijenjenih lijekova, veliki dio lijeka nakon lokalne primjene napušta potencijalno mjesto apsorpcije neiskorišten, neapsorbiran i bez terapijskog učinka. To, u nekim slučajevima, može opteretiti sustavnu cirkulaciju velikom količinom lijeka (potencijalni toksični učinak i/ili nuspojave), pri lokalnoj primjeni terapijskih doza. Zbog toga se kod nekih oboljenja s određenim lijekovima (npr. inhibitori karboanhidraze u liječenju glaukoma, kortikosteroidi i antibiotici u liječenju optičkog neuritisa, analgetici u liječenju boli zbog traume oka, antihistaminici u liječenju akutnog alergijskog edema vjeđa) postižu bolji učinci sustavnom (peroralnom ili parenteralnom) primjenom (Pepić, 2004).

Kada je potrebna veća koncentracija djelatne tvari nego što se može postići lokalnim, peroralnim ili parenteralnim davanjem, lijek se može injicirati lokalno periokularno (npr. injekcije pod bulbarnu spojnicu-subkonjunktivalne, injekcije ispod Tenonove kapsule-subtenonske, injekcije iza same očne jabučice-retrobulbarne). Na taj se način najčešće daju kortikosteroidi i antibiotici. Lokalni anestetici daju se općenito kao retrobulbarne injekcije prije operacije katarakte i drugih intraokularnih kirurških postupaka. Intrakameralna je primjena davanje lijeka izravno u prednju očnu sobicu. Najčešće se primjenjuje pri ekstrakciji katarakte, kada se u prednju očnu sobicu injicira viskoelastična tvar radi zaštite rožničnog endotela. Intravitrealna primjena lijeka krajnji je postupak za spas oka u slučaju teške akutne intraokularne upale ili pri izostanku učinka prethodnih konzervativnih postupaka liječenja. Tako se daju antibiotici te silikonsko ulje ili perfluorokarbon kao zamjena za staklovinsku tekućinu kod složenih mikrokirurških zahvata na oku (Pepić, 2004).

1.2. Kapi za oko - tekući farmaceutski oblici prilagođeni fiziološkim uvjetima prekornealnog područja

Kapi za oko su sterilne vodene ili uljne otopine, emulzije ili suspenzije jedne ili više djelatnih tvari namijenjene primjeni u prednji segment oka. Doza djelatne tvari koja se primjenjuje na površinu oka ovisi o koncentraciji djelatne tvari u pripravku, ali i o veličini kapi koja je određena vrijednostima površinske napetosti pripravaka. Volumen kapi određen je i oblikom i dimenzijama nastavka za iskapavanje. Određene djelatne tvari su amfifilne (primjerice antazolin, tetrakain) i kao takve smanjuju vrijednosti površinske napetosti pripravaka. Tekući oftalmički pripravci s vrijednostima površinske napetosti manjim od 35 mN/m (normalna vrijednost površinski napetosti suza je 40 do 46 mN/m) su bolni i neugodni pri primjeni (Hotujac Grgurević i sur., 2017; Baeyens i Gurny, 1997; Lang, 1995).

Pri izradi kapi za oko topljive djelatne tvari imaju prednost. Ako djelatne tvari nisu zadovoljavajuće topljive, kapi za oko se izrađuju u obliku suspenzija. Djelatne tvari koje se koriste za izradu suspenzijskih oblika trebaju biti mikronizirane. Najčešće se koriste polisorbit 20 i 80 kao sredstva za močenje čvrstih čestica djelatne tvari. Taloženje ili opalescenciju pripravka moguće je opaziti u slučajevima kada je koncentracija sirovina korištenih za izradu blizu granične koncentracije topljivosti sirovine ili kada su pojedine sirovine međusobno inkompatibilne. Prikladnim izborom dodatnih pomoćnih tvari moguće je riješiti navedene probleme pri izradi. Kapi za oko najčešće se izrađuju u obliku vodenih otopina. Kada se izrađuju uljne otopine prikladna otapala su pročišćena masna ulja (ricinusovo, kikirikijevo, sezamovo) ili smjese triglicerida (Ludwig i Reimann, 2015; Lang, 1995).

U skladu s niskim puferkim kapacitetom suzne tekućine, kapi za oko trebaju imati relativno mali puferki kapacitet. Kapacitet neutralizacije kiselina suzne tekućine je približno 8-10 μ l 0,01 M NaOH. U slučajevima kada je potrebni volumen 0,01 M NaOH veći od puferkog kapaciteta neutralizacije kiselina suzne tekućine, primjena kapi za oko bit će praćena bolnim podražajima. Istodobno, primjena različitih soli iste djelatne tvari može rezultirati različitim bolnim podražajima; primjena epinefrin HCl kapi za oko je manje bolna u odnosu na primjenu bitartaratne soli epinefrina. Nakon primjene kapi za oko koje imaju pH vrijednost različitu od pH vrijednosti suzne tekućine, potrebno je određeno vrijeme za prilagodbu pH vrijednosti suzne

tekućine do fizioloških vrijednosti pH. U pravilu, što je veći puferski kapacitet kapi za oko, to je potrebno dulje vrijeme za prilagodbu pH vrijednosti suzne tekućine do fizioloških vrijednosti. Iz toga razloga nije preporučljivo pri izradi kapi za oko koristiti puferske sustave izvan raspona pH 6,5-8,5. S ciljem izrade kapi za oko primjerenih pH vrijednosti otopini djelatne tvari dodaju se različite pomoćne tvari: (i) za povećavanje pH otopine djelatne tvari (boraks, dinatrijevfosfat dodekahidrat, natrijev citrat, natrijevacetat trihidrat) ili (ii) za smanjenje pH otopine djelatne tvari (boratna kiselina, natrijevdihidrogenfosfat dihidrat, limunska kiselina - anhidrična ili u obliku monohidrata, acetatna kiselina). Međutim, navedene pomoćne tvari nije moguće koristiti u slučajevima inkompatibilnosti s drugim sastavnicama kapi za oko ili kada je već otopina djelatne tvari povećane osmolarnosti. U takvim slučajevima, pH vrijednost kapi za oko se prilagođava razrijeđenom hidrokloridnom kiselinom ili razrijeđenim natrijevim hidroksidom. U kapima za oko preporučljivo je koristiti puferski sustav boratna kiselina - boraks zbog niskog puferskog kapaciteta i pH vrijednosti koja je vrlo bliska pH vrijednosti suzne tekućine (Ludwig i Reimann, 2015; Ali and Lehmussaari, 2006; Lang, 1995). Povjerenstvo za lijekove za primjenu u ljudi pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) ocjenjuje da je korist primjene puferskih sustava koji sadrže fosfatne ione veća od rizika takve primjene; iako je u vrlo rijetkim slučajevima u pacijenata s vrlo oštećenom rožnicom moguće očekivati kalcifikaciju rožnice tijekom primjene kapi za oko koje sadrže fosfatne ione. Naime, fosfatni ioni pripravka reagiraju s ionima kalcija koji se oslobađaju iz oštećenih stanica rožnice i talože se na površini oka u obliku kalcijevog fosfata (Ludwig i Reimann, 2015; Livingstone i sur., 2013).

Osmolarnost oftalmičkih otopina treba biti jednaka osmolarnosti 0,5-2%-tnoj otopini natrijevog klorida u svrhu sprječavanja boli pri primjeni. Međutim, u praksi je gornja granična vrijednost osmolarnosti jednaka 1,6%-tnoj otopini natrijevog klorida kako bi se osigurala dobra podnošljivost u svih pacijenata. Izotoničnost kapi za oko postiže se dodatkom boratne kiseline i boraksa ili njihovom smjesom. Ako je njihovu primjenu potrebno izbjeći zbog kemijskih inkompatibilnosti, izotoničnost se postiže natrijevim kloridom (Ludwig i Reimann, 2015).

Prosječna viskoznost suzne tekućine je u rasponu 1,3 do 5,9 mPas. Povećanje viskoznosti kapi za oko rezultira njihovim produljenim zadržavanjem u konjunktivalnoj vrećici. Pored viskoznosti, na produljenje zadržavanja kapi za oko utječu svojstva površinske aktivnosti, adhezivnosti i

obim međudjelovanja s mucinom površine oka. Sredstva za povećanje viskoznosti trebaju udovoljiti određenim zahtjevima vezano za oftalmičku primjenu. Posebno su značajna njihova svojstva fizičke i kemijske stabilnosti tijekom i nakon postupaka sterilizacije. Naime, postupci sterilizacije uzrokuju značajne promjene viskoznosti pojedinih sredstava za povećanje viskoznosti. Sredstva za povećanje viskoznosti ne smiju sadržavati čestična onečišćenja, a njihove otopine trebaju biti bezbojne, providne i imati indeks refrakcije sličan indeksu refrakcije suzne tekućine. Unutar korištenog koncentracijskog raspona ne smiju uzrokovati nadražaj oka i neugodnost pri primjeni (Almeida i sur., 2014; Osmalek i sur., 2014; Rupenthal i sur., 2011). Oštećenje suznog filma rezultira suhim područjima na površini rožnice, a što podražuje živčane završetke rožnice, odnosno aktiviraju se mehanizmi izlučivanja suza i refleks treptanja. Tijekom otvaranja vjeđa novi sloj suznog filma rasprostire se po površini oka. Stabilnost suznog filma moguće je poboljšati njegovom povećanom viskoznošću. Najčešći polimeri za povećanje viskoznosti i stabilnosti suznog filma su natrijev hijaluronat, gelan guma i ksantan guma. Pripravci koji se koriste kao umjetne suze mogu sadržavati i dekstran, hidroksiipropilmetilcelulozu, karbomere, polivinilalkohol i povidon (Braun i sur., 2015; Pepić, 2004). U novije vrijeme za primjenu su odobreni farmaceutski oblici koji se izrađuju, pune, čuvaju i primjenjuju u tekućem obliku kapi, a na mjestu primjene (*in situ*) nastaje gel čime se oblik produljeno zadržava na površini oka (Almeida i sur., 2014).

1.3. Konzervansi u kapima za oko

U razvoju oftalmičkih pripravaka koji sadrže konzervanse potrebno je dokazati antimikrobnu učinkovitost konzervansa prema monografiji Europske farmakopeje "Antimikrobna učinkovitost konzervansa". Oftalmički pripravci koji su izrađeni bez dodatka konzervansa pune se u jednodozne primarne spremnike ili višedozne spremnike koji sprječavaju mikrobnu kontaminaciju pripravka pri primjeni. Konzervansi se ne dodaju u oftalmičke pripravke koji su namijenjeni za primjenu u oftalmološkim kirurškim postupcima. Povećana temperatura čuvanja pripravka može umanjiti antimikrobnu učinkovitost konzervansa (Ludwig i Reimann, 2015; Pepić, 2004).

Primjena konzerviranih oftalmičkih pripravaka nije moguća kada je pacijent alergičan na određeni konzervans ili kada je oftalmički pripravak potrebno primjeniti prije, za vrijeme ili nakon kirurškog zahvata na oku zbog toksičnosti. Odobreni oftalmički pripravci bez konzervansa vrlo su popularni zbog bolje podnošljivosti i smanjene učestalosti nuspojava povezanih s nadražajem oka (Hong i Bielory, 2009; Kaur i sur., 2009).

Najčešće korišten konzervans u tekućim oftalmičkim pripravcima je benzalkonijev klorid (BAC). Omjer rizika i koristi njegove primjene je pod povećanim nadzorom jer se kroničnom primjenom kapi za oko koje sadrže benzalkonijev klorid mogu javiti toksični učinci. Smjesa benzalkonijevog klorida i natrijevog edetata dodaje se oftalmičkim pripravcima s ciljem poboljšanja antimikrobne učinkovitosti benzalkonijevog klorida protiv vrste *Pseudomonas aeruginosa* (Lambert i sur., 2004). Benzalkonijev klorid djeluje kao solubilizator i pojačivač pasivne difuzije djelatne tvari učinkom na transcelularni put. Natrijev edetat je također pojačivač pasivne difuzije djelatne tvari, ali učinkom na paracelularni put. S obzirom na trenutno raspoložive rezultate brojnih ispitivanja nije moguće sa sigurnošću potvrditi ili odbaciti učinak benzalkonijevog klorida na bioraspoloživost djelatne tvari u oku (Baudouin i sur., 2010).

U slučajevima inkompatibilnosti kada nije moguće koristiti smjesu konzervansa BAC/EDTA, drugi izbor je natrijev tiomersal. Konzervans fenilživa (II) borat više nije raspoloživ za upotrebu zbog problema okolišne toksičnosti. Klorheksidin u obliku klorheksidin diacetata ili diglukonata koristi se za izradu oftalmičkih pripravaka pri koncentraciji 0,1 mg/ml. Brojne je kemijske inkompatibilnosti moguće očekivati pri izradi oftalmičkih pripravaka s klorheksidinom. Izbor konzervansa smanjuje mogućnosti izbora pomoćnih tvari za prilagodbu pH i toničnosti oftalmičkog pripravka. Antimikrobna učinkovitost konzervansa ovisna je o pH vrijednostima. Stoga pH vrijednost konačnog oftalmičkog pripravka određuje vrstu konzervansa. Primjerice, sorbatna i benzoatna kiselina pokazuju najbolju učinkovitost pri pH < 5 pa su kao takve neprikladne za konzerviranje većine oftalmičkih pripravaka. Feniletanol se ne primjenjuje samostalno za konzerviranje oftalmičkih pripravaka zbog niske antimikrobne učinkovitosti, posebno protiv gram-pozitivnih mikroorganizama te izraženog potencijala nadražaja oka. Esteri hidroksibenzoatne kiseline također učestalo nadražuju oko. Tiomersal se također ne koristi kao konzervans izbora u izradi kapi za oko zbog niske antimikrobne aktivnosti, alergijskih reakcija i

permeacije živinih iona u oko. Slično je opaženo, ali u znatno manjem obimu, za fenil (II) živine soli. Konzervans treba zadržati učinkovitost tijekom uporabe oftalmičkog pripravka. Konzervans mora biti zadovoljavajuće fizički stabilan tijekom izrade i skladištenja pripravka te istodobno zadovoljavajuće kemijski stabilan tijekom i nakon toplinskih postupaka sterilizacije. Konzervans mora biti kompatibilan s drugim sastavnicama oftalmičkog pripravka, membranskim filterima i materijalom za primarno pakiranje. Adsorpcija konzervansa na primarne spremnike može značajno umanjiti njegovu antimikrobnu učinkovitost (Ludwig i Reimann, 2015; Charoo i sur., 2014).

1.4. Kapi za oko - sterilni farmaceutski oblici

Sterilnost je najvažniji zahtjev za oftalmičke pripravke. Oko je uslijed različitih ozljeda ili oboljenja vrlo osjetljivo na infekcije. *Pseudomonas aeruginosa* je najopasniji uzročnik ozbiljnih ulceracija rožnice koje je vrlo teško liječiti, a koje mogu rezultirati brzim gubitkom vida. Uzročnici ozbiljnih infekcija oka su i bakterije (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilis influenzae*), gljivice (*Candida albicans*) i plijesni (*Aspergillus fumigatus*, *Fusarium species*). Stoga oftalmički pripravci moraju biti sterilni pri primjeni i čuvanju. Kada se koriste jednodozni spremnici, u pravilu ne postoji opasnost od kontaminacije pri primjeni. Međutim, u slučaju višedoznih spremnika, potrebno je provesti sljedeće mjere za smanjenje rizika od kontaminacije: (i) konzerviranje pripravka, (ii) primjerena izrada primarnog spremnika, (iii) davanje jasnih uputa pacijentu vezano za pravilnu tehniku primjene i provođenje mjere higijene prije primjene, (iv) ograničenje roka uporabe nakon otvaranja spremnika.

Vjerojatnost mogućeg rasta mikroorganizama u oftalmičkom pripravku ovisi o: (i) dodatku konzervansa, (ii) pH vrijednosti pripravka, (iii) prikladnim antimikrobnim značajkama djelatne i pomoćnih tvari, (iv) udjelu i aktivnosti vode u pripravku, (v) temperaturi pohrane i (vi) kontaminaciji tijekom primjene lijeka (Ludwig i Reimann, 2015).

Literaturni podaci govore o slučajevima kontaminacije oftalmičkih pripravaka tijekom primjene, premda im je kakvoća bila u skladu s farmakopejskim zahtjevima ispitivanja antimikrobne učinkovitosti. Četiri tjedna nakon primjene opažena je kontaminacija kapaljki/nastavaka za iskapavanje i oftalmičkih otopina, a mogući uzroci su: nepravilna primjena, prijenos suzne

tekućine u nastavak za iskapavanje pri primjeni, križna kontaminacija tijekom liječenja u bolničkim ustanovama ili kućnom liječenju, rezistencija (gram-negativnih) bakterija na konzervanse. Zbog mogućnosti kontaminacije pripravka pri primjeni, rok uporabe pripravka nakon otvaranja primarnog spremnika je 4 tjedna (ako drugačije nije propisano). U svrhu osiguravanja sterilnosti, prema zahtjevima Europske farmakopeje volumen višedoznih spremnika je ograničen na 10 ml (Ludwig i Reimann, 2015; Ghelardi i sur., 2013).

1.5. Spremnici za kapi za oko

U današnje se vrijeme stakleni spremnici s dodanom kapaljkom za iskapavanje ograničeno koriste zbog problema vezanih uz stabilnost konačnog oftalmičkog pripravka. Kao spremnici za tekuće oftalmičke pripravke najčešće se koriste fleksibilni plastični spremnici izrađeni od polimernih plastika - polietilena ili polipropilena. Većina tekućih oftalmičkih pripravaka na tržištu konfekcionirana je u plastične višedozne spremnike s ugrađenim nastavkom za iskapavanje. Prednost takvih spremnika je smanjenje rizika sekundarne kontaminacije pripravka. Višedozni su pripravci pakirani u spremnike koji omogućavaju uzastopnu primjenu pripravaka u obliku kapi. Višedozni spremnici najčešće sadrže 5 ili 10 ml pripravka. Čuvaju se pri običnoj temperaturi i zaštićeni od izravnog utjecaja svjetlosti. Nakon otvaranja moraju se utrošiti u roku od 30 dana, ako nije drugačije propisano. Magistralno izrađene kapi za oko bez dodatka konzervansa moraju se utrošiti u roku od 5 dana (Ludwig i Reimann, 2015; Rahman i sur., 2006). Kemijska stabilnost tekućih oftalmičkih pripravaka najčešće je ograničena zbog razgradnje djelatnih tvari mehanizmima hidrolize ili oksidacije. Takvu razgradnju je moguće zadržati unutar dopuštenih graničnih vrijednosti izborom prikladnog pH oftalmičkog pripravka ili ako je potrebno dodatkom antioksidansa. Razgradnja je također smanjena pri nižim temperaturama toplinskih postupaka sterilizacije, pri nižim temperaturama čuvanja pripravka ili skraćivanjem roka uporabe pripravka (Lin i sur., 2014; Velpandian i sur., 2014).

Plastični spremnici su isplativi, lagani i jednostavniji za rukovanje tijekom proizvodnih postupaka i pri primjeni tekućih oftalmičkih pripravaka. Nedostaci polietilenskih spremnika su mogućnosti adsorpcije konzervansa i/ili djelatnih tvari, a zbog čega može biti značajno smanjena mikrobiološka stabilnost ili terapijski učinak oftalmičkog pripravka. Takvi spremnici također

mogu otpuštati plastifikatore iz materijala spremnika i/ili tiskarska boja može permeirati sa signature u oftalmički pripravak. Spremnici izrađeni od polietilenglikola nisu prikladni za autoklaviranje i obično se steriliziraju etilenoksidom ili ozračivanjem prije postupka aseptičkog punjenja prethodno steriliziranog tekućeg oftalmičkog pripravka. Spremnike izrađene od polipropilenglikola moguće je autoklavirati, ali takvi spremnici nisu dovoljno fleksibilni za iskapavanje. Plastični spremnici, općenito mogu biti permeabilni za vodenu paru i kisik pri duljem skladištenju, a što može izazvati gubitak otapala ili razgradnju djelatne tvari. Takve probleme potrebno je prepoznati pri odabiru spremnika za tekući oftalmički pripravak. Jednodozni spremnici su jednostavno tehničko rješenje navedenih problema, ali se istodobno povećavaju troškovi proizvodnje. Ako su kapi za oko propisane bez uporabe konzervansa, konfekcioniraju se u jednodozne spremnike. Jednodozne kapi u malim, na jednom kraju proširenim cjevčicama od umjetnog materijala (polietilena), sadržavaju dozu djelatne tvari određenu samo za jednokratnu uporabu. Njihova je prednost u nemogućnosti sekundarne kontaminacije mikroorganizmima (Ludwig i Reimann, 2015).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

S ciljem povećanja ishoda liječenja oboljenja prednjeg segmenta oka, potrebno je povećati obim apsorpcije djelatne tvari u tkiva i/ili tekućine oka. Zadržavanje ljekovitih masti i krema za oko na površini oka i/ili konjunktivalnoj vrećici znatno je dulje u usporedbi sa zadržavanjem tekućih oftalmičkih lijekova, odnosno otopina i suspenzija djelatnih tvari izrađenih u farmaceutski oblik kapi za oko. Polučvrsti farmaceutski oblici osiguravaju produljenu apsorpciju djelatne tvari u oko i moguće ih je smatrati farmaceutskim oblicima produljenog oslobađanja djelatne tvari u smislu oftalmičke primjene. Međutim, primjena polučvrstih oftalmičkih oblika rezultira nastankom filma na površini oka koji interferira s procesom vida te je istodobno prisutna velika varijabilnost u doziranju.

Kapi za oko u obliku vodenih otopina ili suspenzija najviše su propisivani farmaceutski oblik u oftalmologiji. Kapi za oko najbolje prihvaćaju bolesnici zbog pogodnosti, jednostavnosti, neinvazivnosti i neznatne interferencije s procesom vida. Drugi su praktični razlozi zbog kojih je takav farmaceutski oblik favoriziran ekonomski, tj. jednostavnost u razvoju formulacije i tehnologiji proizvodnje u kojoj se primjenjuju standardne metode (izotonizacija, filtracija, sterilizacija, aseptička izrada). Nasuprot prednostima, primjena kapi za oko povezana je uz probleme adherencije.

Cilj specijalističkog rada je prikazati probleme adherencije pri primjeni kapi za oko koji rezultiraju neprimjerenim ishodima liječenja oboljenja prednjeg segmenta oka. S obzirom na posebnosti tehnike i mjesta primjene kapi za oko, lokalna terapija oboljenja prednjeg segmenta oka moguće je povezana uz nepreciznost pri primjeni, dodirivanje oka, kontaminaciju nastavka za iskapavanje, nepridržavanje uputa za osiguravanje učinka u prednjem segmentu oka i pojavnost sistemskih nuspojava. S ciljem poboljšanja očekivanih ishoda liječenja akutnih i kroničnih oboljenja prednjeg segmenta oka pravilna tehnika primjene kapi za oko i suradljivost pacijenta iznimno su važni te je bitno poznavati ključne čimbenike neadherentnosti pri primjeni lijekova u obliku kapi za oko.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNAJA O TEMI

3.1. Tehnike pravilne primjene kapi za oko

S ciljem osiguravanja očekivanih ishoda liječenja, pravilna primjena lijekova važna je koliko i pravilan izbor lijekova. Topikalna primjena lijekova predstavlja naširoko prihvaćenu neinvazivnu metodu liječenja bolesti oka, no zbog uspješnih mehanizama kojima se oko štiti od stranih tvari, a time i lijekova, biorasploživost djelatne tvari nakon primjene kapi za oko manja je od 5% (Patel i sur., 2013). S ciljem postizanja odgovarajuće biorasploživosti lijeka u prednjem segmentu oka i smanjivanja sistemskih nuspojava, kapi za oko se moraju primjenjivati propisanom tehnikom koja osigurava produljeni dodir lijeka s površinom oka.

Pravilna primjena kapi za oko je kako slijedi:

1. Prije ukapavanja treba dobro oprati ruke. Time se smanjuje mogućnost prijenosa infekcije u oko ili kontaminacije kapi. Neke je kapi potrebno potresti svaki put prilikom upotrebe, a što je onda navedeno na bočici ili u uputi o lijeku. Ako se koriste kontaktne leće potrebno ih je izvaditi (osim ako se ne koriste kapi za vlaženje leća) i vratiti minimalno 15 min nakon primjene lijeka.



2. Glavu je potrebno zabaciti unatrag ili leći s pogledom prema gore. Ukoliko je tako lakše može se pomoći i ogledalom.



3. Donju vjeđu je potrebno lagano povući prema dolje, tako da nastane spojnični džep između očne jabučice i donje vjeđe.



4. Kapaljka/nastavak za iskapavanje treba biti izravno iznad oka pri čemu se mora izbjegavati dodir kapaljke/nastavka za iskapavanje s okom, prstima ili drugom površinom, a da bi se izbjegla kontaminacija kapi.
5. Potrebno je pogledati prema gore i primijeniti dozu lijeka. Kapaljka obično daje kap od 25 do 50 μ l. Oko može zadržati oko 7 μ l tekućine te je dovoljno ukapati 1 kap.



6. Nakon primjene je potrebno lagano otpustiti donju vjeđu te lagano zatvoriti oko tijekom 1 do 2 minute – jako stiskanje vjeđa nakon primjene može istisnuti kapi iz spojnične vrećice i oka.

7. Prstima lagano stisnuti jamicu između medijalnog očnog kuta i nosa s ciljem zadržavanja lijeka u oku i sprječavanja nazolakrimalne drenaže suznim putevima.



8. Nakon primjene nije uputno trljati oko, a treptati što je manje moguće da se kap ne bi istisnula iz oka.
9. Kapaljku/nastavak za iskapavanje ne smije se brisati. Čistom maramicom može se obrisati višak kapi koji iscuri iz oka. Time se može smanjiti mogućnost tamnjenja kože kapaka (prilagođeno prema: <https://www.fairview.org/patient-education/90344>).



10. U slučajevima nužnosti primjene više vrsta kapi za oko potrebno je načiniti razmak između ukapavanja pojedinih vrsta kapi od najmanje 5 min. Time se osigurava da se prve kapi ne isperu drugima ili da se kapi ne razrijede. Također, masti mogu biti prepreka drugim oftalmicima da dospiju u oko, te ako je potrebna istovremena primjena kapi i masti za oko, prvo se moraju primjeniti kapi a nakon najmanje 5 min mast (Francetić i sur., 2010).

Kapi se moraju skladištiti na propisani način, na sobnoj temperaturi ili, ako je na njima tako navedeno, u hladnjaku. Ne smiju se koristiti nakon isteka roka trajanja, a moraju se baciti

(ukoliko na njima nije drugačije navedeno) 4 tjedna nakon otvaranja, te je preporučljivo upisati datum kada je bočica otvorena. U slučaju korištenja jednodoznih spremnika, količina kapi u spremniku dovoljna je za oba oka, a spremnik se mora baciti neposredno nakon uporabe.

3.2. Nuspojave lijekova u obliku kapi za oko

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek koja može nastati primjenom lijeka unutar ili izvan odobrenih uvjeta, ili zbog profesionalne izloženosti.

Pri primjeni kapi za oko nuspojave se mogu ispoljiti lokalno, na mjestu primjene, odnosno u oku ili periokularno. Unatoč maloj bioraspoloživosti lijeka u oku određeni putevi apsorpcije lijeka u sistemsku cirkulaciju postoje, te su moguće i sistemske nuspojave. Nuspojave mogu varirati od blagih do ozbiljnih a uvid u dosad poznate nuspojave oftalmičkih pripravaka može se dobiti pregledom baze podataka Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) kao i stručnih članaka. U slučaju kombiniranih pripravaka mogu se ispoljiti nuspojave svih djelatnih tvari.

Tablica 1. Lokalne i sistemske nuspojave lijekova protiv glaukoma (prilagođeno prema Inoue, 2014.)

Lijek	Lokalne nuspojave	Sistemske nuspojave
Parasimpatomimetici	+	++
Simpatomimetici	+	+
Beta-blokatori	+	++
Inhibitori karboanhidraze	+	-
Analozi prostaglandina	++	-
α -1 blokatori	+	-
α -2 agonisti	+	+

Simboli: ++ nebrojeno; + mnogo; - malo

3.2.1. Lokalne nuspojave lijekova u obliku kapi za oko

Lokalne nuspojave mogu biti posljedica djelovanja djelatne tvari, konzervansa ili neke od pomoćnih tvari u kapima. Primjerice, alergijski kontaktni dermatitis kao posljedica korištenja topikalnih oftalmičkih pripravaka može biti uzrokovan: (i) lijekovima kao što su beta-blokatori (npr. timolol), antibiotici (kloramfenikol, polimiksin B), parasimpatomimetici (pilocarpin), simpatomimetici (brimonidin), inhibitori karboanhidraze (dorzolamid), analozi prostaglandina (latanoprost); (ii) pomoćnim tvarima kao što su komponente lanolina, cetil alkohol, propilenglikol; (iii) konzervansima kao što su tiomersal i benzalkonijev klorid; (iv) antioksidansima kao što su natrij metabisulfat i etilen diamin HCl (Bhat i sur., 2015).

Pregled Sažetaka opisa svojstava lijeka ukazuje da su najčešće navedene nuspojave one lokalne, navedene u kategoriji „Poremećaji oka“. Među navedenima najistaknutija je iritacija oka u smislu nelagode, peckanja, žarenja, svrbeži, osjećaja stranog tijela u oku, zamućenja i smanjene oštrine vida, suzenja i hiperemije. Moguće su alergijske reakcije oka i vjeđa, konjuktivitis, keratitis, fotofobija, suhoća oka, iscjedak iz oka, erozija rožnice, uveitis.

U višedoznim oftalmičkim pripravcima najčešći konzervans je benzalkonijev klorid (BAC) a njegovi su toksični učinci mnogostruko dokazani nekliničkim i kliničkim studijama. Dokazano uzrokuje nestabilnost suznog filma, gubitak vrčastih stanica, konjuktivalnu skvamoznu metaplaziju i apoptozu, oštećenja kornealne epitelijalne barijere i oštećenja u dubljim očnim tkivima. Mehanizam nastanka takvih učinaka nije u potpunosti razjašnjen, no poznato je da uključuje aktivaciju proinflamatornih citokina, apoptozu, oksidativni stres kao i direktnu interakciju s lipidnom komponentom suznog filma i staničnih membrana. Preporuke stoje da se dugotrajna uporaba benzalkonijevog klorida izbjegava posebice kod osjetljivijih pacijenata i onih s već postojećim oštećenjima očne površine, a već blagi simptomi iritacije ne bi se smjeli zanemariti (Baudouin i sur., 2010). Studije koje su uspoređivale razlike u nuspojavama kod kapi sa i bez konzervansa dokazuju veću učestalost nuspojava kapi s konzervansom. Tako su primjerice Pisella i suradnici (2002) pokazali da pacijenti koji koriste kapi s konzervansom mnogo češće ukazuju na nelagodu pri primjeni kapi (43%) u odnosu na pacijente koji koriste kapi bez konzervansa (17%). I ostali simptomi nuspojava bili su češći u pacijenata koji koriste kapi s konzervansom u odnosu na one koji koriste kapi bez konzervansa, npr.: peckanje-

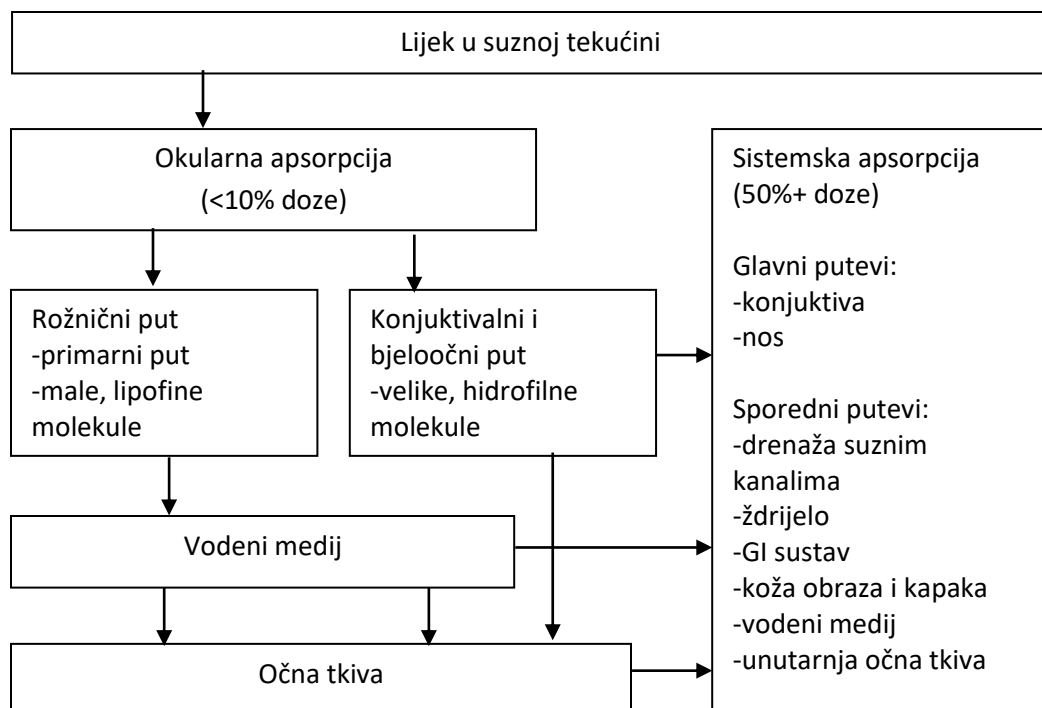
bockanje između ukapavanja (40% prema 22%), osjećaj stranog tijela (31% prema 14%), osjećaj suhog oka (23% prema 14%), suženje (21% prema 14%) i svrbež kapaka (18% prema 10%).

Određene skupine lijekova imaju specifične nuspojave, pa tako analozi prostaglandina mogu uzrokovati promjene boje šarenice (ako se kapi ukapavaju u samo jedno oko može doći do trajne heterokromije), tamnjenje kože oko očiju i promjene trepavica pri čemu postaju tamnije, deblje, duže i brojnije i dolazi do njihovog nepravilnog rasta (u čupercima). Produljena primjena lokalnih oftalmičkih kortikosteroida može rezultirati povišenim intraokularnim tlakom s oštećenjem očnog živca, smanjenom vidnom oštrinom i defektima vidnog polja i stvaranjem subkapsularne katarakte. Njihova produljena primjena može pomoći razvoju bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija te prikriti kliničke znakove infekcije. Produljena primjena antibiotika također može pogodovati razvoju otpornih mikroorganizama, posebice gljivica (Halmed baza lijekova).

3.2.2. Sustavne nuspojave lijekova u obliku kapi za oko

Iako su lokalne nuspojave kapi za oko izraženije i lako prepoznatljive, sustavne nuspojave se također mogu ispoljiti. Volumen kapi, korišteno otapalo, lipofilnost/hidrofilnost djelatne tvari kao i njena farmakokinetička svojstva i koncentracija faktori su koji određuju koja će se količina lijeka apsorbirati kroz rožnicu, bjeloočnicu ili spojnicu oka naći u sistemskej cirkulaciji i izazvati nuspojave (Vaajanen i Vapaatalo, 2017).

Slika 1. Mogući putevi apsorpcije lijeka primijenjenog u oko (prilagođeno prema Farkouh i sur., 2016).



Obzirom da volumen komercijalnih nastavaka za iskapavanje (25-50 μ l) premašuje maksimalni volumen tekućine koju konjuktivalna vrećica može zadržati (10 μ l) većina se tekućine drenira na obraze i kapke, gdje je moguća daljnja apsorpcija. Suzna tekućina se nazolakrimalnim kanalom drenira u nosnu šupljinu. Kroz dobro prokrvljenu nazalnu mukozu može se apsorbirati i do 80% primijenjenog lijeka. Općenito, kapacitet konjuktivalne vrećice ovisit će o više faktora kao što su brzina treptanja, položaj (ležanje i stajanje) ili način primjene. Nakon iskapavanja kap ostaje na površini oka vrlo kratko, a zatvaranjem oka i izbjegavanjem treptanja produžuje se vrijeme kontakta, dok se laganim pritiskom medijalnog kuta oka sprječava dreniranje lijeka nazolakrimalnim kanalićem (Farkouh i sur., 2016). Posebnu pažnju zbog mogućih sistemskih nuspojava lijekova bitno je obratiti kod dojenčadi i djece zbog anatomskih razlika i lakše apsorpcije lijeka, kod trudnica i dojilja, kao i kod starijih pacijenata zbog čestih komorbiditeta i politerapije (Vaajanen i Vapaatalo, 2017).

3.2.3. Moguće lokalne i sistemske nuspojave lijekova u obliku kapi za oko koji se u Republici Hrvatskoj izdaju na recept

Tablica 2. Lokalne i sistemske nuspojave lijekova u obliku kapi za oko koji se u Republici Hrvatskoj izdaju na recept (prilagođeno prema HALMED bazi lijekova; Galović, 2017; Vaajanen i Vapaatalo, 2017).

Lijek	Lokalne nuspojave	Sistemske nuspojave
α -agonisti (brimonidin)	Iritacija oka: hiperemija, peckanje i bockanje, osjećaj stranog tijela u oku, konjuktivalni folikuli; zamagljen vid, alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjuktivitis, okularna alergijska reakcija i folikularni konjuktivitis, fotofobija, kornealna erozija i obojenost, suhoća oka, konjuktivitis, abnormalan vid	Suhoća usta, omamljenost, umor, vrtoglavica, tahiaritmije, glavobolje, arterijska hipo/hipertenzija, zatajenje srca, poremećaji okusa, simptomi u gornjim dišnim putevima, GI simptomi, kožni osip
Beta-blokatori (betaksolol, timolol)	Nelagoda u oku, zamućenje vida, pojačano suženje, keratitis, konjuktivitis, blefaritis, oštećenje vida, fotofobija, suho oko, bol u oku, astenopija, blefarospazam, svrbež oka, iscjedak iz oka, krustanje na rubovima vjeđa, upala oka, iritacija oka, poremećaj konjunktive, edem konjunktive, hiperemija oka, katarakta	Bradikardija, tahikardija, hipotenzija, glavobolja, vrtoglavica, depresija, nesanica, anksioznost, smanjen libido, alpecija, kašalj, rinoreja, mučnina, suhoća usta, bronho-opstrukcija, mučnina, hipoglikemija, mijastenija gravis
Inhibitori karboanhidraze (brinzolamid, dorzolamid)	Peckanje i žarenje u oku, površinski točkasti keratitis, suženje, konjuktivitis, upala očnog kapka, svrbež očiju, nadraženost očnog kapka, zamućen vid, iridociklitis, bol, prolazna kratkovidnost, edem rožnice, osjećaj stranog tijela u oku, hiperemija, pojačano suženje, erozija rožnice	Poremećaji okusa, mučnina, umor, somnolencija, glavobolja, nazofaringitis, faringitis, sinusitis, depresija, apatija, nesanica, palpitacije, bradikardija, kardio-respiratorni distres, mijalgija, erektilna disfunkcija, tinitus, angina pectoris, hiperreaktivnost bronha
Kolinergici (pilocarpin)	Svrbež, bol, pečenje, pojačano suženje, cilijarni spazam, konjuktivalna vaskularna kongestija, crvenilo kapaka, miopija, alergijski konjuktivitis	Znojenje, salivacija, mučnina, glavobolja, proljev, mučnina, hipertenzija, tahikardija, bronhospazam, plućni edem, mišićni tremor
Analoz prostaglandina (bimatoprost, latanoprost, tafluprost, travoprost)	Okularna hiperemija, hiperpigmentacija šarenice, rast trepavica, diskoloracija trepavica, bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, svrbež oka, iritacije oka, erozija rožnice, uveitis, iritis, keratitis, punktififormni keratitis, fotofobija,	Hiperpigmentacije kože periokularno, alergijski kontaktni dermatitis, eritem, osip, abnormalan rast dlaka, glavobolja, tahikardija, hipo/hipertenzija, palpitacije, egzacerbacija astme, dispneja, kongestija nosa, bolovi u

	iscjedak iz oka, blefaritis, eritem vjeđa, svrbež vjeđa, smanjenje oštine vida, zamagljen vid, pojačano suzenje, konjuktivitis	mišićima i zglobovima, GI poremećaji, mučnina
Antihistaminici (azelastin, emadastin, olopatadin)	Iritacije oka, bol u oku, suho oko, neobičan osjećaj u oku, erozija rožnice, poremećaj epitela rožnice, točkasti eratitis, keratitis, fotofobija, suho oko, bol u oku, obojenje rožnice, svrbež oka, blefropazam, pojačano suzenje, okularna hiperemija, edem rožnice, edem oka, konjuktivitis, smetnje vida	Ekcem, kontaktni dermatitis, suhoća nosa, glavobolja, disgeuzija, rhinitis, omaglice, poremećaj okusa, umor, malaksalost
Antimikrobni lijekovi:		
Ofloksacin	Iritacija oka, očna nelagoda, keratitis, konjuktivitis, zamagljen vid, fotofobija, edem oka, osjećaj stranog tijela u oku, pojačano suzenje, suho oko, bol u oku, očna hiperemija, svrbež oka i kapaka	Periorbitalni edem, edem lica, omaglica, ventrikularne aritmije i torsades de pointes, produljen QT interval, mučnina
Ciprofloksacin	Depoziti na rožnici, nelagoda u oku, okularna hiperemija, keratopija, točkasti keratitis, rožnični infiltrati, fotofobija, smanjena oština vida, edem vjeđa, zamućenje vida, bol u oku, suho oko, otekline oka, svrbež, pojačano suzenje, iscjedak iz oka, krustanje na rubovima vjeđa, ekfolijacija vjeđa, edem konjunktive, eritem vjeđa	Disgeuzija, mučnina, glavobolja, diareja, abdominalna bol, hipersekrecija paranazalnih sinusa, rhinitis, bol u uhu, omaglica, preosjetljivost, poremećaj tetiva
Tobramicin	Nelagoda u oku, okularna hiperemija, alergija oka, keratitis, abrazija rožnice, pogoršanje vida, zamućenje vida, eritem vjeđe, konjuktivalni edem, bol u oku, suho oko, iscjedak iz oka, svrbež oka, pojačano suzenje	Glavobolja, urtikarija, dermatitis, mađaroza, leukoderma, svrbež, suha koža (uz sistemsku uporabu tobramicina poznate su reakcije neurotoksičnosti, ototoksičnosti i nefrotoksičnosti)
Inhibitori otpuštanja histamina (lodoksamid)	Nelagoda u oku, zamagljen vid, suho oko, svrbež oka, pojačano suzenje, crvenilo oka, bol u oku, edem oka, astenopija, depoziti na rožnici, iscjedak iz oka, iritacija oka, erozija rožnice, ožiljak na rožnici, abrazija rožnice, stanice u prednjoj očnoj sobici, defekt rožničnog epitela, keratitis, blefaritis, poremećaj vida	Glavobolja, omaglica, pospanost, disgeuzija, nazalna suhoća, kihanje, mučnina, ljuštenje na vjeđama, osip, osjećaj vrućine
Ne-steroidni prouupalni lijekovi (bromfenak,	hiperemija konjunktive, alergijski konjuktivitis, eritem vjeđa, edem, i svrbež, smanjena oština vida, hemoragijska retinopatija, defekt epitela	urtikarija, osip, ekcem, eritem, svrbež, kašalj, rinitis, astma, otok lica

diklofenak, ketorolak, nepafenak)	rožnice, erozija rožnice, edem rožnice, retinalni eksudat, bol u oku, krvarenje očnog kapka, očni iscjedak, svrbež oka, osjećaj neugode u oku	
Steroidi (deksametazon)	Nelagoda u oku, keratitis, konjunktivitis, keratokonjunktivitis sicca, stanjenje rožnice, fotofobija, zamagljen vid, svrbež oka, osjećaj stranog tijela u očima, pojačano suženje, abnormalan osjećaj u oku, krustanje na rubovima vjeđa, nadražaj oka, hiperemija oka; povišeni intraokularni tlak, smanjena oštrina vida, erozija rožnice, ptoza vjeđe, bol u oku, midrijaza	Omaglica, glavobolja, disgeuzija, Cushingov sindrom, adrenalna supresija

3.2.4. Smanjenje pojavnosti i učestalosti nuspojava

Educiranje pacijenata o mogućim nuspojavama neće umanjiti mogućnost da se one i pojave. No, pacijent će biti suradljiviji ako shvati da svaka manja nuspojava ne znači da mora odmah prekinuti s uzimanjem lijeka. Primjerice, pacijenti često prekidaju terapiju za glaukom nakon pojave konjuktivalne hiperemije, poremećaja rožničnog epitela ili zamagljenog vida. Prije korištenja takvih lijekova pacijentu bi se trebale objasniti koristi snižavanja intraokularnog tlaka koje nadmašuju eventualnu blagu neugodu nuspojave. Ukoliko se nuspojave nastave ili onemogućuju primjenu kapi, trebale bi se razmotriti alternative. Važna je i tehnika primjene kapi te broj primijenjenih kapi jer se primjenom većeg broja kapi u kratkom periodu povećava mogućnost nuspojave. Izljevanjem kapi na okolnu kožu povećava se mogućnost blefaritisa ili hiperpigmentacije kapaka. Laganim pritiskom medijalnog očnog kuta zatvara se nazolakrimalni kanalić i smanjuju mogućnosti za sistemske nuspojave. Identifikacijom komponenti na koju je pacijent osjetljiv može se pronaći odgovarajući lijek koji neće izazivati reakciju. U slučaju preosjetljivosti na konzervanse mogu se preporučiti jednodozni pripravci bez konzervansa. Provjera komorbiditeta, alergija i sistemskih bolesti svakako je potrebna prije izbora lijeka, uz redovitu edukaciju pacijenata o pravilnoj tehnici primjene kapi i mogućim nuspojavama (Inoue, 2014; Farkouh i sur., 2016).

3.3. Adherencija pri primjeni kapi za oko

3.3.1. Adherencija

U razvijenim zemljama adherencija kod kronične terapije procjenjuje se na prosječnih 50%. Loša adherencija utječe na lošiji ishod terapije, smanjenu kvalitetu života, ali i na ekonomske aspekte zdravstvenog sustava. Adherencija podrazumijeva dogovor, odnosno pacijentovo potpuno razumijevanje terapije i slaganje s uputama i preporukama pri samom uzimanju lijeka, ali i u ostalim aspektima ponašanja koji vode boljem ishodu terapije. Poboljšanje adherencije zahtjeva multidisciplinarni pristup i mora uključivati kako pacijenta tako i zdravstvene djelatnike uključene u dijagnozu, liječenje i izdavanje lijekova. Studije pokazuju da bi poboljšanje adherencije moglo imati veće učinke na zdravlje populacije nego što bi to donijelo pronalazak novih lijekova ili poboljšanje postojećih. Mnogo je faktora koji mogu utjecati na razinu adherencije, a pravilna procjena i mjerenje kao i uočavanje pravih razloga bitno je radi poduzimanja pravilnih mjera i aktivnosti (Sabatè, 2003).

Adherencija se može mjeriti na različite načine. Mjerenje koncentracije lijeka i njegovih metabolita u krvi ili urinu je često skupo, a indirektne metode mjerenja uključuju npr. brojanje preostalih tableta, provjeravanje ponovnog podizanja lijeka, mjerenje učinka lijeka, korištenje elektroničkih naprava koje detektiraju uzimanje doze (Medication Event Monitoring Systems - MEMS), vođenje dnevnika od strane pacijenta, ispunjavanje upitnika (Morisky-eva skala) i sl. Sve metode imaju određene prednosti ali i nedostatke. Pokazalo se npr. da ispunjavanje upitnika može biti pristrano ili da pacijenti često precjenjuju svoju adherenciju (Sabatè, 2003; Osterberg i Blaschke, 2005).

Razlozi lošoj adherenciji su često ispitivani, variraju ovisno o bolesti i simptomima i što je više mogućih uzroka vezano uz terapiju adherencija će biti slabija (Tablica 3).

Tablica 3. Čimbenici loše adherencije (prilagođeno prema Jin i sur., 2008).

Kategorija	Faktori
Čimbenici vezani uz pacijenta	Demografski faktori: dob, rasa, spol, obrazovanje, bračno stanje Psihosocijalni faktori: uvjerenja, motivacija, stav Odnos pacijenta i liječnika Zdravstvena pismenost Znanje Fizička ograničenja Pušenje i konzumacija alkohola Zaboravljivost Povijest dobre adherencije
Čimbenici vezani uz terapiju	Put primjene Kompleksnost terapije Trajanje terapije Nuspojave Potreba za mijenjanjem ponašanja Okus lijeka Čuvanje lijeka
Čimbenici vezani uz zdravstveni sustav	Dostupnost Dugo vrijeme čekanja Poteškoće s ponovnim dobivanjem lijeka Neugodni posjeti liječniku/bolnici
Socijalni i ekonomski čimbenici	Zaposlenost Cijena i prihodi Socijalna potpora
Čimbenici vezani uz bolest	Simptomi Ozbiljnost i težina bolesti

Obzirom da je prepreka mnogo, pristup i rješenja za poboljšanje adherencije moraju biti multifaktorijalni i prilagođeni pojedincu (Sabatè, 2003).

3.3.2. Određivanje razine adherencije pri primjeni kapi za oko

Primjena kapi za oko po razini adherencije ne odstupa za onom u drugim bolestima, posebice kad je riječ o doživotnoj terapiji glaukoma kao kroničnoj bolesti bez izraženih simptoma. Glaukom je drugi vodeći uzrok sljepoće u svijetu, nije izlječiv, ali se progresija može prevenirati i tako usporiti pogoršanje vida i gubitak kvalitete života (Robin i Grover, 2011). Snižavanje intrakularnog tlaka primjenom kapi za oko dokazano smanjuje rizik i progresiju glaukoma (Newman-Casey i sur., 2015).

Dugotrajna upotreba kapi za oko indicirana je i kod sindroma suhog oka, dok kratkotrajnija primjena uključuje uporabu nakon operacija, zatim kod akutnih bakterijski i virusnih upala oka, alergija i sl. Sve indikacije podrazumijevaju redovitu i pravilnu primjenu kapi u oko.

Da bi se utvrdili problemi adherencije pri primjeni kapi za oko rađeno je više studija koje su ispitivale uzroke, razinu adherencije i pravilnost tehnike primjene kapi u oko, uglavnom kod pacijenata s glaukomom.

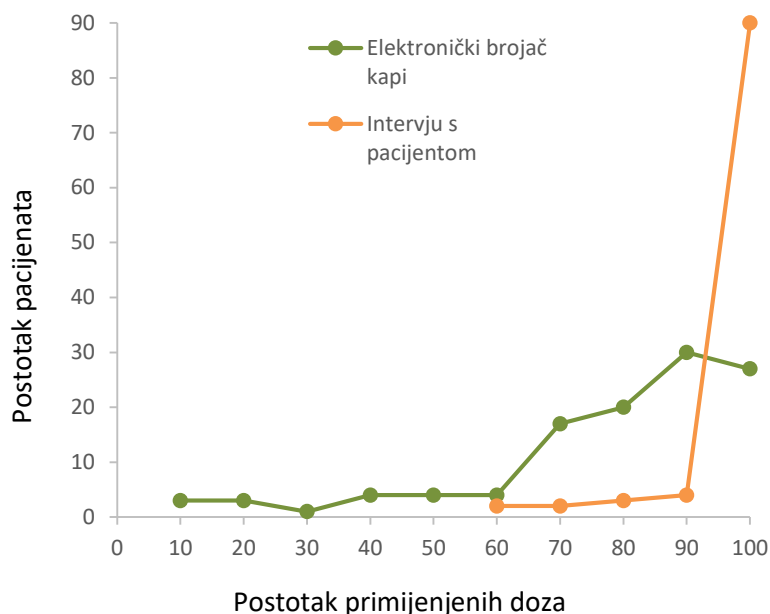
Mjerenje adherencije prema lijekovima za glaukom može se vršiti samoocjenjivanjem, liječnikovim ocjenjivanjem, direktnim promatranjem, upotrebom elektroničkih brojača i podacima iz ljekarni. „Zlatni standard“ u ovom slučaju ne postoji jer se intraokularna koncentracija lijeka ili metabolita ne može izmjeriti. Najčešće se koristi samoocjenjivanje, no ti rezultati su često precjenjeni u odnosu na elektroničko praćenje (Muir i Lee, 2011).

Jedan od jednostavnijih i najčešće korištenih načina utvrđivanja razine adherencije kod kroničnih bolesti, pa tako i kod glaukoma, je Morisky-eva skala koja se sastoji od 8 pitanja. Svaki odgovor „ne“ boduje se s 1, dok se svaki odgovor „da“ boduje s 0, s izuzetkom petog pitanja, kod kojeg se odgovor „da“ boduje s 1. U zadnjem pitanju odgovori se boduju sukcesivno 0, 0,25, 0,50, 0,75 i 1. Adherentni pacijenti su onim sa zbrojem bodova >6 (Tablica 4).

Tablica 4. Primjer Morisky-eve skale (engl. Morisky Medication Adhesion 8 items, MMAS-8) prilagođene za kapi za oko (Ribeiro i sur., 2016).

1. Zaboravljate li ponekad ukapati kapi u oko? (1) Da (2) Ne
2. Možete li se sjetiti jeste li propustili ukapati kapi u oko tijekom zadnja dva tjedna? (1) Da (2) Ne
3. Jeste li ikada propustili ukapati kapi u oko i to niste rekli svojem liječniku, a zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito primjenjivali? (1) Da (2) Ne
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijeti svoje kapi? (1) Da (2) Ne
5. Jeste li jučer ukapali kapi? (1) Da (2) Ne
6. Kada se osjećate bolje, kada smatrate da Vam je problem s okom pod kontrolom, prestanete li kapati kapi? (1) Da (2) Ne
7. Osjećate li da je ukapavanje kapi naporno, te stoga propustite ukapati kapi? (1) Da (2) Ne
8. Koliko često zaboravljate ukapati kapi?
(1) Nikada (2) S vremena na vrijeme (3) Ponekad (4) Često (5) Stalno

Direktno promatranje je praktično i uključuje neke elemente koje ostali načini mjerenja ne uključuju, kao što je opažanje je li kap pravilno primijenjena. Pomoću ljekarničkih podataka može se proučiti dosljednost u podizanju lijekova, te se uspoređivanjem s brojem doza mogu dobiti podaci o ispravnom i redovitom korištenju kapi. S obradom takvih podataka treba biti oprezan jer se ne može biti siguran kako pacijent u biti koristi kapi. Primjerice, pacijent može imati problem s ciljanjem samog oka te potroši veći broj kapi dok uspije precizno ukapati u oko te često dolazi po novo pakiranje kapi za oko. Nakon toga zbog frustriranosti neuspjehom ne podiže nova pakiranja što rezultira prekidom u terapiji. Elektronički uređaji mogu anulirati takve probleme i dati podatke o vremenu uzimanja lijeka i broju doza, no također mogu biti podložni greškama i pristranosti jer pacijent može biti adherentniji kada zna da ga se prati (Muir i Lee, 2011).



Slika 2. Samoprijavljena i objektivno utvrđena razina adherencije kod pacijenata na terapiji pilokarpinom u obliku kapi za oko (prilagođeno prema Kass i sur., 1986).

Kod pacijenata s glaukomom mjerenje intraokularnog tlaka može ukazati na razinu adherencije, no i tu postoje određeni problemi. Nalazom normalnog intraokularnog tlaka liječnik može pretpostaviti dobru adherenciju, no poznato je da se može raditi o „adherenciji bijele kute“, odnosno pacijent redovito primjenjuje kapi za oko u kratkom periodu prije posjete liječniku. Nadalje, pri nalazu povišenog intraokularnog tlaka, a prije odluke o promjeni terapije, liječnik bi trebao razmotriti suradljivost pacijenta te je komunikacija s pacijentom bitna u određivanju razine njegove adherencije i pravih uzroka neuspjeha terapije (Stewart, 2016).

3.3.3. Uzroci loše adherencije pri primjeni kapi za oko

Kao i kod ostalih kroničnih bolesti razlozi loše adherencije kod dugotrajne terapije kapima za oko su brojni i kompleksni. Općenito se mogu podijeliti na probleme vezane uz samu bolest, uz terapiju, uz pacijenta i uz propisivače (zdravstvene djelatnike).

Pacijentovo prihvaćanje glaukoma kao kronične bolesti koja može voditi sljepoći bitan je faktor koji može utjecati na to hoće li koristiti terapiju redovito. Pacijent se mora nositi s činjenicom da mora terapiju uzimati svaki dan, pa i više puta dnevno, a beskonačno ukapavanje kapi, uz moguće nuspojave ili sumnje u učinak i značaj terapije može biti zamorno. Uz prisutnost komorbiditeta koji „nadjaja“ glaukom, odnosno ima izraženije simptome, adherencija može biti smanjena (Stewart, 2016).

Nakon što pacijent prihvati terapiju, adherencija uključuje barem 4 koraka: pacijent mora podići lijek, pravilno ga ukapati u oko, koristiti lijek u određeno doba dana i to ponavljati svaki dan (Muir i Lee, 2011). Uza sve ostale faktore koji mogu utjecati na adherenciju primjena kapi za oko ima dodatni izazov, a to je ispravno kapanje kapi u oko. Dok oralna primjena ne bi trebala predstavljati problem ukoliko pacijent nema izraženi tremor, demenciju ili disfagiju, primjena kapi za oko zahtjeva koordinaciju oka i ruke, spretnost i dobar vid, a sve se to s dobi i progresijom glaukoma dodatno smanjuje (Robin i Grover, 2011).

Problemi vezani uz pacijenta mogu biti psihološke (negiranje bolesti), mentalne (demencija, zaboravljivost), fizičke (artritis) i situacijske naravi (prezaposlenost, manjak socijalne podrške). Pacijentova samoučinkovitost, odnosno samopouzdanje i osjećaj kontroliranja bolesti snažno utječu na razinu adherencije.

Komunikacija liječnika i pacijenta bitna je karika jer pomno objašnjenje prirode bolesti, važnosti terapije i pravilne tehnike primjene kapi za oko, kao i odgovaranje na pitanja ili pacijentove nedoumice, vodi ka uspostavi povjerenja, pozitivnijem i proaktivnijem razmišljanju o bolesti a time i boljoj adherenciji (Stewart, 2016).

Unutar Teorije zdravstvenog ponašanja (engl. Health Behaviour Theory) postoje različiti modeli koji mogu objasniti pacijentovo ponašanje i pomoću kojih se može predvidjeti i utjecati na prepreke adherenciji. Neki od tih modela su model zdravstvenih vjerovanja, teorija planiranog/opravljanog ponašanja i teorija samoučinkovitosti. Model zdravstvenih vjerovanja

ističe ponašanje vezano uz zdravlje kao posljedicu individualne percipirane osjetljivosti prema bolesti, percipiranoj ozbiljnosti bolesti, percipiranim benefitima terapije i percipiranim preprekama za akciju ili stimulima koji bi potaknuli ka određenom ponašanju. Primjerice, kod pacijenta s glaukomom njegova će spremnost da dva puta dnevno primjenjuje kapi za oko ovisiti o tome vjeruje li da mu glaukom može izazvati gubitak vida i da kapi mogu taj rizik umanjiti. Da bi realizirao želju da kapi primjenjuje dvaput na dan, on mora prevladati prepreke terapiji kao što su cijena terapije i zaboravljivost. Teorija planiranog ponašanja dodaje kulturnu komponentu i pretpostavlja da spremnost osobe da promijeni svoj odnos prema zdravlju ovisi i o njegovoj percepciji kao i onome što on smatra društvenom normom u svezi tog novog ponašanja. Primjerice, ako je pacijentova majka imala glaukom i bila je revna u posjetama oftalmologu i primjeni kapi za oko, vjerojatnije je da će pacijent biti adherentniji. Teorija opravdanog ponašanja nadodaje i pacijentovu sposobnost da željeno ponašanje i izvrši. Kao daljnja komponenta kojom se može predvidjeti odnos prema zdravlju dodaje se i termin samoučinkovitosti koji predstavlja pacijentovo uvjerenje koliko je vjerojatno da će moći izvršiti određeni zadatak i dobiti željeni ishod. U navedenom primjeru, čak i ako je pacijentova majka bila iznimno adherentna, a pacijent ne smatra da je sposoban i da fizički može dvaput dnevno primijeniti kapi, pacijent neće biti suradljiv (Newman-Casey i sur., 2013).

Kod glaukoma kao primjera kronične bolesti kod koje je potrebna doživotna primjena kapi za oko, ova se teorija može dobro primijeniti. Bolest je dugo vremena asimptomatska i pacijent nema poticaja primjenjivati lijek ili tolerirati potencijalne nuspojave, a bez nekog trenutno uočljivog učinka. Postojeći lijekovi sprječavaju gubitak vida, ali ne mogu popraviti vid. Stoga će pacijentova percepcija opasnosti da izgubi vid zbog glaukoma, a što može utjecati na njegovu kvalitetu života, kao i vjerovanje da lijekovi mogu to spriječiti, presudno utjecati na spremnost korištenja kapi za oko bez obzira na kompleksnost terapije, neugodu ili trošak. Zato se u mnogim studijama u kojima se pokušalo utjecati na adherenciju koristila edukacija koja se temeljila upravo na ovim postulatima (Newman-Casey i sur., 2013).

Prospektivnom presječnom studijom pokušalo se utvrditi razlikuje li se učestalost i broj faktora koji utječu na adherenciju između pacijenata koji se smatraju adherentnima i onih koji to nisu. Pregledom prijašnjih studija izdvojeno je 11 glavnih uzroka lošoj adherenciji: skeptičnost da

glaukom uzrokuje sljepoću, skeptičnost da su lijekovi za glaukom učinkoviti, niska razina znanja o glaukomu, loša samoučinkovitost, zaboravljivost, cijena, poteškoće s rasporedom uzimanja lijekova, nuspojave, poteškoće pri primjeni kapi za oko, nepovjerenje prema liječniku i razina stresa. Važno je razlikovati postoji li kod pacijenta samo jedna prepreka ili svaki pacijent ima svoj jedinstveni set prepreka. To saznanje će nadalje ukazati na koji način se određenoj grupi pacijenata može pristupiti s ciljem poboljšanja adherencije ili je potrebno odrediti individualnu strategiju za pacijenta sa svojim setom prepreka. Korišten je upitnik koji je sadržavao demografske podatke, uzroke loše adherencije, Morisky-evu skalu i zainteresiranost za korištenje pomagala za ukapavanje kapi. Uzroci su rangirani u grupi adherentnih i u grupi neadherentnih prema Morisky-evoj skali, a kojih je bilo 49%. Utvrđeno je da s većim brojem prepreka adherencija opada, odnosno sa svakom dodatnom preprekom šansa da će pacijent biti neadherentan raste za 10%. Pacijenti su rangirali važnost svake prepreke te su među pacijentima koji su prema skali bili neadherentni vodeći uzroci bili zaboravljivost, problemi pri primjeni kapi za oko i poteškoće s rasporedom uzimanja lijeka. 46% pacijenata je izjavilo da nema nikakvih problema s primjenom kapi za oko, a oni koji su izjavili suprotno naveli su sljedeće probleme: 24% navelo je da imaju problem s preciznošću; 18% poteškoće s kontroliranjem broja kapi; 10% navodi problem držanja bočice mirno pri pritisku; 10% ima problem s trzanjem ili treptanjem zbog čega kap ne uđe u oko; i 5% pacijenata je navelo da ima problem sa stiskanjem bočice. Ovdje valja napomenuti da autori navode da među ovih 46% ima i pacijenata koji nisu svjesni da kapi ne koriste pravilno. Zaključno, smatraju da kod neadherentnih pacijenata treba kreirati pristup za podizanje samoučinkovitosti koji će uključivati specifičnu edukaciju o prilagođavanju prevladavanja individualnih prepreka. To bi uključivalo edukaciju o pravilnoj primjeni kapi za oko, obzirom da je petina pacijenata rekla da bi bila voljna koristiti pomagalo za ukapavanje. U sklopu toga pacijente bi se moglo podučiti i kako koristiti pomagala i ostala sredstva koja bi im pomogla da se dozu sjete redovito uzimati. Podizanje razine samoučinkovitosti uključuje i prevladavanje psihičkih prepreka i pomaganje pacijentu u pronalasku prave motivacije za uzimanje lijeka (Newman-Casey i sur., 2015). Killeen i suradnici (2016) sastavili su vodič („eyeGuide“) koji uključuje edukaciju za pacijente s glaukomom i svjedočanstva pacijenata. Uvidjeli su da svaki pacijent ima svoju jedinstvenu priču

te da se predočenjem vodiča pacijentima kojima su identificirani isti problemi može utjecati na njihovu adherenciju. U svrhu izrade takvog vodiča intervjuirali su pacijente i izdvojili one probleme koje su oni isticali pri primjeni kapi za oko. Rangiranjem tih problema izdvojili su najbitnije: socijalna potpora (odnosno kako obitelj i prijatelji pomažu kod korištenja lijekova); odnos pacijenta i liječnika koji je preporučio kapi; primjena terapije u dnevnu rutinu; važnost objašnjenja bolesti i rasprave medicinskih uvjerenja; edukacija o pravilnoj primjeni kapi u oko. Ukazale su se i značajne razlike između mlađih i starijih pacijenata te je 90% starijih (≥ 75 godina) istaknulo probleme s primjenom kapi u usporedbi s 45% mlađih. Stariji pacijenti su se više oslanjali na potporu drugih, a među adherentnim i neadherentnim pacijentima uvidjeli su razlike u poimanju i shvaćanju bolesti i nepovjerenju prema liječniku (Killeen i sur., 2016).

Kod pacijenata s glaukomom problemi adherencije mogu se svrstati u dvije skupine: (i) mogućnost prevladavanja prepreka adherenciji i (ii) mogućnost prevladavanja svih zadataka da bi se kapi pravilno primijenile. Da bi se ocijenilo koliko liječnik može utjecati na svaku od tih stavaka od 2009. do 2012. godine provedena je kohortna studija u kojoj se snimalo razgovore oftalmologa i pacijenata s ciljem utvrđivanja utječe li bolja komunikacija liječnik-pacijent na bolju adherenciju. Prijašnje studije utvrdile su korisnost takve intervencije kako kod pacijenata s glaukomom tako i kod ostalih kroničnih bolesti kao što je primjerice HIV. Autori su ocjenjivali koliko sami pacijenti postavljaju pitanja u vezi svoje terapije, nuspojavama, svrsi, tehnikama ukapavanja, strategijama adherencije i sl. i koliko liječnici educiraju pacijente o fizikalnim aspektima glaukoma, emocionalnim promjenama vezanima uz bolest, dijagnozi, obiteljskoj anamnezi, ciljevima terapije, kako riješiti probleme povezane s glaukomom, intraokularnom tlaku, vjerojatnosti doživotne terapije, planu upravljanja glaukomom i prognozi. Ispitano je pitali li liječnik pacijenta o njegovom pogledu na bolest i/ili terapiju, o samouvjerenosti kod primjene kapi za oko, provjerava li ima li pacijent pitanja i traži li demonstraciju kako pacijent primjenjuje kapi. Utvrđeno je da su u manje od 10% slučajeva liječnici bili zainteresirani za pacijentovo viđenje bolesti i terapije ili su tražili demonstraciju primjene kapi, a u 24% slučajeva pitali su o pacijentovoj samouvjerenosti kod primjene kapi. Što su liječnici bili zainteresiraniji u raspravi tema vezanima uz bolest, pacijenti su u upitniku naveli manje problema. Što su pacijenti sami imali više pitanja, to su oni u upitniku iskazali manje samouvjerenosti u prevladavanju prepreka

adherenciji. Iznenadjujuće, autori su ustanovili da razina komunikacije nije utjecala na samo poboljšanje adherencije, no može pomoći pacijentima u samouvjerenosti u svladavanju onih prepreka koje su naveli kao smetnju adherenciji. Autori ističu da studijom nije utvrđeno koliko se pacijentima objasnila pravilna tehnika primjene kapi za oko prije početka studije, te se ne može utvrditi može li edukacija o tehnici tijekom studije utjecati na poboljšanje. Pacijenti sami navode kako smatraju da nemaju problema prilikom primjene kapi, no direktnim promatranjem u ovoj i prijašnjim studijama dokazano je da obično precjenjuju svoju tehniku (Carpenter i sur., 2016).

3.3.4. Problemi adherencije vezani uz tehniku primjene kapi za oko

Loša adherencija podrazumijeva propuštanje doza, no pacijent može biti adherentan, tj. lijek uzima redovito, ali zbog loše tehnike ukapavanja (čega možda nije svjestan) dozu zapravo neće primiti (Tatham i sur., 2012).

Loša tehnika može rezultirati neuspjehom terapije, rasipanjem lijeka, predoziranjem i sistemskom absorpcijom, nuspojavama i predispozicijama za infekciju zbog kontaminacije nastavka za iskapavanje, abrazijama rožnice i ulceracijama. Zdravstveni djelatnici često ne objasne pacijentu tehniku pravilne primjene kapi za oko zbog manjka vremena, gužvi ili nesvjesnosti da pacijent ne zna pravilno primijeniti kapi. U presječnoj studiji promatrala se tehnika primjene kapi kod 71 pacijenta koji već više od 6 mjeseci koriste kapi za oko. Prije studije 31% pacijenata dobilo je instrukcije kako pravilno primijeniti kapi, a samo je 28% pacijenata pravilno primijenilo kapi. Rezultati studije navedeni su u tablici 5.

Tablica 5. Sažetak procjenjivanih parametara (prilagođeno prema Gomes i sur., 2017).

Parametar	Rezultat
Prosječno vrijeme potrebno da se ukapa prva kap (do 1/100 sec) ± standardna devijacija	22 ± 14,5
Prosječan broj istisnutih kapi ± standardna devijacija	1,4 ± 0,8
Prosječan broj kapi ukapanih precizno u konjunktivalnu vrećicu pri prvom pokušaju	0,7 ± 0,8
Pacijenti kojima je kap pogodila vjeđu/obraz, n(%)	35(49)
Pacijenti koji su vrhom kapaljke dodirnuli oko, n(%)	44(62)
Pacijenti koji nisu zatvorili oči >1min ili suzni kanalić, n(%)	61(86)
Pacijenti koji nisu oprali ruke prije ukapavanja, n(%)	63(89)
Pacijenti koji nisu protresli bočicu s oftalmičkom suspenzijom (n=4), n(%)	3(75)

U studijama kojima se procjenjivalo primjenjuju li pacijenti precizno kap za oko u konjunktivalnu vrećicu i dotiču li vrhom nastavka za iskapavanje površinu ili područje u blizini mjesta primjene te broj istisnutih kapi, samo 20-50% pacijenata je zadovoljavalo sva tri kriterija. Pri tome je postotak pacijenata koji su izjavili da nemaju poteškoća s primjenom ili smatraju da kapi za oko primjenjuju pravilno bio znatno veći – oko 90%. Stone i suradnici (2009) također navode da je 61,9% pacijenata navelo da redovito pere ruke prije primjene kapi za oko, no u studiji je utvrđeno da to čini samo 1,7%. Najčešća greška pacijenata bila je kontakt nastavka za iskapavanje s okom, kapkom ili trepavicama, a što može rezultirati kontaminacijom lijeka čak i uz prisutnost konzervansa u kapima za oko. To dalje može voditi iritacijama, upalama ili prekidu terapije. Broj ukapanih kapi varirao je u rasponu od 1 do 4, a bilo je i onih koji su istisnuli mlaz tekućine (Tablica 6). Predoziranje može uzrokovati oftalmičke ili sistemske nuspojave i prebrzu potrošnju propisanih bočica lijeka.

Tablica 6. Broj ukapanih kapi (prilagođeno prema Stone i sur., 2009)

	15 ml bočica od polietilena niske gustoće (n=64)	2,5ml polipropilenska bočica (n=116)
Broj ukapanih kapi	45	90
Broj kapi		
Srednja vrijednost (SD)	1,8(1,2)	1,8(1,4)
0	1	2
1	25	55
2	11	14
3	3	6
≥4	5	13
Mlaz tekućine	19	26

Nadalje, 10-20% pacijenata uopće ne primi dozu lijeka jer ga kapa mimo oka. Studije navode da je čak do 80% pacijenata izjavilo da pri propisivanju kapi za oko nisu dobili nikakvu edukaciju o pravilnoj tehnici primjene kapi za oko. Edukacija pacijenata pokazala se uspješnom, te se usporedbom tehnike prije i poslije instrukcija utvrdilo da pacijenti rade manje grešaka. Tako je npr. postotak pacijenata koji su nastavkom za iskapavanje dotaknuli okolinu oka pao sa 64,4 na 28,9 (Lazcano-Gomez i sur., 2015; Tatham i sur., 2013; Stone i sur., 2009).

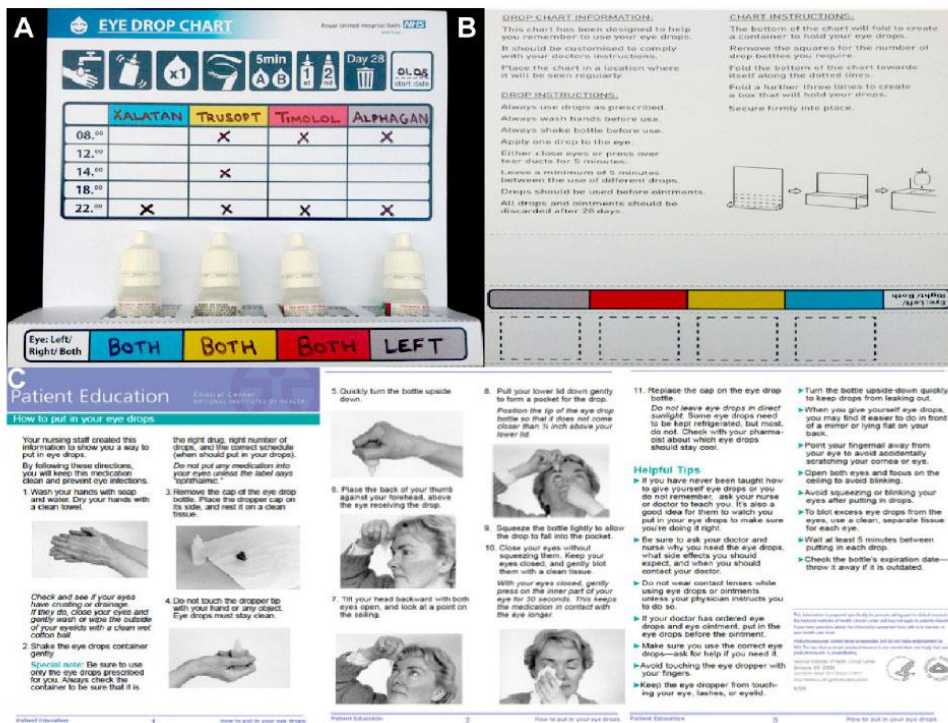
Uzroke loše adherencije pomoću upitnika, testova sposobnosti i testovima na bočicama za kapi za oko ispitivali su Winfield i suradnici još 1990. Gotovo svi pacijenti koji su bili na kroničnoj ili akutnoj terapiji lijekovima u obliku kapi za oko bili su zadovoljni svojim znanjem o prirodi bolesti. Trećina pacijenata nije koristila kapi redovito, a 21% je uvijek trebalo pomoć pri ukapavanju. Ukupno je 57% pacijenata izjavilo da ima poteškoća s primjenom kapi za oko. Problemi koji su opaženi kod pacijenata navedeni su u tablici 7.

Tablica 7. Problemi s kojima se susreću pacijenti prilikom samoprimjene kapi za oko (prilagođeno prema Winfield i sur., 1990).

Problem	% pacijenata
Usmjeravanje bočice (promaši često)	36
Usmjeravanje bočice (promaši ponekad)	13
Ruke se tresu	8
Stiskanje bočice	20
Treptanje	12
Vrh kapaljke je slabo vidljiv	13
Bockanje oka vrškom kapaljke	9
Čitanje naljepnica i identifikacija bočice	14

Nadalje, pacijente su tražili da iskapaju jednu kap iz bočice koja je sadržavala kapi hipromeloze na platno sa iscrtanom metom a zatim i u oko. Istu stvar su ponovili s *Easidrop* pomagalom za kapanje. Samo je 20% pacijenta precizno ukapalo kap bez pomoći dok je sa pomagalom to moglo 87% pacijenata, odnosno 13% pacijenata nije uopće moglo istisnuti kap iz bočice. Samo je 30% pacijenata ukapalo kap unutar 1,5 cm od centra mete. Dinamometrom su ustanovili veliko odstupanje u sili kojom pacijenti mogu stisnuti bočicu, kao i razlike u silama potrebnima da se kap istisne iz različitih bočica. Iz svoje studije autori su identificirali fizičke barijere vezane uz samoprimjenu kapi za oko te su nastavili s ispitivanjem prototipa pomagala koji bi pacijentima omogućio lakše i preciznije ukapavanje kapi za oko (Winfield i sur., 1990).

McVeigh i Vakros (2015) opisali su pozitivne učinke svojevrsnog letka („Eye drop chart“) (Slika 3) kojeg su razvili a koji je pacijentima služio kao podsjetnik kada uzeti dozu i na koji način pravilno primijeniti kapi za oko. Studijom na pacijentima koji su se služili njime dobili su značajno poboljšanje u 9 od 11 promatranih kategorija. Broj pacijenata koji su naveli da uvijek peru ruke porastao je sa 64% na 92%, onih koji uvijek protresu bočicu s 44% na 84%, točno zatvaranje suznog kanala s 44% na 72% i bacanje bočice nakon 28 dana sa 68% na 92% (McVeigh i Vakros, 2015).



Slika 3. „Eye drop chart“ korišten u studiji. Sastoji se od prednjeg dijela u koji se umetnu kapi sa rasporedom kada ih koristiti i slikovnim prikazom kako ih koristiti (A). Na stražnjoj strani su detaljne upute o „Eye drop chart“-u i kako se njime koristiti kao i upute o primjeni kapi (B). Priložen je i detaljan edukacijski letak o pravilnoj tehnici primjene kapi za oko (C) (McVeigh i Vakros, 2015).

Važnost instrukcija o pravilnoj tehnici primjene kapi za oko pokazala je studija u kojoj se snimanjem procjenjivalo susrete i komunikaciju liječnika i pacijenta, uz dodatak elektroničkog uređaja za praćenje doza - MEMS-a (engl. Medication Event Monitoring Systems). Dok su liječnici u dvije trećine od ukupnog broja posjeta educirali pacijenta o bolesti (glaukomu), samo u 14% slučajeva liječnici su educirali pacijenta o pravilnoj tehnici primjene, a o važnosti adherencije u 18,3% slučajeva. 60-dnevnim praćenjem pacijenata pokazano je da edukacija pacijenata o glaukomu, o nuspojavama, adherenciji i smislu terapije nije utjecala na to hoće li pacijent uzeti propisanu dozu u zadano vrijeme. Edukacija o tome kako pravilno primijeniti kapi za oko bila je jedina varijabla koja je utjecala na adherenciju i pacijentovu primjenu kapi za oko

u točno vrijeme i u točnom broju dnevnih doza. Ta je edukacija uključivala objašnjenja kao što su zabacivanje glave unazad, primjena ogledala ukoliko je potrebna, savjete kako kap ukapati precizno u oko, i o vremenu koje mora proći između primjene dva različita lijeka u obliku kapi za oko. Liječnici bi trebali odvojiti vrijeme za pravilnu edukaciju pacijenata o tehnici primjene kapi za oko što može voditi boljoj adherenciji, samoučinkovitosti i samouvjerenosti kod terapije za glaukom (Sleath i sur., 2015).

Konkretni vrijednosti intraokularnog tlaka i količine potrošenih bočica također ukazuju na važnost pravilne primjene kapi za oko. U prospektivnoj intervencijskoj studiji pacijentima koji su prije toga naveli da su suradljivi s terapijom dane su upute kako pravilno primjenjivati kapi za oko. Nakon 4 tjedna 53% pacijenata navelo je da imaju određene probleme pri primjeni kapi, a od toga 26% je imalo više od jednog značajnog problema. Najčešći problem bila je preciznost odnosno točno ciljanje kapi u oko, a ostali navedeni problemi su slični onima već navedenima u ovdje obrađenim studijama: (i) poteškoće sa stiskanjem bočice; (ii) kontakt oka i nastavka za iskapavanje; (iii) previše istisnutih kapi; (iv) problemi sa zatvaranjem bočice; (v) nezgodno višekratno ukapavanje i (vi) zaboravljanje doze. Sljedeća 4 tjedna pacijentima su kapi ukapavali asistenti. Vrijednost intraokularnog tlaka je kod asistirane primjene bila u prosjeku 10-13% niža, a cijena terapije 16% niža u odnosu na potrošenu količinu lijeka. Asistirana primjena kapi za oko dolazi još više do izražaja ovisno o dobi pacijenata, oštini vida, komorbiditetima, kognitivnim sposobnostima i mogućim prevladavajućim socijalno-kulturalnim običajima (Virani i sur., 2015). Primjerice, pacijenti s reumatoidnim artritismom koji često moraju dugotrajno koristiti kapi za oko zbog sindroma suhog oka 4,5 puta češće će izraziti probleme s primjenom kapi za oko. Taj zadatak takvim je pacijentima izazov zbog potrebne snage i spretnosti. Promatrajući pacijente prilikom primjene kapi za oko primjećuje se da se postizanjem limita snage potrebne za pritisak na bočicu i istiskivanje kapi ruka počinje tresti, te je time i teže precizno ukapati kap. Taj problem je češći kod žena, a one i dva do četiri puta više obolijevaju od reumatoidnog artritisa (Adamson i Kendall, 2016).

Učinak pravilne tehnike primjene kapi u oko pokazali su Liu i suradnici (2013) u svojoj studiji provedenoj na pacijentima koji se oporavljaju od operacije katarakte. Pacijenti koje su liječnici propisno educirali o pravilnoj primjeni kapi za oko, što je trajalo između 90 i 120 sekundi, imali

su značajno bolju tehniku (84% u grupi sa edukacijom o pravilnoj tehnici primjene pravilno je primjenilo kapi za oko u usporedbi s 8% u grupi sa standardnim uputama nakon operacije) i značajno manje boli i iritacija u operiranom oku. Podaci dobiveni objektivnim promatranjem u ovoj studiji značajno se razlikuju od izjava samih pacijenata. Naime, u svim grupama je približno 90% pacijenata izjavilo da nema problema s primjenom kapi za oko. Pacijentova se percepcija ne slaže s ispitivačevom jer pacijenti žele ugoditi ispitivaču ili im je neugodno priznati da imaju poteškoća pri primjeni lijeka. Također, često zapravo nisu svjesni da im tehnika primjene nije pravilna (Liu i sur., 2013).

4. RASPRAVA

Zbog specifične građe mnogi su dijelovi oka nedostupni ciljanom liječenju. Sistemski lijekovi teško dopiru do dijelova oka te se lijekovi najčešće koriste topikalno kao kapi za oko u obliku vodenih otopina ili suspenzija. Takva je primjena prihvatljiva pacijentima zbog neinvazivnosti i naizgled jednostavne primjene. Zbog uspješnih mehanizama kojima se oko brani od stranih tvari, a time i lijekova, bioraspoloživost djelatne tvari manja je od 5%. Stoga je, osim različitih tehnoloških zahtjeva koje kapi za oko moraju zadovoljiti, bitna i tehnika primjene kapi za oko, a s ciljem osiguravanja produljenog dodira lijeka s površinom oka te time postizanja odgovarajuće bioraspoloživosti lijeka u prednjem segmentu oka i smanjivanja sistemskih nuspojava.

Općenito, razina adherencije kod primjene kapi za oko ne odstupa od one izmjerene kod ostalih kroničnih bolesti kao što su hipertenzija, dijabetes, astma i sl. Uzroci su brojni i kompleksni, a mogu biti vezani uz samu bolest, terapiju, pacijenta i/ili propisivača. Prihvaćanje bolesti i njenog kroniciteta, mogućih posljedica bolesti, svrhe terapije i svjesnost o posljedicama nepridržavanja terapije bitne su karike koje će utjecati na pacijentovu samoučinkovitost i spremnost prevladavanja prepreka pri primjeni lijeka. Ukoliko je bolest asimptomatska ili pacijent ne uočava trenutne učinke lijeka, odnosno opaža samo njegove nuspojave, veća je mogućnost da će biti neadherentan. Komunikacija propisivača i/ili izdatelja lijeka i pacijenta, edukacija o bolesti i ishodu terapije, prevladavanju nuspojava i pravilnoj tehnici i načinu primjene lijeka vodi ka proaktivnijem i samopouzdanijem pacijentu.

Nakon što pacijent prevlada takve prepreke adherenciji, on mora izvršiti i zadatke vezane uz samu primjenu terapije. Odnosno, nakon podizanja lijek se mora koristiti redovito u propisanim dozama, svaki dan i više puta ukoliko je potrebno. Za razliku od oralne primjene lijekova, primjena kapi za oko zahtjeva određenu spretnost, koordinaciju oka i ruke, određenu snagu i dobar vid. Jedan od vodećih uzroka loše adherencije kod primjene kapi za oko upravo je loša tehnika kojom pacijenti primjenjuju kapi za oko. Pacijenti često ističu probleme pri primjeni kao što su ciljanje oka, odmjeravanje samo jedne kapi, problemi s držanjem ili stiskanjem bočice ili strah od ozljede odnosno kontakta nastavka za iskapavanje i oka ili okolnog područja oka. Sve ovo može voditi neuspjehu terapije, pojavnosti lokalnih ili sistemskih nuspojava, povećanoj potrošnji lijeka, ozljedama oka ili kontaminaciji kapi i širenju infekcija. Problem je još veći kad se

uzme u obzir da pacijenti često nisu svjesni svoje loše tehnike. Odnosno, pacijent je suradljiv, ali zbog svoje loše tehnike ne prima propisanu dozu lijeka. Zato se podaci koji se dobiju intervjuiranjem pacijenata često razlikuju od onih koji se dobiju objektivnim promatranjem i pacijentovom demonstracijom ukapavanja kapi. Studije su pokazale da samo 20 do 50% pacijenata ima zadovoljavajuću tehniku primjene kapi za oko, odnosno da zadovoljavaju tri glavna kriterija, a to su precizno ukapavanje u konjunktivalnu vrećicu, istiskivanje samo jedne kapi i izbjegavanje kontakta bočice i oka. Pri tome je oko 90% pacijenata izjavilo kako smatra da nema problema s primjenom kapi za oko. S dobi pacijenta, prisutnim komorbiditetima ili progresijom glaukoma pri čemu slabi oštrina vida, pada i vjerojatnost da će kapi za oko moći pravilno primijeniti. Stariji pacijenti i primjerice oni s reumatoidnim artritismom imaju dodatni problem u postizanju sile potrebne za istiskivanje kapi. Na tržištu su kapi prisutne u više različitih vrsta (polietilenske ili polipropilenske) i veličina bočica (2,5-15 ml) te snaga potrebna za istiskivanje kapi kao i veličina kapi mogu varirati. Uza sve navedeno problem je i što izuzetno mali broj pacijenata navodi da je dobio bilo kakvu edukaciju o tehnici primjene kapi za oko. Naime, manje od 20% pacijenata dobije edukaciju o pravilnoj tehnici primjene kapi za oko. Pri pokušajima utjecaja na adherenciju edukacijom pacijenata pokazalo se da se najviše može postići upravo demonstracijom i objašnjenjem kako pravilno primijeniti kapi za oko.

Nadalje, kapi za oko mogu ispoljiti lokalne i sistemske nuspojave. Lokalne su češće i to uglavnom u vidu lokalnih iritacija, alergijskih reakcija, bolova, neugode u oku ili hiperemije. Ove pojave mogu biti kratkotrajne, ali mogu i potrajati, te često pacijentu izazivaju neugodu i nevoljkost za nastavak terapije. Pravilna primjena kapi, pri čemu jedna kap precizno ukapana u konjunktivalnu vrećicu s minimalnim izlivanjem na okolnu kožu ili kapke smanjuje mogućnost njihove iritacije, kontaktnog dermatitisa, hiperpigmentacija i sl., dok zatvaranje suznog kanalića umanjuje mogućnost sustavnih nuspojava. Uzrok nuspojave može biti djelatna ili pomoćna tvar (najčešće konzervansi) u kapima za oko. Primjerice, vrlo je često uzročnik lokalnih iritacija konzervans benzalkonijev klorid. Nakon identificiranja pravog uzročnika nuspojave može se pokušati zamjeniti lijek ili, ako je problem u konzervansu, monodozni pripravci bez konzervansa umanjuju mogućnost pojave nuspojave. Takvi pripravci također umanjuju mogućnost sekundarne kontaminacije kapi za oko.

Kao što su i uzroci loše adherencije kompleksni, način pristupa rješavanju problema adherencije mora biti sveobuhvatan i prilagođen pojedincu. Stavovi pacijenta, njegova zdravstvena odgovornost, obrazovanje i znanje i stavovi o liječenju bitan su faktor koji će utjecati na njegovu suradljivost. No, na liječniku i ostalim zdravstvenim djelatnicima, posebice i farmaceutima je da procjene i predvide moguću neadherenciju. Poticanje vjerovanja u korisnost terapije, objašnjavanje prirode bolesti kao i smisla terapije i njene redovite primjene uvelike će utjecati na pacijentove stavove. Pacijenta se ne smije optuživati, ali pri razmatranju uzroka neuspjeha terapije i promjene lijeka svakako se mora imati na umu mogućnost loše adherencije.

Jednostavna, laka i jeftina metoda kojom se može pokušati utjecati na pacijentovu svjesnu ili nesvjesnu lošu adherenciju je edukacija o pravilnoj tehnici primjene kapi za oko. Zbog gužvi i nedostatka vremena često se ovakav vid edukacije previdi, no u biti zahtjeva minimalno vremena te bi se u ambulantama i ljekarnama svakako trebalo češće provoditi.

5. ZAKLJUČAK

Uz nove lijekove i suvremene farmaceutske oblike lijekova, značajan je čimbenik poboljšanja ishoda liječenja unaprijeđenje adherencije pacijenta. Razlozi loše adherencije pacijenata pri kroničnoj terapiji su brojni i kompleksni, mogu biti vezani uz pacijenta, propisivača, bolest i terapiju, a u slučaju primjene lijekova u obliku kapi za oko postoji dodatni čimbenik vezan uz pravilnu tehniku primjene kapi za oko. Najčešći problemi koji se opažaju su nepreciznost pri primjeni, dodirivanje oka i kontaminacija nastavka za iskapavanje i nemogućnost iskapavanja samo jedne kapi. Nadalje, pacijenti često nisu svjesni svoje nepravilne tehnike primjene kapi za oko te se samo ispitivanjem pacijenta ne može dobiti pravi uvid u razinu njegove adherencije. U slučajevima kada rezultati terapije nisu zadovoljavajući, ili se pacijent žali na nuspojave, svakako bi trebalo ispitati tehniku primjene kapi za oko. Upute o pravilnoj primjeni kapi za oko trebale bi biti sastavni dio razgovora pri propisivanju i izdavanju lijeka uz eventualno traženje demonstracije primjene od strane pacijenta.

6. LITERATURA

Adamson, L., Kendall, G., 2016. Difficulty in eye drop administration for people with rheumatoid arthritis. *Br J Occup Ther* 79, 550-556.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Datum pristupa 10.02.2018.

Ali, Y., Lehmussaari, K., 2006. Industrial perspective in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev* 58, 1258-1268.

Almeida, H., Amaral, M.H., Lobao, P., Lobo, J.M., 2014. In situ gelling systems: a strategy to improve the bioavailability of ophthalmic pharmaceutical formulations. *Drug Discov Today* 19, 400-412.

Baeyens, V., Gurny, R., 1997. Chemical and physical parameters of tears relevant for the design of ocular drug delivery formulations. *Pharm Acta Helv* 72, 191-202.

Bhat, Y.J., Zeerak S., Hassan, I., 2015. Allergic Contact Dermatitis to Eye Drops. *Indian J Dermatol* 60, 55-57.

Baudouin, C., Labbe, A., Liang, H., Pauly, A., Brignole-Baudouin, F., 2010. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 29, 312-334.

Braun, R.J., King-Smith, P.E., Begley, C.G., Li, L., Gewecke, N.R., 2015. Dynamics and function of the tear film in relation to the blink cycle. *Prog Retin Eye Res* 45, 132-164.

Carpenter, D.M., Blalock, S.J., Sayner, R., Muir, K.W., Robin, A.L., Hartnett, M.E., Giangiaco, A.L., Tudor, G.E., Sleath, B.L., 2016. Communication Predicts Medication Self-efficacy in Glaucoma Patients. *Optom Vis Sci* 93, 731-737.

Charoo, N., Chiew, M., Tay, A., Lian, L., 2014. Temperature-mediated absorption of phenylmercuric nitrate on polyethylene and polypropylene containers in chloramphenicol eye drops. *Cutan Ocul Toxicol* 33, 242-246.

Farkouh, A., Frigo, P., Czejka, M., 2016. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. *Clin Ophthalmol* 10, 2433-2441.

Francetić, I. i sur., 2010. Farmakoterapijski priručnik - 6. izdanje. Medicinska naklada, 668-670.

Galović, L., 2017. Oftalmičke nuspojave lijekova (Specijalistički rad). Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb.

Ghelardi, E., Celandroni, F., Gueye, S.A., Salvetti, S., Campa, M., Senesi, S., 2013. Antimicrobial activity of a new preservative for multiuse ophthalmic solutions. *J Ocul Pharmacol Ther* 29, 586-590.

Gomes, B.F., Paredes, A.F., Madeira, N., Moraes, H.V., Santhiago, M.R., 2017. Assessment of eye drop instillation technique in glaucoma patients. *Arq Bras Oftalmol* 80, 238-241.

Hong, J., Bielory, L., 2009. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9, 447-453.

Hotujac Grgurević, M., Juretić, M., Hafner, A., Lovrić, J., Pepić, I. 2017. Tear fluid-eye drops compatibility assessment using surface tension. *Drug Dev Ind Pharm* 43, 275-282.

Inoue, K., 2014. Managing adverse effects of glaucoma medications. *Clin Ophthalmol* 8, 903-913.

Jin, J., Sklar, G.E., Oh, V.M.S., Li, S.C., 2008. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 4, 269-286.

Kass, M.A., Meltzer, D.W., Gordon, M., Cooper, D., Goldberg, J., 1986. Compliance With Topical Pilocarpine Treatment. *Am J of Ophtalmol* 111, 515-523.

Kaur, I.P., Lal, S., Rana, C., Kakkar, S., Singh, H., 2009. Ocular preservatives: associated risks and newer options. *Cutan Ocul Toxicol* 28, 93-103.

Killeen, O.J., MacKenzie, C., Heisler, M., Resnicow, K., Lee, P.P., Newman-Casey, P.A., 2016. User-centered Design of the eyeGuide: A Tailored Glaucoma Behavior Change Program. *J Glaucoma* 25, 815-821.

Lambert, R.J., Hanlon, G.W., Denyer, S.P., 2004. The synergistic effect of EDTA/antimicrobial combinations on *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Microbiol* 96, 244-253.

Lang, J.C., 1995. Ocular Drug-Delivery Conventional Ocular Formulations. *Adv Drug Deliver Rev* 16, 39-43.

Lazcano-Gomez, G., Castillejos, A., Kahook, M., Jimenez-Roman, J., Gonzalez-Salinas, R., 2015. Videographic assessment of glaucoma drop instillation. *J Curr Glaucoma Pract* 9, 47-50.

Lin, S.C., Huang, C.F., Shen, L.J., Wang, H.J., Lin, C.Y., Wu, F.L., 2014. Formulation and stability of an extemporaneous 0.02% chlorhexidine digluconate ophthalmic solution. *J Formos Med Assoc* 114, 1162-1169.

Liu, Y., Murdoch, A., Bassett, K., Dharamsi, S., 2013. Proficiency of eye drop instillation in postoperative cataract patients in Ghana. *Clin Ophthalmol* 7, 2099-2105.

Livingstone, I., Stefanowicz, F., Moggach, S., Connolly, J., Ramamurthi, S., Mantry, S., Ramaesh, K., 2013. New insight into non-healing corneal ulcers: iatrogenic crystals. *Eye (Lond)* 27, 755-762.

Ludwig A, Reimann H, Eye. In: Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P, eds. *Practical pharmaceuticals*. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: KNMP and Springer International; 2015, 163-188.

McVeigh, K., Vakros G., 2015. The eye drop chart: a pilot study for improving administration of and compliance with topical treatments in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 9, 813-819.

Muir, K.W., Lee, P.P., 2011. Glaucoma Medication Adherence: Room for Improvement in Both Performance and Measurement. *Arch Ophthalmol* 129, 243-245.

- Newman-Casey, P.A., Robin, A.L., Blachley, T., Farris, K., Heisler, M., Resnicow, K., Lee, P.P., 2015. Most Common Barriers to Glaucoma Medication Adherence: A Cross-Sectional Survey. *Ophthalmol* 122, 1308-1316.
- Newman-Casey, P.A., Weizer, J.S., Heisler, M., Lee, P.P., Stein, J.D., 2013. Systematic Review of Educational Interventions to Improve Glaucoma Medication Adherence. *Semin Ophthalmol* 28, 191-201.
- Osterberg, L., Blaschke, T. 2005. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 353, 487-497.
- Patel, A., Cholkar, K., Agrahari, V., Mitra, A.K., 2013. Ocular drug delivery systems: An overview. *World J Pharmacol* 2, 47-64.
- Pepić, I., Hafner, A., Lovrić, J., Filipović-Grčić, J. 2012. Stražnji dio oka – bolesti, barijere, terapijski sustavi. *Farm glas* 68, 255-277.
- Pepić, I. 2004. Problemi lokalne primjene pripravaka za oči. *Farm glas* 60, 311-329.
- Pisella, P.J., Pouliquen, P., Baudouin, C., 2002. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 86, 418-423.
- Rahman, M.Q., Tejwani, D., Wilson, J.A., Butcher, I., Ramaesh, K., 2006. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol* 90, 139-141.
- Ribeiro, M.V.M.R., Ribeiro, L.E.F., Ribeiro, Ê. A.N., Ferreira, C.V., Barbosa F.T., 2016. Adherence assessment of eye drops in patients with glaucoma using 8 item Morisky Score: a cross sectional study. *Rev Bras Oftalmol* 75, 432-437.
- Robin, A., Grover D.S., 2011. Compliance and adherence in glaucoma management. *Indian J Ophthalmol* 59, S93-96.
- Rupenthal, I.D., Green, C.R., Alany, R.G., 2011. Comparison of ion-activated in situ gelling systems for ocular drug delivery. Part 1: physicochemical characterisation and in vitro release. *Int J Pharm* 411, 69-77.

Sabatè, E. 2003. Adeherence to long-term therapies. WHO, 3-9.

Sigurdsson, H.H., Kirch, J., Lehr, C.M., 2013. Mucus as a barrier to lipophilic drugs. *Int J Pharm* 453, 56-64.

Sleath, B., Blalock, S.J., Carpenter, D.M., Sayner, R., Muir, K.W., Slota, C., Lawrence, S.D., Giangiacomo, A.L., Hartnett, M.E., Tudor, G., Goldsmith, J.A., Robin, A.L., 2015. Ophthalmologist-patient communication, self-efficacy, and glaucoma medication adherence. *Ophthalmol* 122, 748-754.

Stewart, W.C., 2016. Approaches to Anti-Glaucoma Medication Nonadherence. *Topics in Glaucoma* 9.

Stone, J.L., Robin, A.L., Novack, G.D., Covert, D.W., Cagle, G.D., 2009. An Objective Evaluation of Eyedrop Instillation in Patients With Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 127, 732-736.

Tatham, A.J., Sarodia, U., Gatrad, F., Awan, A., 2013. Eye drop instillation technique in patients with glaucoma. *Eye* 27, 1293-1298.

Vaajanen A., Vapaatalo H., 2017. A Single Drop in the Eye – Effects on the Whole Body? *The Open Ophthalmol J* 11, 305-314.

Velpandian, T., Kotnala, A., Halder, N., Ravi, A.K., Archunan, V., Sihota, R., 2015. Stability of Latanoprost in Generic Formulations Using Controlled Degradation and Patient Usage Simulation Studies. *Curr Eye Res* 40, 561-571.

Virani, S., Rewri, P., Dhar, M., 2015. Difficulties with self instillation of eye drops and its impact on intraocular pressure in glaucoma patients. *J Clin Ophthalmol Res* 3, 87-90.

Winfield, A.J., Jessiman, D., Williams, A., Esakowitz, L., 1990. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. *Br J Ophthalmol* 74, 477-480.

Yanez-Soto, B., Mannis, M.J., Schwab, I.R., Li, J.Y., Leonard, B.C., Abbott, N.L., Murphy, C.J., 2014. Interfacial phenomena and the ocular surface. *Ocul Surf* 12, 178-201.