



STUDI PUSTAKA

PERAN RHO KINASE INHIBITOR DALAM PENATALAKSANAAN GLAUKOMA: STUDI PUSTAKA KOMPREHENSIF MEKANISME, EFIKASI DAN EFEK SAMPING

Wilson Christianto Khudrati¹, Evelyn Komaratih², Titiek Ernawati^{1*}, Maria
Jessica Rachman³

¹Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Widya Mandala
Surabaya, Surabaya, Jawa Timur.

²Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa
Timur.

³Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Ciputra, Surabaya, Jawa Timur.

*Korespondensi : titiek@ukwms.ac.id; 08123006365

Abstrak

Rho kinase adalah protein kinase yang dapat meregulasi ukuran sel pada sitoskeleton, termasuk pada *trabecular meshwork* (TM) yang bertanggung jawab terhadap 75% aliran aqueos humor (AH). Hingga saat ini Rho Kinase (ROCK) Inhibitor adalah satu-satunya agen dapat bekerja secara langsung pada TM, merelaksasi TM dan sel-sel pada kanal Schlemm sehingga meningkatkan permabilitas saluran, serta mengurangi ketahanan terhadap *outflow* AH. Efek samping yang dilaporkan adalah hiperemia konjungtiva. Penggunaan ROCK Inhibitor terbukti bermanfaat dalam pengobatan glaukoma, penyembuhan endotel kornea, dan retinopati diabetes progresif. ROCK belum rutin digunakan dan dapat menjadi alternatif terapi medikamentosa pada pasien glaukoma. Sehingga, penggunaan terapi baru ini dapat menjadi kunci dalam pengobatan pasien oftalmologi di seluruh dunia.

Kata kunci: ROCK, Rho Kinase Inhibitor, Glaukoma

Abstract

Rho kinase is a protein kinase that can regulate cell size in the cytoskeleton, including the trabecular meshwork (TM), which is responsible for 75% of the aqueous humor (AH) flow. To date, the Rho Kinase Inhibitor (ROCK) is the only



agent that can act directly on the TM, relaxing the TM and cells in the Schlemm canal, thereby increasing the channel's permeability as well as reducing resistance to the AH outflow. Reported side effects include conjunctival hyperemia. The use of ROCK has been proven beneficial in the treatment of glaucoma, corneal endothelial healing, and progressive diabetic retinopathy. ROCK is not yet routinely employed and could serve as an alternative medical therapy in glaucoma patients. Therefore, the use of these new therapies could be a key advancement in ophthalmological treatment worldwide.

Keywords: ROCK, Rho Kinase Inhibitor, Glaucoma

PENDAHULUAN

Glaukoma adalah penyebab kebutaan irreversibel, sehingga memberikan beban yang besar bagi dunia (Flaxman *et al.*, 2017). Glaukoma mempengaruhi populasi lebih dari 76 juta orang di seluruh dunia (Gupta *et al.*, 2016). Glaukoma ditandai dengan adanya hambatan pada drainase *Aqueous humor* (AH), yang menyebabkan peningkatan tekanan intraokular (TIO). Ada keseimbangan yang rumit antara produksi AH oleh *corpus ciliaris* dan drainase melalui jalur konvensional (*trabecular meshwork*, kanal Schlemm dan vena episklera) atau non-konvensional (muskulus siliaris, *supraciliaris space* dan *suprachoroidal*). Studi morfologi fungsional *trabecular meshwork* (TM) menunjukkan bahwa daerah juxtacanalicular bertanggung jawab sebesar 75% aliran AH. Meskipun begitu, etiologi disfungsi drainase AH masih kurang dipahami. Namun, telah diperkirakan bahwa penyempitan *trabecular meshwork* (TM), perubahan komposisi *ekstracelular*

matrix (ECM), penurunan kepadatan pada dinding internal saluran Schlemm, dan gangguan di mediator regulasi lokal. Semua ini dapat berpotensi pada peningkatan resistensi terhadap aliran keluar (Al-Humimat *et al.*, 2021; Nau *et al.*, 2013).

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa pengurangan TIO pada glaukoma dapat memperlambat kerusakan pada saraf optik dan mempertahankan penglihatan. Obat-obatan glaukoma saat ini berfungsi untuk mengurangi TIO dengan mengurangi produksi AH dari *corpus ciliaris* dan meningkatkan drainase AH melalui jalur konvensional atau *uveoscleral-uveovortex*. Obat *Ocular hypotensive* terbaru yaitu Rho Kinase (ROCK), berfungsi untuk mengurangi TIO dengan menghambat ROCK, protein efektor yang berfungsi mengatur sitoskeleton sel. Peran ROCK inhibitor dalam mengendalikan berbagai fungsi biokimia telah menjadikannya modal pengobatan yang menarik untuk banyak penyakit



mata termasuk glaukoma, disfungsi endotel kornea, dan diabetik retinopati (Al-Humimat *et al.*, 2021).

Sebelum ditemukan ROCK inhibitor belum ada satupun obat anti-glaukoma yang dapat bekerja dengan target *trabecular meshwork*, sehingga ROCK inhibitor merupakan terapi yang sangat menjanjikan untuk para penderita glaukoma mengingat TM bertanggung jawab terhadap 75% aliran AH (Nau *et al.*, 2013; Saha *et al.*, 2022).

PEMBAHASAN

Fungsi Rho Kinase

Rho kinase adalah serine/threonine protein kinase yang terlibat dalam regulasi dan modulasi bentuk dan ukuran sel pada sitoskeleton. Sebagai efektor *downstream* dari Rho GTPase, Rho kinase terlibat dalam regulasi kalsium independen kontraksi otot halus. Selain itu, ROCK inhibitor telah dikaitkan dengan kontrol dinamika sitoskeletal, kekuatan kontraksi actomyosin, adhesi sel, penyempitan sel, reorganisasi matriks ekstraseluler, dan morfologi sel. Faktor-faktor ini telah terbukti menjadi penentu outflow AH melalui jalur trabekular, yang terdiri dari canal schlemm, TM, dan jaringan *juxtacanalicular*. Oleh karena itu, melalui bukti fisiologis, terdapat hubungan langsung antara fungsi Rho kinase dan *outflow* AH yang melewati jalur trabekular (Moshirfar *et al.*, 2018; Rao *et al.*, 2017).

Sejarah Rho Kinase

Penelitian tentang Rho kinase dimulai pada akhir 1990-an dan berlanjut hingga era saat ini. Fokus utama penelitian ilmiah telah diarahkan ke pengaruh Rho Kinase (ROCK) inhibitor pada pengurangan TIO. Penelitian yang lain juga telah berfokus pada menyelidiki dampak terapeutik potensial dari Rho kinase inhibitor pada retinopati diabetes dan kemampuan untuk perbaikan endotel kornea. Pada tahun 1998, Alan Hall memberikan penjelasan komprehensif tentang korelasi antara jalur Rho dan fungsi sitoskeleton aktin. Selain itu, penelitian ini mengungkapkan bahwa beberapa reaksi yang terjadi dalam jalur ini terkait secara kompleks dengan banyak respons seluler dan mengakibatkan perubahan pada berbagai fitur, termasuk bentuk sel dan adhesi. Pada tahun 2001, inisiatif penelitian dimulai di Universitas Tokyo di Jepang dan Duke University di North Carolina untuk memeriksa dampak potensial dari Rho kinase inhibitor pada penurunan TIO. Tujuan dari desain mereka adalah untuk menyelidiki mekanisme ROCK inhibitor yang meningkatkan *outflow* AH. Temuan penelitian menunjukkan bahwa inhibisi jalur Rho mengakibatkan perubahan seluler di dalam TM, yang mengarah pada peningkatan *outflow* AH. Selama akhir 2000-an, penelitian dimulai untuk menyelidiki potensi ROCK inhibitor sebagai pendekatan



terapeutik untuk glaukoma. Beberapa penelitian ini dilakukan oleh kelompok peneliti yang sama dengan yang merupakan pelopor dalam menyelidiki efek Rho kinase inhibitor pada penurunan TIO. Terutama, para peneliti yang terlibat dalam penelitian ini termasuk Rao, Epstein, Vasantha, Honjo, Tanihara, dan rekan-rekannya masing-masing (Hollanders *et al.*, 2017; Moshirfar *et al.*, 2018).

Setelah periode penemuan ini, peneliti lain memulai penelitian tentang penggunaan Rho kinase inhibitor sebagai perawatan untuk penyakit oftalmologis lainnya. Dari 2010 hingga saat ini, penelitian telah dilakukan untuk menyelidiki penggunaan lebih lanjut dari Rho kinase inhibitor untuk kondisi yang berbeda, seperti retinopati diabetik dan kerusakan endotel kornea. Karena pengetahuan diperoleh dari penelitian ini, uji klinis lebih lanjut telah dilakukan untuk menentukan rumus yang benar, dosis, dan durasi penggunaan Rho kinase inhibitor (Rothschild *et al.*, 2017). Pada tahun 2014, ripasudil, ROCK inhibitor, mendapat persetujuan di Jepang untuk digunakan secara khusus untuk pengobatan hipertensi okuli dan glaukoma. Baru-baru ini pada 18 Desember 2017, Rhopressa, obat yang menghambat Rho kinase yang terdiri dari Netarsudil, memperoleh persetujuan dari Food and Drug Administration (FDA); yang pertama dari jenisnya untuk melakukannya di

Amerika Serikat (Hollanders *et al.*, 2017; Sturdivant *et al.*, 2016).

Pemakaian Rho Kinase Inhibitor pada Penyakit Mata

Glaukoma

Faktor risiko yang paling dominan dari glaukoma adalah peningkatan TIO. Dalam glaukoma sudut terbuka, kenaikan IOP ini disebabkan oleh penyumbatan saluran drainase AH di TM. Meskipun mekanisme fisiologis untuk gangguan ini tidak sepenuhnya diketahui, obat terapeutik terbaik untuk glaukoma sudut terbuka adalah menurunkan TIO dengan meningkatkan aliran AH. Rho kinase inhibitor telah diuji dan terbukti untuk mengubah bentuk sel dalam jaringan trabekular, memungkinkan untuk peningkatan *outflow* AH dan penurunan TIO (Isobe *et al.*, 2014; Sturdivant *et al.*, 2016).

Corneal Endothelium

Lapisan paling dalam dari kornea adalah endotelium kornea, yang mengontrol hidrasi kornea. Dibentuk oleh satu lapisan sel khusus dan pipih. Apoptosis sel-sel khusus pada distrofi kornea endotel Fuchs adalah salah satu penyebab utama transplantasi kornea, penyebab lainnya adalah operasi mata, peradangan, dan trauma (Nakagawa *et al.*, 2015). Dihipotesiskan bahwa ROCK inhibitor dapat berperan dalam meningkatkan adhesi sel dan proliferasi pada endotelium kornea (Nakagawa *et al.*, 2015; Okumura *et*



al., 2016). Ini akan memungkinkan preservasi sel endotel kornea dan memperlambat apoptosis. Penggunaan Rho kinase inhibitor juga dapat membantu kerusakan endotel kornea akut, yang berpotensi terjadi pada operasi katarak (Okumura *et al.*, 2017).

Retinopati Diabetik dan Edema Makula

Retinopati diabetik adalah istilah umum untuk gangguan retina yang disebabkan oleh diabetes. Pada tahap awal retinopati (non-proliferatif), perdarahan dan kelainan vaskular terjadi melalui mikroaneurisma dan hiperpermeabilitas kapiler. Edema makula adalah di mana dinding segmen kapiler kehilangan kemampuan untuk mengontrol permeabilitasnya sendiri, yang memungkinkan cairan bocor di dekat makula, dan mengakibatkan hilangnya penglihatan (Fusi-Rubiano *et al.*, 2018). Telah ditunjukkan bahwa jalur ROCK mempromosikan adhesi leukosit ke struktur mikrovaskular, melalui peningkatan level *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) yang diaktifkan dan ekspresi protein lainnya. Oleh karena itu, peningkatan aktivitas jalur Rho berhubungan dengan patogenesis edema makula diabetik dan retinopati diabetik. Pengobatan dengan injeksi intravitreal ROCK inhibitor akan dapat mengurangi adhesi leukosit ke struktur mikrovaskular,

memungkinkan penurunan efek retinopati diabetik dan edema makula (Moshirfar *et al.*, 2018).

Mekanisme Kerja ROCK Inhibitor

Rho kinase Inhibitor membantu menurunkan TIO dengan meningkatkan outflow AH, mengurangi produksi AH, dan menurunkan *episcleral vein pressure* (EVP). Ini dilakukan dengan dua cara yang berbeda, yang melibatkan penghambat jalur Rho kinase dan seperti dengan Netarsudil, penghambat transportasi norepinephrine. Hubungan variabel ini dengan TIO ditunjukkan dalam persamaan Goldman yang dimodifikasi, yaitu TIO sama dengan EVP ditambahkan ke satu dibagi oleh outflow (C), dikalikan dengan perbedaan tingkat pembentukan AH (F) dan tingkat resorpsi AH (U). Dalam bentuk persamaan, ini adalah: $TIO = EVP + 1/C (F-U)$ (Kazemi *et al.*, 2018; Toris *et al.*, 2016).

Peran Rho Kinase pada Patogenesis Glaukoma

Jalur metabolisme Rho kinase mengendalikan banyak aspek morfologi sel. Ketika terhambat, perubahan bentuk sel dan struktur sitoskeleton aktin terjadi. Setelah memblokir jalur Rho kinase, telah diamati bahwa tubuh sel menjadi bulat dan ada gangguan produksi aktin. Kedua perubahan ini memungkinkan outflow AH yang lebih besar melalui *trabecular*



meshwork, yang pada akhirnya menghasilkan penurunan TIO (Moshirfar *et al.*, 2018).

Peran ROCK Inhibitor pada Glaukoma

Mekanisme di mana ROCK inhibitor secara efektif mengurangi TIO melibatkan relaksasi langsung dari TM dan sel-sel saluran Schlemm, yang mengarah pada permeabilitas yang lebih besar. Permeabilitas yang ditingkatkan ini kemudian mengurangi ketahanan terhadap outflow AH (Rao *et al.*, 2017).

ROCK inhibitor mengatur molekul antioksidan dalam sel TM, menghambat produksi *reactive oxygen species* (ROS), dan mempromosikan kelangsungan hidup sel. Stres oksidatif adalah fenomena fisiologis utama, didasarkan pada produksi ROS. ROS memainkan peran penting dalam homeostasis sel dan respons patogen dan oleh karena itu penting dalam proses biologis. Namun, peningkatan ROS terlihat pada berbagai penyakit terkait usia termasuk glaukoma (Fujimoto *et al.*, 2017) Beberapa ROCK inhibitor mengurangi produksi AH melalui inhibisi *norepinephrine transporters* (NETs) melalui efek vasodilator pada drainase *uveoscleral* dan vena episkleral (Kazemi *et al.*, 2018; Ren *et al.*, 2016).

Selain efek dari ROCK inhibitor pada TM, studi hewan telah menunjukkan mekanisme potensial lainnya yang menguntungkan untuk mengobati

glaukoma: mengurangi bekas luka pasca-operasi setelah operasi filtrasi glaukoma; peningkatan aliran darah ke saraf optik, melalui relaksasi sel-sel otot halus endotel vaskular; *neuroprotection* dan regenerasi *ganglion retinal cell* (RGCs); dan peningkatan kepadatan sel endotel kornea serta restorasi sel endothelial yang rusak (Rao *et al.*, 2017).

ROCK INHIBITOR

Netarsudil

Netarsudil adalah ROCK/NET inhibitor yang dikembangkan oleh Aerie-Pharmaceuticals Inc. (Durham, NC, USA) yang diperkenalkan untuk penggunaan klinis di AS pada tahun 2017 (Kazemi *et al.*, 2018). merupakan agen hipotensi baru yang digunakan pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka primer (POAG) atau *ocular hypertension* (OHT). Fungsinya menurunkan TIO terutama dengan meningkatkan *outflow* melalui TM serta mengurangi produksi AH dan tekanan vena episkleral (Kazemi *et al.*, 2018; Ren *et al.*, 2016).

Mekanisme

Netarsudil menggunakan dua mekanisme untuk menurunkan TIO: Dengan bertindak sebagai ROCK inhibitor dan penghalang transportasi *norepinephrine*. Yang terakhir membantu untuk pengurangan TIO dengan konstriksi vaskular di mata. Sehingga mengurangi aliran darah ke



proses siliaris, menghambat produksi AH (Lin *et al.*, 2018).

Uji coba *Rho kinase-elevated IOP treatment* (ROCKET) menyelidiki efektivitas dan keamanan Netarsudil (0,02%) dan membandingkannya dengan timolol maleate (0,5%) dua kali sehari. Populasi yang dikumpulkan termasuk 839 pasien yang dirawat dengan Netarsudil sekali sehari dan 839 diobati dengan timolol BID. Analisis menemukan bahwa Netarsudil memiliki efektivitas penurunan IOP yang tidak lebih rendah dari timolol dan umumnya ditoleransi dengan baik sehubungan dengan kedua peristiwa sistemik dan ocular. Rata-rata TIO yang diobati berkisar dari 16,4 hingga 18,1 mmHg di antara pasien yang dirawat dengan Netarsudil, dan 16,8 hingga 17,6 mm Hg pada pasien yang menerima timolol, dengan penurunan IOP rata-rata hingga 4,8 dan 5,0mmHg, masing-masing (Singh *et al.*, 2020).

Efek samping

Efek samping yang paling sering terjadi di antara pasien yang dirawat dengan Netarsudil adalah hiperemia konjungtival pada hampir 50% subyek, cornea verticillata (20,9%), dan perdarahan subkonjungtiva (17,2%).(Singh *et al.*, 2020)

Ripasudil

Ripasudil hydrochloride hydrate, (0,4% atau Ripasudil) analog Fasudil, adalah ROCK inhibitor yang

memiliki molekul kecil yang dikembangkan dan diperkenalkan oleh Kowa Company, Ltd (Naka-ku, Nagoya, Jepang) untuk pengobatan glaukoma dan OHT pada tahun 2014. Uji klinis Fase 1 dan Fase 2 serta studi waktu 24 jam menetapkan Ripasudil 0,4% dua kali sehari sebagai konsentrasi dan frekuensi dosis yang berguna secara klinis untuk pengobatan glaukoma dan OHT (Garnock-Jones, 2014). Ripasudil 0,4% menurunkan IOP rata-rata 2–4,4 mmHg 2 jam setelah diberikan pada pasien dengan glaukoma atau OHT dan terus memberikan penurunan tekanan yang signifikan secara statistik selama setidaknya 7 jam. Efektivitas Ripasudil sebagai monoterapi dan sebagai obat tambahan untuk analog prostaglandin, *beta-blocker*, dan/atau inhibitor karbon anhidrase telah dikonfirmasi dalam uji klinis (Garnock-Jones, 2014).

Sebuah studi non-komparatif, yang berlangsung selama setahun, melaporkan penurunan IOP sebesar 2,6–3,7 mmHg dari awal dengan pasien POAG atau OHT setelah monoterapi (Kaneko *et al.*, 2016).

Efek samping

Efek samping Ripasudil meliputi hiperemia konjungtival tergantung dosis dan perdarahan konjungtival. Efek samping non-okular jarang terjadi dan umumnya tidak parah: sembelit (0,6%), sakit kepala (0,1%), pusing (0, 1%), mual



(0,1%) dan lainnya (Kaneko *et al.*, 2016).

Penggunaan tambahan meliputi kemampuan untuk mempromosikan proliferasi sel endotel kornea, mencegah jaringan parut berlebihan setelah operasi glaukoma dengan melemahkan aktivasi fibroblast konjungtiva, dan potensi untuk mengurangi ketebalan foveal pada pasien dengan retinopati diabetes. Ripasudil juga telah terbukti memiliki aktivitas neuroprotektif pada model kerusakan saraf optik pada tikus (Yamamoto *et al.*, 2014).

Kombinasi Netarsudil dan Latanoprost

Pada tahun 2019, Aerie Pharmaceuticals juga memperkenalkan PG324 (Rocklatan®), kombinasi dosis tetap yang disetujui oleh FDA dari Netarsudil (0,02%) dan latanoprost (0,005%). Dua studi Fase 3 menunjukkan bahwa kombinasi ini secara signifikan menurunkan TIO dan lebih unggul dari Netarsudil atau latanoprost saja. Efek samping paling umum adalah hiperemia konjungtival (63%), diikuti oleh rasa sakit di tempat instilasi (23%), perdarahan konjungtival (13%), dan cornea verticillata (17,6%) (Asrani *et al.*, 2020).

Efek Samping ROCK Inhibitor

Meskipun ROCK inhibitor menunjukkan profil keamanan yang menjanjikan, ROCK memiliki efek

samping lokal dan sistemik. ROCK inhibitor menginduksi hiperemia konjungtival dan perdarahan subkonjungtival karena efek vasodilator mereka. Yang terakhir dapat meningkatkan clearance obat topikal yang diberikan secara bersamaan sehingga mengurangi efek mata yang dimaksudkan. Efek lokal lainnya termasuk: blefaritis, iritasi mata, peningkatan air mata, dan penglihatan kabur. Pada tingkat sistemik, mereka dapat menyebabkan penurunan tekanan darah dan peningkatan denyut jantung yang terkait. Strategi yang memungkinkan pengurangan paparan sistemik telah diterapkan untuk mengembangkan ROCK inhibitor untuk aplikasi lokal. Selain itu, inhibisi sistemik ROCK ditemukan untuk menginduksi penurunan reversibel dalam jumlah limfosit pada beberapa individu (Boland *et al.*, 2013; Löhn, 2015; Shaw *et al.*, 2014).

KESIMPULAN

Penggunaannya telah terbukti bermanfaat dalam pengobatan glaukoma, penyembuhan endotel kornea, dan dalam bentuk progresif retinopati diabetes. Meskipun ada bukti yang menunjukkan bahwa penggunaan Rho kinase inhibitor terkait dengan peningkatan hiperemia konjungtiva, penggunaan terapi baru ini dapat menjadi kunci dalam pengobatan pasien oftalmologi di seluruh dunia. Karena sifat yang meluas dari ROCK, agen investigasi



ini memiliki potensi untuk tidak hanya mengurangi TIO tetapi juga memberikan neuroproteksi saraf optik, aktivitas anti-fibrotik setelah operasi glaukoma dan memulihkan sel-sel endotelial kornea untuk meningkatkan prognosis visual dan hasil bedah glaukoma. Lebih banyak uji klinis yang menyelidiki pilihan pengobatan Rho kinase inhibitor yang direvisi diperlukan untuk memvalidasi lebih lanjut temuan sebelumnya pada topik ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada pihak-pihak yang telah membantu penelitian penulis, terutama Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Humimat, G., Marashdeh, I., Daradkeh, D., & Kooner, K. (2021). Investigational Rho Kinase Inhibitors for the Treatment of Glaucoma. *Journal of Experimental Pharmacology, Volume 13*, 197–212. <https://doi.org/10.2147/JEP.S259297>
- Asrani, S., Bacharach, J., Holland, E., McKee, H., Sheng, H., Lewis, R. A., Kopczynski, C. C., & Heah, T. (2020). Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Advances in Therapy, 37*(4), 1620–1631. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01277-2>
- Boland, S., Defert, O., Alen, J., Bourin, A., Castermans, K., Kindt, N., Boumans, N., Panitti, L., Van de Velde, S., Stalmans, I., & Leysen, D. (2013). 3-[2-(Aminomethyl)-5-[(pyridin-4-yl)carbamoyl]phenyl] benzoates as soft ROCK inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23*(23), 6442–6446. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.040>
- Flaxman, S. R., Bourne, R. R. A., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., Cicinelli, M. V., Das, A., Jonas, J. B., Keeffe, J., Kempen, J. H., Leasher, J., Limburg, H., Naidoo, K., Pesudovs, K., Silvester, A., Stevens, G. A., Tahhan, N., Wong, T. Y., Taylor, H. R., ... Zheng, Y. (2017). Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health, 5*(12), e1221–e1234. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
- Fujimoto, T., Inoue, T., Ohira, S., Awai-Kasaoka, N., Kameda, T., Inoue-Mochita, M., & Tanihara, H. (2017). Inhibition of Rho Kinase Induces Antioxidative Molecules and Suppresses Reactive Oxidative Species in Trabecular Meshwork Cells. *Journal of Ophthalmology, 2017*, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2017/7598140>
- Fusi-Rubiano, W., Mukherjee, C., Lane, M., Tsaloumas, M. D., Glover, N., Kidess, A., Denniston, A. K., Palmer, H. E., Manna, A., & Morjaria, R. (2018). Treating Diabetic Macular Oedema (DMO): real world UK clinical outcomes for the 0.19mg Fluocinolone Acetonide intravitreal implant (Iluvien™) at 2 years. *BMC Ophthalmology, 18*(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0726-1>
- Garnock-Jones, K. P. (2014). Ripasudil: First Global Approval. *Drugs, 74*(18), 2211–2215. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0333-2>
- Gupta, P., Zhao, D., Guallar, E., Ko, F., Boland, M. V., & Friedman, D. S. (2016). Prevalence of Glaucoma in the United States: The 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 57*(6), 2905. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18469>
- Hollanders, K., Hove, I. Van, Sergeys, J., Bergen, T. Van, Lefever, E., Kindt, N., Castermans, K., Vandewalle, E., van Pelt, J., Moons, L., & Stalmans, I.

- (2017). AMA0428, A Potent ROCK Inhibitor, Attenuates Early and Late Experimental Diabetic Retinopathy. *Current Eye Research*, 42(2), 260–272. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1183030>
- Isobe, T., Mizuno, K., Kaneko, Y., Ohta, M., Koide, T., & Tanabe, S. (2014). Effects of K-115, a rho-kinase inhibitor, on aqueous humor dynamics in rabbits. *Current Eye Research*, 39(8), 813–822. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.874444>
- Kaneko, Y., Ohta, M., Inoue, T., Mizuno, K., Isobe, T., Tanabe, S., & Tanihara, H. (2016). Effects of K-115 (Ripasudil), a novel ROCK inhibitor, on trabecular meshwork and Schlemm's canal endothelial cells. *Scientific Reports*, 6(1), 19640. <https://doi.org/10.1038/srep19640>
- Kazemi, A., McLaren, J. W., Kopczynski, C. C., Heah, T. G., Novack, G. D., & Sit, A. J. (2018). The Effects of Netarsudil Ophthalmic Solution on Aqueous Humor Dynamics in a Randomized Study in Humans. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 34(5), 380–386. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0138>
- Lin, C.-W., Sherman, B., Moore, L. A., Laethem, C. L., Lu, D.-W., Pattabiraman, P. P., Rao, P. V., DeLong, M. A., & Kopczynski, C. C. (2018). Discovery and Preclinical Development of Netarsudil, a Novel Ocular Hypotensive Agent for the Treatment of Glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 34(1–2), 40–51. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0023>
- Löhn, M. (2015). End-organ protection in hypertension by the novel and selective Rho-kinase inhibitor, SAR407899. *World Journal of Cardiology*, 7(1), 31. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i1.31>
- Moshirfar, M., Parker, L., Birdsong, O. C., Ronquillo, Y. C., Hofstedt, D., Shah, T. J., Gomez, A. T., & Hoopes, P. C. S. (2018). Use of Rho kinase Inhibitors in Ophthalmology: A Review of the Literature. *Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal*, 7(3), 101–111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30386798>
- Nakagawa, H., Koizumi, N., Okumura, N., Suganami, H., & Kinoshita, S. (2015). Morphological Changes of Human Corneal Endothelial Cells after Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop (Ripasudil) Administration: A Prospective Open-Label Clinical Study. *PloS One*, 10(9), e0136802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136802>
- Nau, C. B., Malihi, M., McLaren, J. W., Hodge, D. O., & Sit, A. J. (2013). Circadian Variation of Aqueous Humor Dynamics in Older Healthy Adults. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(12), 7623–7629. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-12690>
- Okumura, N., Kinoshita, S., & Koizumi, N. (2017). Application of Rho Kinase Inhibitors for the Treatment of Corneal Endothelial Diseases. *Journal of Ophthalmology*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/2646904>
- Okumura, N., Okazaki, Y., Inoue, R., Kakutani, K., Nakano, S., Kinoshita, S., & Koizumi, N. (2016). Effect of the Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop (Ripasudil) on Corneal Endothelial Wound Healing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(3), 1284. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18586>
- Rao, P. V., Pattabiraman, P. P., & Kopczynski, C. (2017). Role of the Rho GTPase/Rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma: Bench to bedside research. *Experimental Eye Research*, 158, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.08.023>
- Ren, R., Li, G., Le, T. D., Kopczynski, C., Stamer, W. D., & Gong, H. (2016). Netarsudil Increases Outflow Facility in Human Eyes Through Multiple Mechanisms. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(14), 6197. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20189>
- Rothschild, P.-R., Salah, S., Berdugo, M., Gélizé, E., Delaunay, K., Naud, M.-C., Klein, C., Moulin, A., Savoldelli, M., Bergin, C., Jeanny, J.-C., Jonet, L.,

- Arsenijevic, Y., Behar-Cohen, F., & Crisanti, P. (2017). ROCK-1 mediates diabetes-induced retinal pigment epithelial and endothelial cell blebbing: Contribution to diabetic retinopathy. *Scientific Reports*, 7(1), 8834. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07329-y>
- Saha, B. C., Kumari, R., Kushumesh, R., Ambasta, A., & Sinha, B. P. (2022). Status of Rho kinase inhibitors in glaucoma therapeutics—an overview. *International Ophthalmology*, 42(1), 281–294. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02002-w>
- Shaw, D., Hollingworth, G., Soldermann, N., Sprague, E., Schuler, W., Vangrevelinghe, E., Duggan, N., Thomas, M., Kosaka, T., Waters, N., & van Eis, M. J. (2014). Novel ROCK inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(20), 4812–4817. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.002>
- Singh, I. P., Fechtner, R. D., Myers, J. S., Kim, T., Usner, D. W., McKee, H., Sheng, H., Lewis, R. A., Heah, T., & Kopczynski, C. C. (2020). Pooled Efficacy and Safety Profile of Netarsudil Ophthalmic Solution 0.02% in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Journal of Glaucoma*, 29(10), 878–884. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001634>
- Sturdivant, J. M., Royalty, S. M., Lin, C.-W., Moore, L. A., Yingling, J. D., Laethem, C. L., Sherman, B., Heintzelman, G. R., Kopczynski, C. C., & DeLong, M. A. (2016). Discovery of the ROCK inhibitor netarsudil for the treatment of open-angle glaucoma. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(10), 2475–2480. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.104>
- Toris, C. B., McLaughlin, M. A., Dworak, D. P., Fan, S., Havens, S., Zhan, G.-L., Horan, N., & Prasanna, G. (2016). Effects of Rho Kinase Inhibitors on Intraocular Pressure and Aqueous Humor Dynamics in Nonhuman Primates and Rabbits. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 32(6), 355–364. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0116>
- Yamamoto, K., Maruyama, K., Himori, N., Omodaka, K., Yokoyama, Y., Shiga, Y., Morin, R., & Nakazawa, T. (2014). The Novel Rho Kinase (ROCK) Inhibitor K-115: A New Candidate Drug for Neuroprotective Treatment in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(11), 7126. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13842>