

ANALÓGY PROSTAGLANDÍNŮV V LIEČBE GLAUKÓMU

Zuzana Baťová, Magdaléna Kuželová, Pavel Švec

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Článok rozoberá stále aktuálnu problematiku glaukómu a predstavuje nový farmakoterapeutický prístup v jeho liečbe. Popri klasickej liečbe betablokátormi, parasymptomimetikami a inhibítormi karboanhydrázy sa v nej stále častejšie začínajú uplatňovať nové, moderné liečivá zo skupiny analógov prostaglandínov. V súčasnosti máme pre liečbu glaukómu už aj na Slovensku dostupných niekoľko analógov prostaglandínu: latanoprost, bimatoprost a travoprost.

Kľúčové slová: glaukóm, analógy prostaglandínov.

PROSTAGLANDIN ANALOGUES IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA

The goal of this article is to discuss the problematic of glaucoma and to introduce new pharmacological treatment of glaucoma. The initial drug treatment involves topical cholinergic agonists, beta blockers or carbonic anhydrase inhibitors. One of the most recent contributions to the therapeutic arsenal available for the treatment of glaucoma is a new class of drugs called prostaglandin analogues. Several agents in this class are now available in Slovakia: latanoprost, bimatoprost and travoprost.

Key words: glaucoma, prostaglandin analogues.

Úvod

Glaukóm je celosvetovo druhou najčastejšou príčinou ireverzibilnej slepoty, bezprostredne po diabetes mellitus a najčastejšou príčinou slepoty u černochoch (1). Rozlišujeme dva základné typy glaukómu: primárny a sekundárny. Subklasifikácia na glaukóm s otvoreným alebo uzavretým uhlom vychádza z mechanizmu vzniku obštrukcie odtoku vnútroočnej tekutiny (2).

Celosvetová prevalencia glaukómu sa pohybuje okolo 66,8 milióna pacientov (3). Počet ľudí postihnutých týmto ochorením sa na Slovensku odhaduje na 45 000, z toho 75 % z nich má primárny glaukóm s otvoreným uhlom. Ochorenie tak predstavuje vážny nielen oftalmologický ale aj celospoločenský problém.

Jedná sa o chronickú progresívnu neuropatiu zrakového nervu charakterizovanú ireverzibilnými zmenami v zornom poli (2). Pacienti vyššieho veku, s výskytom glaukómu v rodine, s diabetes mellitus alebo hypertenziou sú považovaní za rizikových z hľadiska vzniku glaukómu. Jeden z hlavných rizikových faktorov predstavuje zvýšený vnútroočný tlak. Liečba glaukómu je preto zameraná najmä na jeho zníženie na hodnotu, ktorá nepoškodzuje terč zrakového nervu. Popri klasickej liečbe betablokátormi, parasymptomimetikami a inhibítormi karboanhydrázy sa v nej stále častejšie presadzujú aj nové liečivá zo skupiny analógov prostaglandínov.

Patofyziológia glaukómu a možnosti farmakologického ovplyvnenia

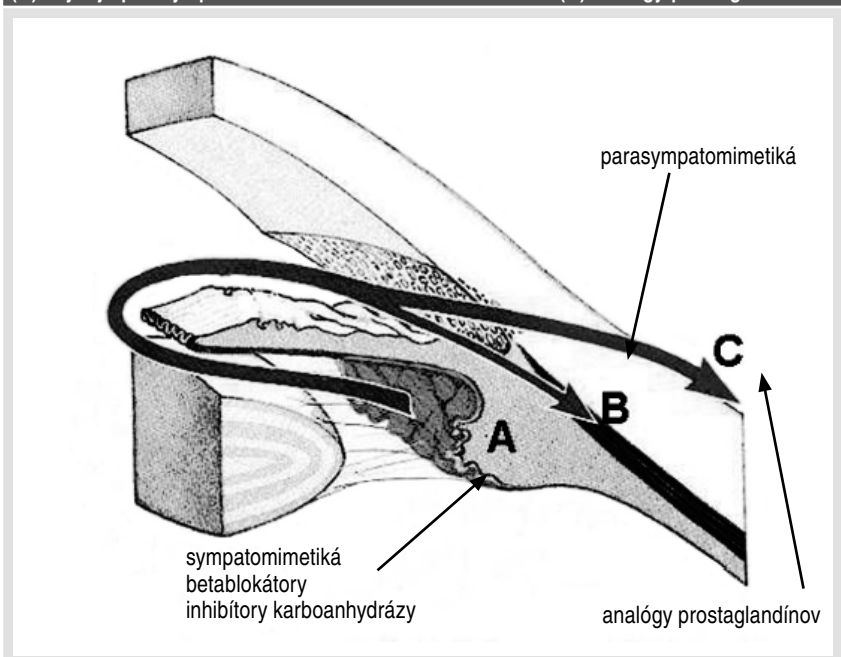
Patofyziologické mechanizmy glaukómu sú úzko spojené s tvorbou a odtokom komorovej tekutiny. Komorová tekutina sa tvorí vo výbežkoch corpus ciliare a vyplní zadnú a pred-

nú komoru oka, v ktorej cirkuluje. Rezorbuje sa dvoma spôsobmi. Približne 90 % komorovej tekutiny sa odvádza tradičnou – episklerálnou cestou. V tomto prípade prebieha rezorbcia cez trabekulárnu sieť a Schlemmov kanálik do episklerálnych vén, ktoré ju odvádzajú do systémovej cirkulácie. Netradičnou – uveosklerálnou cestou sa odvádza zvyšných 10 % komorovej tekutiny. Tekutina prechádza v tomto prípade cez corpus ciliare do suprachoroidálneho priestoru. V tomto mieste je následne choroidálnymi a sklerálnymi cievami odvádzaná do systémovej cirkulácie (2).

Medikamentózne vieme zasiahnuť do tvorby ako aj do odtoku komorovej tekutiny.

Medzi tradične používané liečivá v liečbe glaukómu patria najdlhšie používané parasymptomimetiká. Začiatkom 20. storočia sa začali používať neselektívne sympatomimetiká, v roku 1954 bol prvýkrát použitý na zníženie vnútroočného tlaku acetazolamid zo skupiny inhibítorov karboanhydrázy, v 70-tych rokoch 20. storočia sa objavili v liečbe glaukómu betablokátory. Tvorbu komorovej tekutiny znižujú sympatomimetiká, inhibítory karboanhydrázy a betablokátory. Odtok episklerálnou cestou zvyšujú parasymptomimetiká. Pomerne nový terapeutický prístup predstavujú analógy prostaglandínov, ktoré zvyšujú odtok komorovej tekutiny uveosklerálnou cestou (obrázok 1).

Obrázok 1. (upravené podľa Xanski, 2000) – Schéma tvorby a odtoku komorovej tekutiny. Komorová tekutina sa tvorí vo výbežkoch corpus ciliare (A). Jej tvorbu znižujú sympatomimetiká, betablokátory a inhibítory karboanhydrázy. Odtok komorovej tekutiny episklerálnou cestou (B) zvyšujú parasymptomimetiká a uveosklerálnou cestou (C) analógy prostaglandínov



Na Slovensku je už niekoľko rokov dostupný jeden z prvých používaných prostaglandínových analógov – **latanoprost**. V priebehu roka 2003 boli zaregistrované dva nové analógy prostaglandínov – **bimatoprost** a **travoprost**, ktoré rozširujú paletu liečiv tohto typu používaných v liečbe glaukómu.

Latanoprost, bimatoprost a travoprost sú syntetické prostamidy štrukturálne blízke PGF 2-alfa. Prostamidy, ako sa tieto liečivá nazývajú, sú definované ako analógy prostaglandínov, ktoré vykazujú očné hypotenzívnu aktivitu. Pre jednotlivé prostaglandíny sú identifikované špecifické druhy receptorov označované ako P receptory s precedenčným písmenom, ktoré indikuje prirodzený prostaglandín na ktorý je receptor citlivý. Napríklad FP receptory sú špecifické pre PGF 2- alfa, EP receptory (EP1-EP4) pre PGE 2 (4).

Mechanizmus účinku prostamidov na molekulárnej úrovni spočíva v stimulácii prostaglandínových FP receptorov na povrchu buniek vyskytujúcich sa v corpus ciliare. Aktivácia receptorov vedie k zvýšenej expresii génov pre enzýmy matrixových metaloproteínáz, ktoré obsahujú v katalytickom mieste ióny Ca^{2+} a Zn^{2+} . Do tejto skupiny enzýmov, ktoré degradujú extracelulárnu hmotu patria aj kolagenázy rozkladajúce kolagénne vlákna. Extracelulárna hmota, ktorá je degradovaná účinkom enzýmov sa stáva permeabilnejšou pre odtok komorovej tekutiny uveosklerálnou cestou (5, 6). Rozdiel medzi jednotlivými analógmi prostaglandínov je v selektivite väzby. Bimatoprost a latanoprost vykazujú afinitu nielen k prostaglandínovým FP receptorom ale aj EP-1 receptorom. Aktivácia EP-1 receptora je spojená so zvýšenou percepciou bolesti a hyperémiou. Travoprost je vysoko selektívny agonista FP receptorov, ktorý nevykazuje afinitu k iným prostaglandínovým receptorom (tabuľka 1).

Cieľom podávania analógov prostaglandínov je zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku pri glaukóme s otvoreným uhlom a vnútroočnej hypertenzii. Liečbu môže indikovať oftalmológ ako liek druhej voľby v monoterapii – po zlyhaní lieku prvej voľby jeho kontraindikácii alebo intolerancii. **Latanoprost a travoprost** sa aplikujú vo forme esterového proliečiva,

Tabuľka 1 – porovnanie jednotlivých analógov prostaglandínov vzhľadom k selektivite väzby na receptory, formy liečiva, hyperémii a uchovávaníu.

	názov prípravku	selektivita väzby k FP receptorom	prodrug	hyperémia	uchovávanie
latanoprost	XALATAN®	++	+	+	2–80°C
bimatoprost	LUMIGAN®	+++	–	+++	250°C
travoprost	TRAVATAN®	++++	+	+++	250°C

na rozdiel od **bimatoprostu**, ktorý je voľnou kyselinou (tabuľka 1). Esterázy, ktoré sa nachádzajú v rohovke hydrolyzujú proliečivá na aktívnu voľnú kyselinu. Zníženie vnútroočného tlaku začína 4 hodiny po podaní a maximálny účinok je dosiahnutý do 8–12 hodín. Optimálny účinok sa dosiahne pri aplikácii prípravkov vo večerných hodinách, kedy dôjde k pokrytiu raňajších najvyšších hodnôt vnútroočného tlaku. Zníženie vnútroočného tlaku pretrváva najmenej 24 hodín, čo umožňuje dávkovanie 1x denne a zvyšuje compliance pacienta. V prípade nedostačujúceho terapeutického účinku je možné výhodne kombinovať analógy prostaglandínov s inými antiglaukomatikami pôsobiacimi odlišným mechanizmom účinku, napr. s betablokátormi (timolol), inhibítormi karboanhydrázy (dorzolamid) alebo parasymptomimetikami (pilocarpín).

Hyperémia spojiviek patrí medzi časté lokálne nežiaduce účinky prostamidov. **Bimatoprost a travoprost** vykazujú väčší hyperemický účinok v porovnaní s **latanoprostom** (tabuľka 1) (7). Uvádza sa, že výskyt hyperémie súvisí s chemickou štruktúrou látok. Väzba medzi uhlíkmi 13–14 je v molekule **bimatoprostu** a **travoprostu** nenasýtená, zatiaľ čo v štruktúre **latanoprostu** je nasýtená

(8). Pacient by mal byť informovaný ešte pred začatím liečby o zriedkavých nežiadúcich účinkoch ako sú predĺženie rias, stmavnutie rias a kože viečok, zvýšená pigmentácia dúhovky. Zvyšovanie množstva pigmentu súvisí so schopnosťou prostaglandínov stimulovať tvorbu melanínu v melanocytoch. Uvedené zmeny nastávajú pomaly, sú ireverzibilné a môžu viesť k rozdielnej farbe očí, pokiaľ je liečené iba jedno oko.

Z farmaceutických údajov stojí za povšimnutie teplota skladovania novších analógov prostaglandínov. Zatiaľ čo latanoprost musí byť skladovaný pri teplote 2–8 °C, bimatoprost a travoprost sa môže uchovávať pri izbovej teplote (tabuľka 1).

Záver

Analógy prostaglandínov predstavujú nový terapeutický prístup v liečbe glaukómu. Pôsobia mechanizmom zvýšenia odtoku komorovej tekutiny uveosklerálnou cestou. Môžu zvýšiť kvalitu života najmä u tých pacientov, u ktorých nenašli uplatnenie lieky prvej voľby používané na zníženie vysokého vnútroočného tlaku. Určite k tomu príspeje dobrá znášanlivosť prípravkov obsahujúcich analógy prostaglandínov.

Literatúra

1. Rimoldi J. Focusing on glaucoma. Drug Topics 1999; 2 August: 67–76. www.drugtopics.com.
2. Xanski JJ. Clinical Ophthalmology. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000: 185–187.
3. Quigley HA.. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996; 80: 389–393.
4. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology VIII. Classification of prostanoid receptors: properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes. Pharmacol Rev 1994; 46: 205–229.
5. Wienreb RN, Kashiwagi K, Kashiwagi F. Prostaglandins increase metalloproteinase activity in medium of human ciliary smooth muscle cells in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38: 2772–2780.
6. Schacknow PN. Balancing power and control in glaucoma therapy. Ocular surgery news 2003; 3: 8–9.
7. Parish RK, Palmberg P, Sheu WP. A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. Am J Ophthalmol 2003; 135(5): 688–703.
8. Stjernschantz JW. From PGF2-Isopropyl Ester to Latanoprost, A review of the development of Xalatan. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 1134–1145.