

Glavkom in možnosti nevroprotektivnega zdravljenja

Glaucoma and options for neuroprotective treatment

Marija Zupan, Alenka Gril

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1525
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prim. mag. Marija
Zupan, dr. med., Očesna
klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana,
Grablovičeva 46,
1525 Ljubljana

Ključne besede:

glavkom, nevroprotekcija,
zdravljenje, prijemališča

Key words:

glaucoma,
neuroprotection,
management, targets

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: I-153-8

Prispelo: 27. mar. 2009,
Sprejeto: 6. jul. 2009

Izvleček

Izhodišča: Glavkom je kronična progresivna nevrodegenerativna bolezen vidnega živca, ki napreduje kljub zdravljenju očesnega tlaka do tarčne vrednosti.

Danes se v raziskavah išče nevroprotektivno zdravilo, ki bo preprečevalo napredovanje glavkomske bolezni neodvisno od višine očesnega tlaka z blokiranjem mehanizmov, ki vodijo v apoptozo ganglijskih celic in propadanje njihovih nevronov.

Zaključki: Med zdravili, ki jih danes uporabljamo v zdravljenju glavkomske bolezni, je v kliničnih študijah dokazan nevroprotektivni učinek pri brimonidinu in betaxololu.

Z ginkgo bilobo so klinične študije na manjšem številu bolnikov z normotenzivnim glavkomom pokazale izboljšano vidno polje.

Pralnacasan je na laboratorijskih živalskih modelih z induciranim glavkomom po intravitrealni aplikaciji zmanjšal apoptozo ganglijskih celic.

Zdravljenje s sintetičnim cepivom Glatiramer acetatom je še v kliničnem preizkušanju.

Abstract

Background: Glaucoma is a chronic progressive optic neuropathy that often progresses despite lowering of intraocular pressure (IOP) to target levels.

A need exists for therapies that prevent or limit the damage due to glaucoma, independent of therapies that simply lower IOP. The aim of neuroprotection in glaucoma is to slow down the progression by blocking the mechanisms that lead to apoptosis.

Conclusions: The neuroprotective effect was demonstrated with brimonidine and betaxolol in clinical trial till now.

Ginkgo biloba showed improvement of visual field damage in clinical studies on a small number of patients with NTG.

Intravitreal application of Pralnacasan showed reduced ganglion cell apoptosis in an animal model with induced glaucoma.

Vaccination with Glatiramer acetate has entered phase 2 trials for use in glaucoma patients.

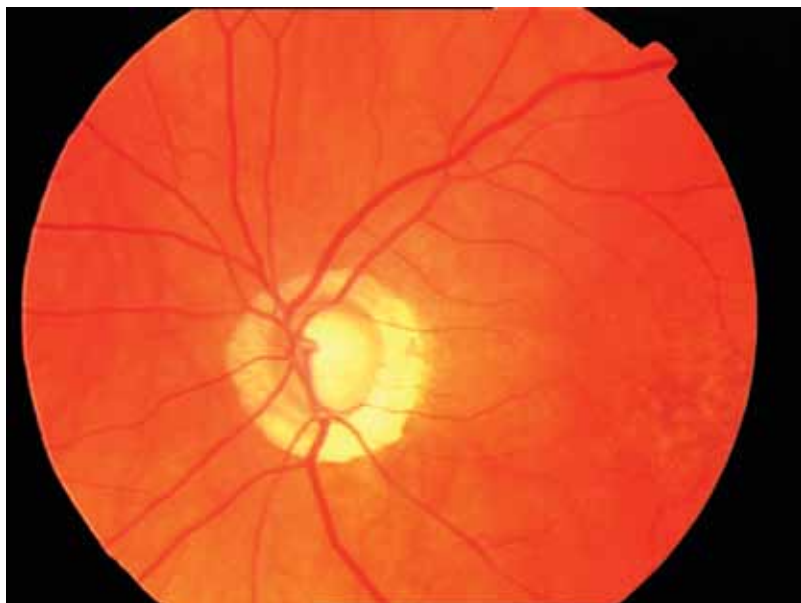
Uvod

Glavkom je kronična progresivna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno propadanje ganglijskih celic mrežnice in njihovih aksonov s posledično ekskavacijo papile (Slika 1) optičnega živca (C/D, cup-disc ratio), tanjšanjem nevoretinskega obroča in značilnimi izpadi v vidnem polju (Slika 2). Pri glavkomu je pospešena apoptoza ganglijskih celic mrežnice.

Za spremljanje bolnikove bolezni je ob vsakem obisku potreben pregled papile očesnega živca in očesnega ozadja.

Barvna fotografija je preprosta in objektivna metoda za spremljanje sprememb na papili.

Druge moderne preiskave za spremljanje sprememb na papili in debeline plasti živčnih vlaken mrežnice so GDx VCC (scanning laser polarimetry with variable corneal compensation), HRT (confocal scanning laser ophthalmoscopy), OCT (optical coherence tomography).



Slika 1: Glavkomska ekskavacija papile.

Dejavniki tveganja za nastanek glavkoma so sistemski in lokalni. Med sistemske štejemo glavkom v družini, starost, spol, raso, lokalne in sistemske žilne spremembe, nizek diastolni perfuzijski tlak.

Med lokalne dejavnike tveganja pa višji ali visok IOP (intraokularni tlak), gibanje IOP preko dneva (dnevna krivulja), kratkovidnost, debelino roženice, eksfoliativne spremembe, nesimetrično ekskavacijo PNO (papile nervi optici) (Slika 3).

Glavni cilj zdravljenja je ohraniti vidno funkcijo in kakovost življenja. Kakovost življenja in vidna funkcija sta povezani. Zaskrbljujoče je, da skoraj polovice bolnikov z manifestnim glavkomom v zahodnem svetu ne prepoznamo oziroma jo prepozno prepoznamo. Cilj zdravljenja je znižanje IOP na tarčno vrednost, varovanje ganglijskih celic mrežnice in živčnih vlaken ter zdravljenje od IOP neodvisnih dejavnikov tveganja, kot so ateroskleroza, nizek krvni tlak, ortostatika hipotenzija, nočna hipotenzija, atrijska fibrilacija, migrena, Raynaudov fenomen, zelo nizek intrakranialni tlak, nočna apnea, večja viskoznost krvi,...

Nevroprotekcija

Primarna poškodba aksona je posledica delovanja različnih med seboj povezanih dejavnikov, ki vodijo do propadanja ganglijskih celic mrežnice. Na ta način lahko razložimo zakaj kljub tarčno nizkemu IOP

ne preprečimo napredovanja optične nevropatije. Prijemališča glavkomske nevroprotekcije so nevroni centralne vidne poti in ganglijskih celic in ne IOP ali drugi dejavniki tveganja (Slika 4).

Nevroprotekcija je fiziološka zaščita nepoškodovanih ganglijskih celic mrežnice in živčnih vlaken. Predstavlja podporo poškodovanim nevronom in ganglijskim celicam mrežnice. Nevronom povrne vitalnost. Nevroprotekcija je neodvisna od IOP. Z nevroprotektivnimi zdravili bi lahko zdravili veliko očesnih bolezni, poleg glavkoma tudi ARMD (starostna degeneracija makule), žilne okluzivne bolezni, odstop mrežnice,...

Nevroprotektivno zdravilo mora imeti specifični receptor na ganglijskih celicah mrežnice ali njihovih aksonih in dovolj visoko farmakološko koncentracijo.¹⁻³ Po predhodnih uspešnih laboratorijskih raziskavah na živalih mora le-ta biti dokazljiv tudi pri ljudeh. Študije potekajo na glavkotskih eksperimentalnih modelih. Idealnega modela nimamo. Vsak model ima prednosti in slabosti. Živi modeli se bolj približajo delovanju v človeškem organizmu (Slika 6).

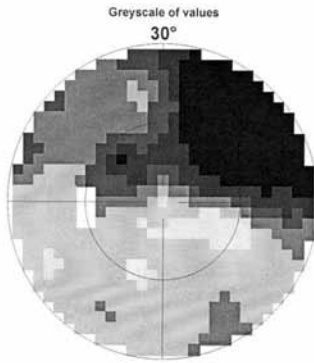
Prijemališča nevroprotektivnega zdravljenja Glutamat

Ganglijske celice mrežnice imajo selektivne ionotropne glutamatne receptore (NMDA, N-metil D-aspartat). Glutamat je ekscitatorni nevrottransmitter, ki je v višjih koncentracijah toksičen ganglijskim celicam mrežnice.

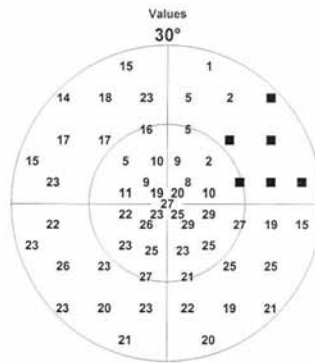
Memantine z vezavo na receptore NMDA prepreči toksično delovanje glutamata. Klinični poskus ni pokazal njegove nevroprotektivne učinkovitosti pri glavkotski bolezni. Uporablja pa se pri zdravljenju Alzheimerjeve demence.

Dušikov oksid

Dušikov oksid (NO) izločajo astrociti in mikroglija. Visoka koncentracija NO poškoduje aksone na ravni lamine cribrose. Nova



Slika 2: Glavkomski izpad v vidnem polju.



Slika 3: Smeri poškodbe optikusa in ganglijske celice.

smer zdravljenja glavkoma bi bila lahko v smeri zaviranja sinteze NO.

Aminoguanidin je inhibitor encima, ki proizvaja NO. Klinične raziskave so bile opravljene samo na živalih.

Natrijevi kanalčki

V papili vidnega živca je največ natrijevih kanalčkov.

Antagonisti natrijevih kanalčkov zavirajo vdor natrija v akson. Ta inhibicija ohranja funkcijo aksonov in preprečuje njihovo degeneracijo. To je zlasti pomembno v nefizioloških pogojih hipoksije, mehanične kompresije in pri toksičnem delovanju NO.

Phenytoin je blokator natrijevih kanalčkov. S poizkusi je bilo dokazano, da pri induciranjem glavkomu zmanjša propadanje ganglijskih celic mrežnice.

Njegovo nevroprotektivno delovanje pri glavkomu še raziskujejo in zaenkrat še ni dokazano.

Uporablja se za zdravljenje epilepsije.

Kalcijevi kanalčki

Povečana koncentracija kalcija v celicah sproži celično smrt. V ishemičnih pogojih zaviralci kalcijevih kanalčkov zmanjšajo propadanje ganglijskih celic. Tako se predpostavlja, da bi lahko bili blokatorji kalcija učinkoviti nevroprotektorji pri glavkomski bolezni. V laboratorijih je težko dokazati nevroprotektivni učinek, ker antagonisti kalcijevih kanalčkov znižujejo IOP in povečajo pretok krvi v papili vidnega živca. Prav zaradi povečanega pretoka skozi optikus imajo blokatorji kalcijevih kanalčkov vazoprotektivno vlogo, ki je večja od nevroprotektivne.^{1,2} To je posebej pomembno pri zdravljenju normotenzivnega glavkoma (NTG).

Prosti radikali

Oksidativni stres pri primarnem glavkomu odprtega zakotja (POAG) poškoduje trabekulum, ganglijske celice mrežnice in vidni živec.¹

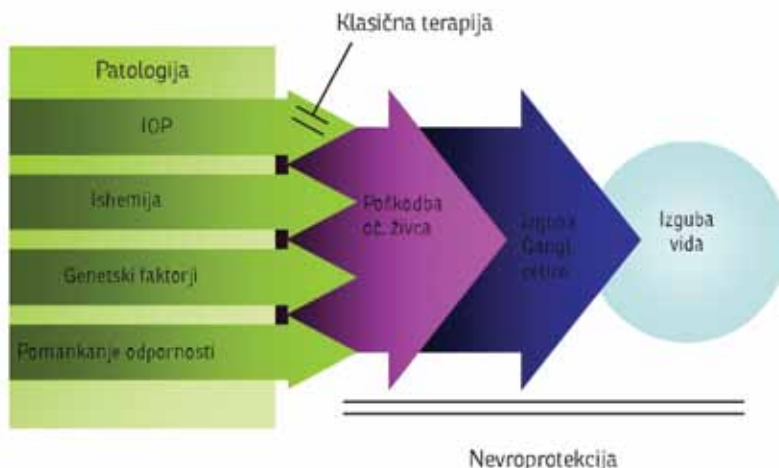
V ishemičnih pogojih astrociti in mitohondriji proizvajajo proste radikale. Na področju lamine cribrose se spremeni extracelularni matriks, kar vodi v atrofijo optikusa. Bolniki s POAG so bolj izpostavljeni oksidativnemu stresu in imajo kljub boljši antioksidativni obrambi manjšo antioksidativno zmogljivost kot zdravi.

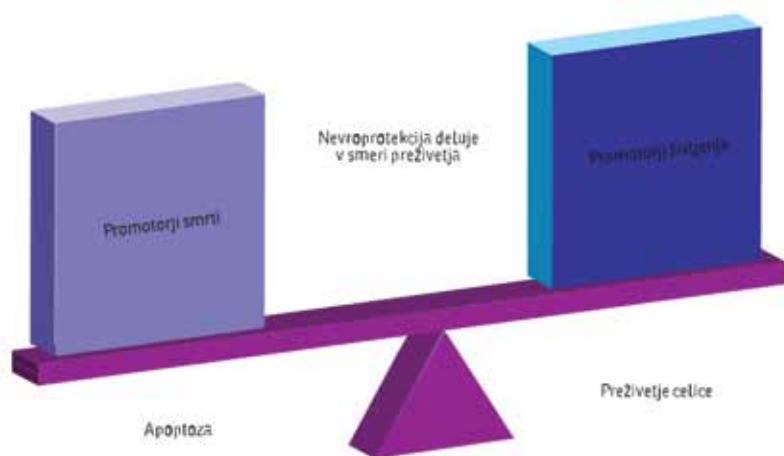
Vitamin E (α tokoferol) je lipidotopni antioksidant, ki ga najdemo v celicah na mitohondrijskih membranah centralnega živčnega sistema, retinalnega pigmentnega epitelija in paličnicah. Z laboratorijskimi raziskavami je bila potrjena njegova nevroprotektivna vloga pri ishemiji. Pri induciranjem glavkomu ni bila dokazana.

V kliničnih raziskavah je bilo dokazano, da so bolniki s primarnim glavkomom odprtega zakotja (POAG) imeli izboljšano in razširjeno vidno polje in zmanjšano tveganje za napredovanje POAG.

Ginkgo biloba je ekstrakt kitajskega drevesa, ki izboljša krvni pretok tudi v očeh in se ga v homeopatiji uporablja za zdravljenje demence.

Kot dober antioksidant zaščiti mrežnico pri ishemiji in nenadnem dvigu IOP z znižanjem dušikovega oksida. Klinične študije na manjšem številu bolnikov z normoten-





Slika 4: Smer preživetja.

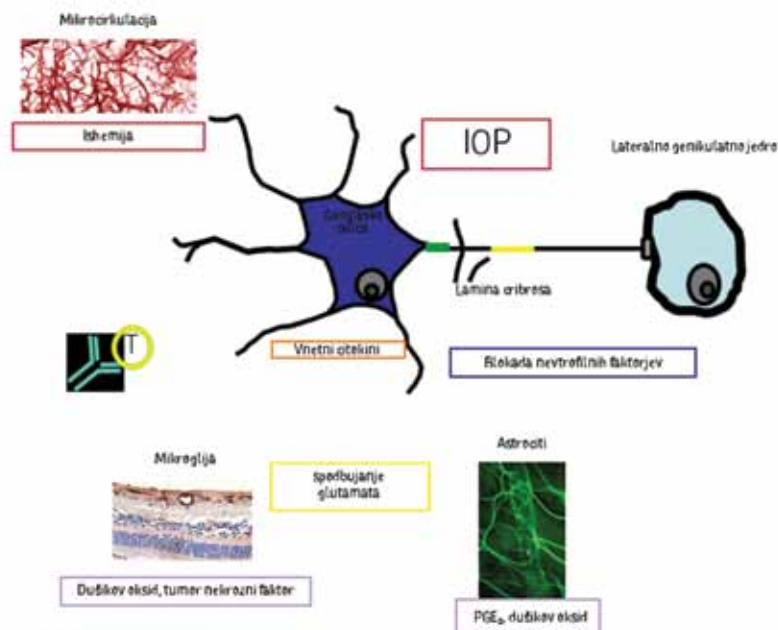
zivnim glavkomom so pokazale izboljšano vidno polje.^{1,5}

Proteini »heat shock«

Proteini »heat shock« (HSP) regulirajo izgradnjo in razgradnjo celičnih proteinov. Glede na njihovo molekularno težo so razdeljeni v pet skupin. Pri glavkomskih bolnikih je povečana sinteza HSP v ganglijskih celicah mrežnice in astrocitih na ravni lamine cribrose. HSP imajo pomembno vlogo pri endogeni celični obrambi. Delujejo zaščitno na ganglijske celice mrežnice.

Geranylgeranylacetone (GGA) se uporablja pri razjedah želodca, ker spodbuja sintezo HSP.

Slika 5: Številni dejavniki vplivajo na zdravo ganglijsko calico.



Courtesy of Robert N. Weinreb MD

Na živalskem modelu z induciranim glavkomom je bilo dokazano večje preživetje ganglijskih celic mrežnice in zmanjšana poškodba aksonov optikusa pri sistemske dajanju GGA.

Klinične raziskave na ljudeh niso bile opravljene.

Programirana celična smrt

Apoptoza je programirana celična smrt, ki poteka v dveh smereh, ekstrinzični preko receptorja smrti in intrinzični preko mitohondrijev.^{1,4} Ves proces poteka brez okolne vnetne reakcije. Zaradi delovanja proteolitičnih encimov se jedro skrči in razpade. Za preprečitev apoptoze je pomembna inhibicija encima caspaze-3. Na laboratorijskih živalskih modelih z induciranim glavkomom so ugotovili povečano apoptozo ganglijskih celic mrežnice.

Pralnacasan je inhibitor caspase-1. Trenutno je v kliničnih raziskavah za zdravljenje revmatoidnega artritisa.

Na laboratorijskih živalskih modelih z induciranim glavkomom se je po intravitralni aplikaciji inhibitorja caspaze-3 zmanjšala apoptoza ganglijskih celic mrežnice.

Protektivna avtoimunost

Imunske celice prepoznajo lastne antigene in proti njim sprožijo obrambno reakcijo, kar lahko opišemo kot zaščitna avtoimunost.^{1,6}

Nevroprotektivno cepljenje je osnovano na T-celični reakciji.

Glatiramer acetat, antigen v cepivu, je sintetični oligopeptid in se trenutno uporablja pri zdravljenju multiple skleroze. Antigeni v cepivu povzročijo navzkrižno reakcijo z lastnimi antigeni v ganglijskih celicah mrežnice. Povzročijo migracijo celic T in lokalno aktivacijo imunskega odgovora. Celice T izločajo različne citokine in rastne faktorje, ki aktivirajo makrofage in mikroglijo.

Aktivirana mikroglia odstrani glutamat in tkivni debris ter dodatno izloča rastne faktorje. Vsi ti procesi ganglijskim celicam in nevronom predstavljajo zaščito, podporo in regeneracijo. Cepljenje proti glavkomski bolezni je v kliničnem preizkušanju.

Slika 6: Glavkomski eksperimentalni modeli.



Hormoni

Eritropoetin je glikoproteinski hormon, ki se tvori v ledvicah. Njegova raven je odvisna od tkivne hipoksije. Raziskave so potekale na živalskih laboratorijskih modelih in celičnih kulturah.

Sistemske aplikacije sistetičnega eritropoetina preprečuje apoptozo ganglijskih celic mrežnice z zmanjšanim izločanjem glutamata in dušikovega oksida. Zaradi njegovega proangiogenetskega delovanja na žilje

mrežnice bi lahko bilo nevroprotektivno zdravljenje problem pri antiangiogenetskem zdravljenju diabetične retinopatije.^{1,7,8}

Antiglavkomsko zdravljenje in nevroprotekcija

Zdravila, ki jih sedaj uporabljamo za zdravljenje glavkoma, so agonisti adrenergičnih receptorjev α_2 , antagonist adrenergičnih receptorjev β , prostaglandinski derivati in inhibitorji karbonske anhidraze.

Adrenergične receptorje Alfa2 najdemo na ganglijskih celicah mrežnice.

Brimonidine (Alphagan®) je visoko selektiven agonist α_2 . Primarno zmanjšuje nastajanje prekatne vodke. V kliničnih študijah je bil dokazan njegov nevroprotektivni učinek s sproščanjem rastnih faktorjev in z zaviranjem izločanja glutamata. Z lokalno aplikacijo dosežemo dovolj visoke koncentracije v steklovini in v mrežnici.

V randomizirani klinični študiji na glavkomskih bolnikih je bila dokazana nevroprotekcija zlasti pri bolnikih z normotenzivnim glavkomom.^{1,9}

Adrenergične receptorje beta1 najdemo na ganglijskih celicah mrežnice in očesnem živcu.

Betaksolol (Betoptic®, Betoptic S®) je relativno selektiven antagonist receptorjev β_1 . Preko receptorjev β_2 zavira produkcijo prekatne vodke. Predvideva se, da betaksolol deluje nevroprotektivno na ganglijske celice mrežnice preko receptorjev β_2 , natrijevih in kalcijevih kanalčkov ter NMDA receptorjev. Z lokalno uporabo dosežemo zadostno koncentracijo v mrežnici.^{1,10}

Timolol (Timoptic®) je neselektivni blokator β . Preko receptorjev β_2 zavira produkcijo prekatne vodke. Manj aktivno blokira kalcijeve in natrijeve kanalčke ter receptorje NMDA. Ugodno vpliva na ganglijske celice mrežnice z zniževanjem očesnega tlaka.

Nevroprotektivni učinek ni bil dokazan.¹

Prostaglandini so vazokonstriktorji, ki so prisotni ob ishemičnih in vnetnih poškodbah celic.

Latanoprost (Xalatan®) poveča uveoskleralni odtok prekatne vodke in tako zniža očesni tlak. Domneva se, da bi lahko imel nevroprotektivno vlogo preko negativne

povratne zveze na ciklooksigenazo. Intra-vitrealna aplikacija latanoprost v živalskih modelih je povečala preživetje ganglijskih celic mrežnice preko neznanega mehanizma delovanja. Tudi v celičnih kulturah je latanoprost zmanjšal koncentracijo glutamata in s tem apoptozo celic.

Klinične raziskave, ki bi potrdile nevroprotektivno vlogo, niso bile opravljene.^{1, 10}

S travoprostom (Travatan®), bimatoprostom (Lumigan®) raziskave niso bile opravljene.

Dorzolamid (Trusopt®) in brinzolamid (Azopt®) sta selektivna zaviralca izoencima II karboanhidraze. Zmanjšujeta produkcijo prekatne vodke. Povečata krvni pretok žilnice in glave optikusa neodvisno od očesnega tlaka.

Neposredni nevroprotektivni učinek ni bil dokazan.^{1, 10}

Zaključek

Med zdravili, ki jih danes uporabljamo pri zdravljenju glavkomske bolezni, je v kliničnih študijah dokazan nevroprotektivni učinek brimonidina in betaksolola.

Pri uporabi ginkga bilobe so klinične študije na manjšem številu bolnikov z normotenzivnim glavkomom pokazale izboljšano vidno polje.

Pralnacasan, injiciran v steklovino, je na laboratorijskih živalih s sproženim glavkomom zmanjšal apoptozo ganglijskih celic.

Sintetični eritropoetin, apliciran sistemsko, preprečuje apoptozo ganglijskih celic mrežnice, tako da zmanjša izločanje glutamata in dušikovega oksida.

Zdravljenje s sintetičnim cepivom Glatiramer acetatom je še v kliničnem preizkušanju.

Literatura

1. Chidlow G, Wood JPM, Casson RJ. Pharmacological neuroprotection for glaucoma. *Drugs* 2007; 67: 725–59.
2. Weinreb RN. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 396–8.
3. Goldberg I. Is this neuroprotective drug good for my glaucoma patients? Some key factors in clinical decision-making. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 418–20.

4. Gupta N. Ocular neuroprotection: knowledge gained in translation. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 373–4.
5. Ritch R. Natural compounds: evidence for a protective role in eye disease. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 425–38.
6. Schwartz M. Modulating the immune system: a vaccine for glaucoma? *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 439–41.
7. Kumar DM, Simpkins JW, Agarwal N. Estrogens and neuroprotection in retinal diseases. *Molecular vision* 2008; 14: 1480–6.
8. Zhong L, Bradley J, Shubert W, Ahmed E, Adamis AP, Shima DT, et al. Erythropoietin promotes survival of retinal ganglion cells in DBA/2J glaucoma mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1212–8.
9. Kalapesi FB, Coroneo MT, Hill MA. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 758–63.
10. Hernandez M, Urcola JH, Vecino E. Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments. *Experimental Eye Research* 2008; 86: 798–806.