

(14)

Neurohormonalna regulacja dynamiki cieczy wodnistej jako podstawa farmakoterapii jaskry. Część II – Odptyw cieczy wodnistej

Neuro-hormonal regulation of aqueous humor dynamics as the basis of glaucoma pharmacotherapy. Part II – Aqueous humor outflow

Barbara Terelak-Borys, Iwona Liberek

Z Kliniki Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik: dr n. med. Iwona Liberek

Summary:

The aim of this article is to present current opinion on aqueous humor dynamics regulation and antiglaucoma drugs mechanisms of action. Pharmacotherapy of glaucoma is based mainly on neuro-hormonal processes controlling aqueous humor dynamics. Systemic hormones as well as local hormones and autonomic nervous system mediators are involved in the processes of aqueous humor formation and drainage. Antiglaucoma medications act mainly through activation or inhibition of these systems' receptors, helping to decrease aqueous humor production or improve aqueous humor outflow. In this article (part 2) we describe two groups of antiglaucoma medications (parasympathomimetics, prostaglandin analogues), inhibiting the aqueous humor outflow and mechanisms of their hypotensive effect in the eye.

Słowa kluczowe:

dynamika cieczy wodnistej, odpływ drogą konwencjonalną, odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową, farmakoterapia jaskry, analogi prostaglandyn, parasymptomimetyki.

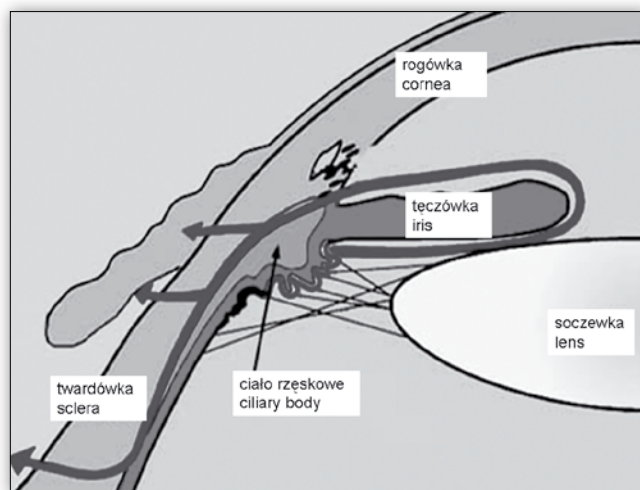
Key words:

aqueous humor dynamics, conventional outflow, uveoscleral outflow, pharmacotherapy of glaucoma, prostaglandin analogues, parasympathomimetics.

Główny mechanizm wzrostu ciśnienia śródgąłkowego w przebiegu neuropatii jaskrowej wiąże się ze wzmożeniem oporów odpływu. Leki, które poprawiają odpływ cieczy wodnistej, uważane są za działające najbardziej przyczynowo w patomechanizmie podwyższonego ciśnienia śródgąłkowego.

Odpływ cieczy wodnistej z gałki ocznej odbywa się dwoma drogami: przez struktury kąta przesączania – tzw. drogą konwencjonalną (ok. 70%) oraz drogą niekonwencjonalną, tzw. naczyniówkowo-twardówkową (ok. 30% – głównie u ludzi młodych) (1). Odpływ cieczy drogą konwencjonalną jest przede wszystkim wynikiem hydrostatycznej różnicy ciśnień pomiędzy komorą przednią a żyłami nadtwardówkowymi (tu wynosi ono 8-12 mmHg) i jest zależny od ciśnienia śródgąłkowego. Wzrost ciśnienia śródgąłkowego w granicach fizjologicznych wiąże się ze wzrostem łatwości odpływu, jednak zbyt wysokie wartości ciśnienia prowadzą do spadku łatwości odpływu wskutek kompresji beleczkowania i kanału Schlemma (2). Odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową polega na zwrotnym wchłanianiu cieczy wodnistej z komory przedniej do ciała rzęskowego powyżej nasady tęczówki (co jest możliwe dzięki brakowi bariery nabłonkowej), następnie ciecz przepływa przez przestrzeń pomiędzy włóknami mięśnia rzęskowego do przestrzeni nadnaczyniówkowej, a stąd przez tkankę twardówki bezpośrednio lub przez kanały, którymi nerwy i naczynia krwionośne przebijają twardówkę, drenowana jest do przestrzeni nadtwardówkowej i wchłaniania do naczyń żylnych i limfatycznych oczodołu i spojówki (2) (ryc. 1).

„Siłę napędową” dla tego odpływu stanowi różnica ciśnień hydrostatycznych pomiędzy komorą przednią a przestrzenią nadnaczyniówkową, która w warunkach fizjologicznych pozostaje



Ryc. 1. Odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową.
Fig. 1. Uveoscleral outflow.

względnie stała i niezależna od wahań ciśnienia śródgąłkowego (u małą wynosi około 4 mmHg). W sytuacji istotnego wzrostu ciśnienia śródgąłkowego odpływ tą drogą jednak również maleje, ze względu na kompresję przestrzeni międzymięśniowych

w ciele rzęskowym (2). Tak więc o łatwości odprowadzania cieczy wodnistej w zasadniczym stopniu decyduje opór odpływu, zależny od szerokości przestrzeni międzybeleczkowych lub międzymięśniowych w ciele rzęskowym.

Szerokość przestrzeni międzybeleczkowych podlega regulacji pośrednio – przez wpływ włókien podłużnych mięśnia rzęskowego, przyczepiających się do ostrogi twardówki i do beleczkowania oraz przez bezpośrednie działanie obecnej w beleczkowaniu populacji komórek o strukturalnych i funkcjonalnych cechach miocytów (zawierają one m.in. białko kurczliwe α -aktyne, charakterystyczną dla komórek mięśni gładkich) (3). Skurcz włókien podłużnych mięśnia rzęskowego w wyniku pobudzenia receptorów cholinergicznym M3 przez acetylocholinę skutkuje rozciągnięciem struktury beleczkowania, poszerzeniem przestrzeni międzybeleczkowych i obniżeniem ciśnienia śródgałkowego przez spadek oporu odpływu cieczy wodnistej drogą konwencjonalną. Jest to również mechanizm, w którym agonista receptora cholinergicznego – pilokarpina – wywiera działanie hipotensyjne w gałce ocznej. Skurcz tych samych włókien, czyli zwiększenie ich wymiaru poprzecznego, powoduje jednocześnie zwężenie szerokości przestrzeni międzymięśniowych w ciele rzęskowym i tym samym wzrost oporu odpływu cieczy drogą naczyniówkowo-twardówkową (2). Wpływ agonistów cholinergicznym na beleczkowanie, ułatwiający odpływ cieczy drogą konwencjonalną, przeważa jednak nad ich działaniem, utrudniającym odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową, prawdopodobnie z powodu większego udziału drogi konwencjonalnej w odpływie cieczy wodnistej. Mięsień rzęskowy posiada także, choć znacznie słabsze, unerwienie współczulne: stymulacja adrenergiczna skutkuje jego rozkurczem wskutek znaczącej przewagi receptorów β -2 (działających relaksacyjnie na włókna mięśniowe) nad receptorami α (wywołującymi skurcz miocytów) (2,3). Relaksacja mięśnia rzęskowego w tym mechanizmie receptorowym powoduje zwiótczenie i zapadnięcie się struktury beleczkowania, zwężenie przestrzeni międzybeleczkowych i spadek odpływu drogą konwencjonalną, natomiast zwiększa się odpływ drogą naczyniówkowo-twardówkową wskutek zmniejszenia się przekroju poprzecznego włókien mięśnia rzęskowego, a tym samym – poszerzenia przestrzeni międzymięśniowych i spadku oporu odpływu w jego obszarze. Podobny efekt na omawiane drogi odpływu cieczy wodnistej daje atropina – antagonist receptorów muskarynowych. Tak więc stan napięcia mięśnia rzęskowego powoduje redystrybucję odpływu cieczy na drogę konwencjonalną i naczyniówkowo-twardówkową (2).

Komórki beleczkowania rogówkowo-twardówkowego o charakterze miocytów mogą podlegać skurczom i rozkurczom pod wpływem odpowiednich mediatorów, a tym samym regulować bezpośrednio szerokość przestrzeni międzybeleczkowych: ich skurcz zwęża przestrzenie międzybeleczkowe i zwiększa opór odpływu, rozkurcz beleczkowania przynosi efekt odwrotny (3). Beleczkowanie rogówkowo-twardówkowe jest zaopatrywane przez włókna układu autonomicznego, jednak unerwienie to jest znacznie słabsze niż ciała rzęskowego.

Wśród receptorów adrenergicznych, obecnych w miocytach beleczkowania, dominują receptory β -2 (2,3,4). Ich pobudzenie, związane ze wzrostem stężenia cAMP, powoduje najprawdopodobniej relaksację tych komórek, co prowadzi do rozluźnienia utkania beleczkowego, poszerzenia przestrzeni międzybe-

leczkowych i zmniejszenia oporów odpływu (2,3). Odwrotnie – stymulacja receptorów α -adrenergicznych powoduje obkurczenie struktury beleczkowania i przynosi wzrost oporu odpływu (3). Adrenalina w niższych stężeniach, wykazując większe powinowactwo do receptorów β , powoduje poprawę łatwości odpływu, w wyższych stężeniach – gdy wzrasta jej powinowactwo do receptorów α – zmniejsza łatwość odpływu przez beleczkowanie w warunkach doświadczalnych (3). Ze względu na ilościową przewagę receptorów β -2 na beleczkowaniu i niskie stężenie katecholamin w cieczy wodnistej ich działanie na odpływ cieczy drogą konwencjonalną powinno prowadzić do spadku oporu odpływu. Nie wiadomo jednak, czy katecholaminy w warunkach fizjologicznych w ogóle oddziałują na beleczkowanie, ponieważ ich stężenie w cieczy wodnistej jest kilkakrotnie niższe od niezbędnego do stymulacji receptorów β (5). Wpływ układu adrenergicznego na beleczkowanie pozostaje wciąż nie do końca wyjaśniony. Możliwe, że jest on znikomy, na co wskazuje również to, że nie istnieją dobowe wahania łatwości odpływu cieczy, zależne od zmian aktywności układu adrenergicznego, tak jak ma to miejsce w przypadku produkcji cieczy wodnistej. Być może jest to przyczyną braku oddziaływania β -blokerów (potencjalnie niekorzystnego) na opór odpływu w beleczkowaniu w warunkach terapii jaskry poprzez analogię do ich wpływu na blokowanie tylko tej części aktywnej sekrecji cieczy wodnistej, która jest zależna od zwiększonego napięcia adrenergicznego (5). Natomiast uważa się, że wpływ hipotensyjny egzogennej adrenaliny, który w znaczącym stopniu zależy od poprawy łatwości odpływu drogą konwencjonalną, związany jest właśnie ze stymulacją receptorów β -2 beleczkowania (2,3). Wskazuje na to m.in. obserwacja, że efekt ten jest hamowany przez β -blokery (3), przy czym najslabiej hamująco działa betaksolol ze względu na niewielką liczbę receptorów β -1 w beleczkowaniu (5). Działanie adrenaliny, poprawiające odpływ przez beleczkowanie, jest zmniejszane na skutek jednoczesnego rozkurczu mięśnia rzęskowego, choć równocześnie ulega poprawie odpływ drogą niekonwencjonalną (2). Terapeutyczny efekt hipotensyjny adrenaliny, mimo zarówno obniżania aktywnej sekrecji cieczy, jak i poprawy łatwości odpływu, jest najslabszy wśród wszystkich leków przeciwjaskrowych, najprawdopodobniej ze względu na niejednoznaczne i różnokierunkowe oddziaływania receptorowe.

W beleczkowaniu występują również receptory cholinergiczne M3, są one jednak znacząco mniej liczne niż w mięśniu rzęskowym. Pobudzenie receptorów M3 w komórkach beleczkowania wywiera przeciwny skutek na stan oporu odpływu drogą konwencjonalną niż pobudzenie ich w mięśniu rzęskowym: skurcz beleczkowania zwęża przestrzenie międzybeleczkowe i pogarsza łatwość odpływu (3). Efekt poprawy łatwości odpływu drogą konwencjonalną pod wpływem acetylocholin lub pilokarpiny przeważa z powodu funkcjonalnej przewagi biernego rozciągnięcia struktury beleczkowania nad jego czynnym skurczem, najprawdopodobniej zależnej od różnic w intensywności unerwienia przywspółczulnego tych tkanek.

W beleczkowaniu obecne są również zakończenia nerwowe autonomiczne, zawierające mediatory peptydowe: NPY i VIP (2). Ich rola nie jest w pełni poznana, lecz wydaje się, że NPY mógłby pogarszać odpływ drogą konwencjonalną, powodując wzrost stężenia jonów wapniowych w komórkach beleczkowa-

nia i ich skurcz (6), natomiast możliwe, że VIP wywiera efekt przeciwny, wynikający ze stymulacji wytwarzania cAMP i działania relaksacyjnego (2).

Beleczkowanie może podlegać także oddziaływaniom mediatorów, wytwarzanych miejscowo w tkankach przedniego odcinka gałki ocznej. Endotelina-1 (ET-1), najsilniejsza znana obecnie substancja naczynioskurczowa, wykryta po raz pierwszy w śródbłonku naczyniowym, jest produkowana przez komórki nabłonka bezbarwnikowego ciała rzęskowego i jej stężenie w cieczy wodnistej jest istotnie wyższe niż we krwi (7). Działa ona obkurczająco na beleczkowanie, pogarszając łatwość odpływu drogą konwencjonalną (3), jednak opisywano także jej działanie poprawiające odpływ tą drogą, które mogłoby wynikać ze skurczu mięśnia rzęskowego (8). Fizjologicznym antagonistą ET-1 w naczyniach krwionośnych, wywołującym ich rozkurcz, jest tlenek azotu (NO), wytwarzany również przez śródbłonek naczyniowy. W obszarze beleczkowania działa on także przeciwstawnie do ET-1, powodując relaksację tej struktury (3). Wykazano, że leki o działaniu naczyniorozkurczowym, takie jak blokery kanału wapniowego, wywołują rozkurcz beleczkowania (3) i mogą poprawiać odpływ drogą konwencjonalną.

Do substancji o charakterze lokalnych hormonów (autakoidów), które są produkowane i działają w obszarze przedniego odcinka gałki ocznej na dynamikę cieczy wodnistej, należą prostaglandyny (PG). Wpływ ten u człowieka wykazują głównie dwie grupy tych mediatorów: PGE i PGF 2α , które obniżają ciśnienie śródgałkowe na drodze poprawy łatwości odpływu, szczególnie drogą naczyniówkowo-twardówkową (1,9). Receptory EP, z którymi wiąże się PGE, występują m.in. w mięśni rzęskowym i beleczkowaniu, natomiast receptory FP (specyficzne dla PGF 2α) – w mięśni rzęskowym (9). PGE wywołują relaksację mięśnia rzęskowego oraz beleczkowania (3,9), co może powodować poprawę łatwości odpływu cieczy wodnistej oboma drogami. Stymulatorem produkcji PGE jest m.in. adrenalina (9), prawdopodobnie przez pośrednictwo receptorów α -2 adrenergicznych. Sugeruje to, że selektywne α -2 adrenomimetyki (szczególnie wysoce selektywne, do których zalicza się brimonidyna) mogą powodować poprawę łatwości odpływu drogą niekonwencjonalną (10). Część efektu hipotensyjnego adrenomimetyków nieselektywnych, związana z poprawą łatwości odpływu, może dokonywać się przez pośrednictwo PG. Przemawia za tym obserwacja, że inhibitory syntezy PG (niesterydowe leki przeciwzapalne) zmniejszają efekt hipotensyjny adrenaliny w gałce ocznej (2). Próby zastosowania PGE jako leków obniżających ciśnienie śródgałkowe u człowieka zakończyły się jednak niepowodzeniem, między innymi ze względu na niestale i niejednoznaczne efekty oraz działania niepożądane (9,11). PGE mają najsilniejsze w grupie tych mediatorów działanie prozapalne, a rozszerzenie naczyń krwionośnych i wzrost przepuszczalności bariery krew–ciecz wodnista (9) skutkuje zwiększeniem ilości białek i komórek zapalnych w cieczy wodnistej, co może sprzyjać blokowaniu odpływu przez beleczkowanie. Szczególnie silny i jednoznaczny wpływ, poprawiający łatwość odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową, mają PGF 2α i ich syntetyczne pochodne, stosowane jako leki przeciwjaskrowe najnowszej generacji: latanoprost i travoprost (eikozanoidy), bimatoprost (prostamid), unoproston (dokozanoid) (9,11). Analogi PG są lipofilnymi prolekami, które w rogówce ulegają enzymatyczne-

mu przekształceniu do postaci wolnych kwasów o charakterze hydrofilnym, co ułatwia ich dalszą penetrację do cieczy wodnistej. Stymulacja receptorów FP w ciele rzęskowym skutkuje aktywacją enzymów z grupy metaloproteinaz, które wywołują przebudowę tkanki łącznej, otaczającej włókna mięśnia rzęskowego (tzw. macierzy zewnątrzkomórkowej), polegającą na degradacji różnych typów kolagenu, lamininy, fibronektyny, kwasu hialuronowego (1). W wyniku tego następuje zmniejszenie ilości macierzy zewnątrzkomórkowej i poszerzenie przestrzeni międzymięśniowych w ciele rzęskowym, co powoduje bardzo duży spadek oporu odpływu i wzrost odprowadzania cieczy drogą naczyniówkowo-twardówkową nawet o 100% (1). Mimo że aktywacja receptorów FP skutkuje wzrostem stężenia jonów wapniowych w komórkach (9), nie wykazano, aby leki z tej grupy działały obkurczająco na mięsień rzęskowy (3), a wręcz przeciwnie – obserwowany jest nawet pewien efekt relaksacyjny (4,9), który może wspomagać poprawę łatwości odpływu drogą niekonwencjonalną. Efekt ten można próbować wyjaśniać ich słabym powinowactwem do receptorów EP. Nieobecność receptorów FP na beleczkowaniu (9) skutkuje brakiem działania obkurczającego leków z tej grupy na jego strukturę (3).

Efekt hipotensyjny analogów PGF 2α jest porównywalny, a nawet wyższy, niż β -blokerów, za wyjątkiem unoprostonu, który wykazuje najslabsze (i stosunkowo bardzo niskie) powinowactwo do receptora FP (1,9). Zaletą leków z tej grupy jest obniżanie ciśnienia śródgałkowego w nocy, co tłumaczy się brakiem dobowego rytmu regulacji odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową (12). Dzięki mechanizmowi hipotensyjnemu, związanemu z poprawą łatwości odpływu, analogi PG, podobnie jak parasympatykomimetyki, działają synergistycznie z lekami, hamującymi produkcję cieczy wodnistej, głównie β -blokerami i inhibitorami AW (1). Mimo, że pilokarpina kurczy mięsień rzęskowy, jednak nie blokuje całkowicie hipotensyjnego efektu analogów PG z tego powodu, że ich główny wpływ wiąże się z degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej w ciele rzęskowym (12).

Procesy regulacji dynamiki cieczy wodnistej nie są jeszcze do końca poznane, a ich złożoność powoduje, że działanie leków przeciwjaskrowych, nawet tych najstarszych, oczekuje jeszcze dokładnego wyjaśnienia. Obecnie wydaje się, że przyszłość terapii jaskry związana będzie z analogami prostaglandyn, miejscowo wytwarzanych hormonów, których siła działania hipotensyjnego jest równa lub przewyższa dotychczas stosowane leki, opierające się głównie na oddziaływaniu ogólnoustrojowych układów neurohormonalnych.

Piśmiennictwo:

1. Wierzbowska J., Stankiewicz A.: *Teoretyczne i kliniczne aspekty zastosowania prostaglandyn w leczeniu jaskry*. Klin. Oczna, 2004, 106, 352-359.
2. Nilsson S.F.E., Bill A.: *Physiology and neurophysiology of aqueous humor inflow and outflow* (w): Textbook of Ophthalmology, 1994, vol.7 – Glaucoma: 1.17-1.34.
3. Wiederholt M.: *New aspects in aqueous humor dynamics*. (w): Pharmacotherapy of glaucoma, Hans Huber, Bern, 2000, 65-72.
4. Haefliger I.O., Fleischhauer J., Flammer J.: *Pharmacological mechanisms of action of drugs commonly used to treat glaucoma patients*. (w): Pharmacotherapy of glaucoma, Hans Huber, Bern, 2000, 17-24.

5. Bron A.J., Chidlow G., Melena J., Osborne N.N.: *Beta-blockers in the treatment of glaucoma*. (w): Pharmacotherapy of glaucoma, Hans Huber, Bern, 2000, 79-114.
6. Ohuchi T., Tanihara H., Yoshimura N.: *Neuropeptide Y- induced Ca²⁺ transients in cultured bovine trabecular cells*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1992, 33, 1676-1684.
7. Flammer J.: *Endothelin in the pathogenesis of glaucoma*. (w): Vascular risk factors and neuroprotection in glaucoma – update 1996. Kugler Publications Amsterdam/ New York 1997, 97-104.
8. Erickson-Lamy K., Korbmayer C., Schuman J.S., Nathanson J.A.: *Effect of endothelin on outflow facility and accommodation in the monkey eye in vivo*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1991, 32, 492-495.
9. Schmidt K.G.: *Prostaglandin receptors in ocular tissues and their pharmacological influence*. (w): Pharmacotherapy of glaucoma, Hans Huber, Bern, 2000, 159-168.
10. Kaufman P.L., Gabelt B.A.: *α -2 adrenergic agonist effect on aqueous humor dynamics*. J. Glaucoma, 1995, 4, Suppl. 1, 8-14.
11. Drewe J.: *Lipids and glaucoma*. (w): Glaucoma therapy – current issues and controversies, Martin Dunitz, Londyn, 2004, 61-68.
12. Larsson L.-I., Alm A.: *Clinical aspects of uveoscleral outflow*. (w): Uveoscleral outflow. Biology and clinical aspects. Mosby-Wolfe Medical Communication, Barcelona, 1998, 73-86.

X Jubileuszowe Sympozjum Sekcji Zapobiegania Ślepotcie i Rehabilitacji Słabowidzących, PTO, Warszawa, 5-6 listopada 2004 r.

Praca wpłynęła do Redakcji 25.04.2005 r. (756)
Zakwalifikowano do druku 20.12.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Barbara Terelak-Borys
Klinika Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia
Podyplomowego
SPSK im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa

XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej odbędzie się w dniach 20-22 września 2007 roku w Bydgoszczy

Głównymi tematami obrad będą:

Leczenie wad wrodzonych
Leczenie zniekształceń pourazowych i pochorobowych
Mikrochirurgia
Chirurgia estetyczna
Chirurgia odtwórcza włosów

Zainteresowanych Zjazdem prosimy o zgłoszenia na adres Komitetu Organizacyjnego:

Katedra i Klinika Chirurgii Plastycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax: 48 52 585 40 17
e-mail: kikchirplast@cm.umk.pl

Prof. zw. dr hab. n. med. Julia Kruk-Jeromin – prezes PTCHPRIE
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Zieliński – przewodniczący Komitetu Organizacyjnego