

# ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	2
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ .....	4
Αξιολόγηση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και της στιβάδας των νευρικών ινών....	4
Έλεγχος Οπτικού Πεδίου .....	8
Περίληψη .....	10
ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ .....	10
Οι χολινεργικοί παράγοντες και οι μη εκλεκτικοί αγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων.....	11
Οι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων .....	12
Οι Αναστολείς της Καρβονικής Ανυδράσης .....	17
Συγκεκριμένη Θεραπεία Συνδυασμού Φαρμάκων .....	19
Τα ανάλογα προσταγλανδινών .....	21
Εκλεκτικοί Αγωνιστές α <sub>2</sub> -αδρενεργικών Υποδοχέων.....	24
Περίληψη .....	27
ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ....	29
Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς.....	29
Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς στο γλαύκωμα .....	30
Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων και αγωνιστές των α <sub>2</sub> -αδρενεργικών υποδοχέων ως νευροπροστατευτικοί παράγοντες στο γλαύκωμα .....	33
Οι νευροπροστατευτικές δράσεις της βριμονιδίνης σε ισχαιμικά μοντέλα γλαυκώματος .....	35
Νευροπροστατευτικές δράσεις της βριμονιδίνης σε βλάβη του οπτικού νεύρου.....	38
Ενίσχυση των σημάτων επιβίωσης .....	40
Μελλοντικές κατευθύνσεις για την αξιολόγηση της νευροπροστασίας με τη θεραπεία με βριμονιδίνη.....	41
Περίληψη .....	41

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα γλαυκώματα αποτελούν μία «οικογένεια» παθήσεων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από προοδευτική οπτική νευροπάθεια με συνοδό απώλεια οπτικού πεδίου. Η οπτική νευροπάθεια αντιπροσωπεύει μία βαθμιαία απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς (RGC)<sup>1,2</sup> με την επακόλουθη κοίλανση της κεφαλής του οπτικού νεύρου, ως αποτέλεσμα της απώλειας των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς εντός του οπτικού δίσκου.

Η θεραπεία του γλαυκώματος έχει παραδοσιακά εστιαστεί στην ελάττωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ), τον μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου για το γλαύκωμα. Ωστόσο, παρ' ότι η μείωση ή ο έλεγχος της ΕΟΠ είναι σημαντικοί, η επαναφορά της ΕΟΠ σε φυσιολογικά όρια δεν εξασφαλίζει τη σταθερότητα και διατήρηση των οπτικών πεδίων σε ασθενείς με γλαύκωμα. Η συνεχιζόμενη επιδείνωση της γλαυκωματικής οπτικής νευροπάθειας, ακόμη και μετά τον έλεγχο της ΕΟΠ είτε με φαρμακευτική αγωγή είτε με χειρουργική επέμβαση, καθώς και το γεγονός ότι ορισμένοι γλαυκωματικοί ασθενείς παρουσιάζουν τιμές ΕΟΠ εντός των φυσιολογικών ορίων, υποδηλώνουν ότι ανεξάρτητοι της ενδοφθάλμιας πίεσης παράγοντες διαδραματίζουν κάποιον ρόλο στην ανάπτυξη του γλαυκώματος.<sup>3-6</sup>

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες οι οποίοι πιθανώς να συμβάλλουν στην προοδευτική επιδείνωση της οπτικής νευροπάθειας στο γλαύκωμα, μετά την πτώση της ΕΟΠ σε φυσιολογικές τιμές. Η μη συμμόρφωση των ασθενών στην αντιγλαυκωματική θεραπεία μπορεί να επηρεάσει τον έλεγχο της ΕΟΠ και την τελική πρόοδο της απώλειας των οπτικών πεδίων. Επιπροσθέτως, η πίεση - στόχος για τα γλαυκωματικά μάτια είναι βασισμένη στο φυσιολογικό εύρος τιμών της ΕΟΠ για άτομα χωρίς γλαύκωμα. Δεν είναι σαφές αν ανάλογες τιμές ΕΟΠ είναι κατάλληλες για τα γλαυκωματικά μάτια. Με βάση τη θεώρηση αυτή, είναι πιθανό ότι τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς ή/και η lamina cribrosa (διάτρητη στιβάδα) των γλαυκωματικών οφθαλμών είναι υπερευαίσθητα στην

επίδραση της ΕΟΠ, έτσι ώστε ακόμη και όταν η πίεση ευρίσκεται εντός των «φυσιολογικών ορίων», οι νευρώνες τελικώς αποθνήσκουν (καταστρέφονται). Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να έχουν υποστεί ένα ή περισσότερα επεισόδια υπερβολικά υψηλής ΕΟΠ νωρίτερα στη διάρκεια της ζωής τους, τα οποία να έχουν πυροδοτήσει μία μη-αναστρέψιμη διαδικασία κυτταρικού θανάτου για τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Η γενετικώς καθοριζόμενη παθοφυσιολογία του οφθαλμού είναι επίσης δυνατόν να διαδραματίζει ένα ρόλο στην ανάπτυξη κληρονομικών περιπτώσεων γλαυκώματος. Έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρωτεΐνης που παράγεται ως απάντηση στα γλυκοκορτικοειδή μετά από διέγερση με ιστό του ηθμού (TIGR), το οποίο συμβάλλει στον έλεγχο της αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού μέσω του τραμπέκουλου.<sup>7,8</sup> Τέλος, και άλλοι, ανεξάρτητοι της ενδοφθάλμιας πίεσης παράγοντες, όπως οι μεταβολές της αιματικής ροής ή μεταβολικοί παράγοντες είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του γλαυκώματος.

Ο τελικός στόχος της θεραπείας του γλαυκώματος θα πρέπει ιδανικά να μην εστιάζεται μόνον στην αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου (π.χ τη μείωση ή τον έλεγχο της ΕΟΠ), αλλά και στους πάσχοντες ιστούς (π.χ τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς), σε μία προσπάθεια να προστατευθεί το οπτικό νεύρο και να διατηρηθεί το οπτικό πεδίο. Κατά συνέπεια, οι πλέον πρόσφατες ερευνητικές προσπάθειες έχουν ως στόχο την καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας του οπτικού νεύρου, με σκοπό την ανάπτυξη φαρμακολογικών παρεμβάσεων ικανών να παρεμποδίσουν τον θάνατο των νευρώνων. Αν και κανένα φάρμακο δεν έχει αποδειχτεί ικανό να προλαμβάνει ή να επιβραδύνει την προοδευτική επιδείνωση της οπτικής νευροπάθειας στο γλαύκωμα στους ανθρώπους, υπάρχουν μερικές ουσίες που υπόσχονται αρκετά κατά τη χρήση τους σε ζωικά μοντέλα.

Στο παρόν κείμενο θα επιχειρήσουμε μία ανασκόπηση της διάγνωσης του γλαυκώματος, των σύγχρονων φαρμακευτικών εναλλακτικών επιλογών της θεραπείας του και των πιθανών μηχανισμών που ευθύνονται για το θάνατο των

γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, σε σχέση με τη σύγχρονη έρευνα που διεξάγεται με δυνητικώς νευροπροστατευτικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος.

## **ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ**

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το γλαύκωμα είναι μία πάθηση στην οποία προσβάλλονται τα γαγγλιακά νευρικά κύτταρα. Ωστόσο, ποσοστό έως και 40% των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς είναι δυνατόν να έχουν καταστραφεί πριν από τον εντοπισμό της πρωϊμότερης λειτουργικής βλάβης. Με άλλα λόγια, όταν η λειτουργική βλάβη είναι εμφανής, η νόσος είναι καλά εδραιωμένη. Κατά συνέπεια, στόχος της διάγνωσης του γλαυκώματος πρέπει να είναι ο εντοπισμός της νόσου όσο το δυνατόν ταχύτερα, ώστε να εφαρμοστεί η πλέον αποτελεσματική θεραπεία και να προληφθεί η μη αναστρέψιμη απώλεια όρασης. Η αξιολόγηση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και του πάχους της στιβάδας των οπτικών ινών, σε συνδυασμό με έλεγχο των οπτικών πεδίων και μέτρηση της ΕΟΠ, συνιστούν τη βάση για τη διάγνωση του γλαυκώματος.

### ***Αξιολόγηση της κεφαλής του οπτικού νεύρου και της στιβάδας των νευρικών ινών***

Η εμφάνιση μεταβολών στην κεφαλή του οπτικού νεύρου αποτελεί ένα από τα πρωϊμότερα σημεία της παθολογίας του γλαυκώματος και μπορεί να προηγείται κάθε εντοπίσιμης απώλειας της όρασης. Η στερεοσκοπική αξιολόγηση του οπτικού δίσκου είναι η πλέον συμβατική και ολιγότερο δαπανηρή διαθέσιμη τεχνική για τον εντοπισμό και την παρακολούθηση της προοδευτικής κοίλανσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Ωστόσο, η τεχνική αυτή δεν είναι αντικειμενική και υπόκειται σε ερμηνεία της «υγείας» του οπτικού δίσκου.

Τα τεχνολογικά επιτεύγματα σχετικά με τη μέτρηση των μεταβολών της κεφαλής του οπτικού νεύρου υπήρξαν δραματικά, με τα σημαντικότερα από αυτά να έχουν

επισυμβεί στη διάρκεια των 5-10 προηγούμενων ετών. Μία από τις νέες τεχνικές περιλαμβάνει τη χρήση ομοεστιακού laser οφθαλμοσκοπίου σάρωσης (CSLO). Κατ' αυτήν λαμβάνεται μία σειρά οπτικών τομών σε 32 εστιακά επίπεδα, οι οποίες στη συνέχεια ανασυντίθενται σε μία τρισδιάστατη εικόνα. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να αποθηκευθούν για μελλοντική χρήση, με τη βοήθεια ενός υπολογιστή. Μόνο μία μικρή περιοχή-σημείο στον αμφιβληστροειδή φωτίζεται. Η κατ' επίπεδον απεικόνιση είναι δυνατή, επειδή οι ανακλάσεις από τα εκτός εστίας επίπεδα «μπλοκάρονται», εξαιτίας της μεγέθους καρφίτσας οπής του διαφράγματος του ανιχνευτή της συσκευής. Μελέτες έχουν δείξει ότι με τη χρήση ομοεστιακού laser οφθαλμοσκοπίου σάρωσης (CSLO) λαμβάνονται εξαιρετικοί «χάρτες» του οπτικού νεύρου, και ότι υπάρχει ικανοποιητική συμβατότητα των μετρήσεων της αναλογίας κοίλανσης προς τη διάμετρο του οπτικού δίσκου (cup-to-disk ratio), σε σύγκριση με τις αντίστοιχες της στερεοσκοπικής φωτογραφίας

Ο Heidelberg Retinal Tomographer (HRT) διατίθεται στο εμπόριο και συνοδεύεται από λογισμικό το οποίο έχει τη δυνατότητα να υπολογίσει τομογραφικές παραμέτρους του οπτικού νεύρου, στις οποίες περιλαμβάνονται η περίμετρος της κοίλανσης, το cup-to-disk ratio, ο όγκος της κοίλανσης, η περιοχή του χείλους του οπτικού δίσκου, ο όγκος του χείλους του οπτικού δίσκου και το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς (NFL) (Εικόνα 2).<sup>10</sup> Επιλεγμένες παράμετροι μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την πραγματοποίηση μίας πολυπαραγοντικής ανάλυσης, η οποία απολήγει σε έναν αριθμό ταξινόμησης. Όσο πιο αρνητικός είναι ο αριθμός ταξινόμησης τόσο πιθανότερο είναι να πάσχει ο ασθενής από γλαύκωμα.

Όσο υποσχόμενες είναι η HRT και οι άλλες παρόμοιες μέθοδοι, άλλο τόσο υπάρχουν προβλήματα με την ερμηνεία των δεδομένων τους. Η διάκριση μικρών γλαυκωματικών περιοχών της κεφαλής του οπτικού νεύρου μπορεί να είναι δύσκολη από τις φυσιολογικές διακυμάνσεις της κεφαλής του οπτικού νεύρου, και δεδομένου ότι η αξονική διακριτική ικανότητα της μεθόδου είναι μόνον 300  $\mu\text{m}$ , η διατμηματική απεικόνιση του βυθού του οφθαλμού δεν είναι δυνατή.

Επιπροσθέτως, το πάχος της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί με ακρίβεια, επειδή τα οπίσθια όρια της στοιβάδας δεν είναι εύκολα προσβάσιμα, με αυτού του είδους τις συσκευές. Ωστόσο, είναι δυνατή η αποθήκευση ενός μόνιμου αρχείου με τις σημαντικότερες παραμέτρους, όπως η μέτρηση του σχήματος του δίσκου, η διάμετρος και ο όγκος του χείλους της κοίλανσης. Αυτές και άλλες παράμετροι μπορούν να ανακληθούν και να συγκριθούν σε διαδοχικές επισκέψεις του ασθενούς.

Ο εντοπισμός των μεταβολών του πάχους της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς παρέχει τον πλέον ευαίσθητο δείκτη για την πρόγνωση της οπτικής νευροπάθειας του γλαυκώματος.<sup>1</sup> Ελλείμματα στη στοιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς είναι δυνατόν να προηγούνται των μεταβολών του οπτικού πεδίου και της κεφαλής του οπτικού νεύρου.<sup>11</sup> Η συμβατική προσέγγιση για την ανάλυση της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς περιλαμβάνει την παρατήρηση της NFL με σχισμοειδή λυχνία με φωτεινή δέσμη ελεύθερη κόκκινου χρώματος (μπλε χρώμα). Μπορούν επίσης να ληφθούν φωτογραφίες της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς και να αναλυθούν. Ωστόσο, είναι δύσκολο να επιτευχθούν καλές φωτογραφίες και τα στοιχεία που συλλέγονται από αυτές είναι υποκειμενικά.

Δύο νέες τεχνικές έχουν αναπτυχθεί, οι οποίες επιτρέπουν την αντικειμενική αξιολόγηση της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς. Η πρώτη, βασίζεται στη μέτρηση της πολικότητας με laser οφθαλμοσκόπιο σάρωσης (SLO) και εκμεταλλεύεται τα χαρακτηριστικά διαπερατότητας της NFL από το φως. Δέσμη πολωμένου φωτός κατευθύνεται προς τη στοιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς και ο άξονας περιστροφής της μεταβάλλεται με το πάχος της NFL. Το εύρος της μεταβολής του άξονα περιστροφής του πολωμένου φωτός, που ονομάζεται υστέρηση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του πάχους της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς, με

δυνατότητα αναπαραγωγής της τάξης των 13μm περίπου. Η τεχνολογία αυτή διατίθεται στο εμπόριο με ειδικό λογισμικό ανάλυσης των δεδομένων. Με τη χρήση αυτής της τεχνολογίας έχει δημιουργηθεί μία μεγάλη βάση δεδομένων φυσιολογικών προτύπων και αρκετές μελέτες έχουν δείξει συμβατότητα μεταξύ των αποτελεσμάτων της ανάλυσης της πολικότητας με laser οφθαλμοσκόπιο σάρωσης (SLO) και της πορείας του γλαυκώματος.<sup>12,13</sup>

Ωστόσο, ανωμαλίες και μεταβολές της διαφάνειας του κερατοειδούς μπορεί να επηρεάσουν τις μετρήσεις της πολικότητας της NFL με laser οφθαλμοσκόπιο σάρωσης, ιδιαίτερα μετά από επεμβάσεις διαθλαστικής χειρουργικής με laser (laser in situ κερατοσμίλευση και φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή).

Επιπροσθέτως, σε ορισμένες μελέτες έχει βρεθεί ότι η ανάλυση με το λογισμικό της συσκευής είναι ανεπαρκής να διακρίνει μεταξύ υγιών και γλαυκωματικών οφθαλμών.<sup>14</sup>

Η δεύτερη νέα τεχνική είναι η Τομογραφία Οπτικής Συμβολής (Optical Coherence Tomography - OCT). Μία υπερφωσφορίζουσα δίοδος χρησιμοποιείται ως φωτεινή πηγή για ένα σύστημα οπτικών ινών βασισμένο σε συμβολόμετρο. Η φωτεινή ακτίνα σαρώνει εγκάρσια τον οφθαλμό και παράγει διατμηματικές απεικονίσεις του αμφιβληστροειδούς και της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Κυκλικές κινήσεις σάρωσης παράγουν ένα «κύλινδρο» πληροφοριών, με την ωχρά κηλίδα να χρησιμοποιείται ως σημείο αναφοράς για όλες τις μελλοντικές τομές. Για την ανίχνευση του γλαυκώματος, ένας κύκλος διαμέτρου 3,37 mm είναι ο ιδανικότερος για την αξιολόγηση της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς. Το πάχος της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς μετράται απευθείας από τον σαρωτή OCT με τη βοήθεια ενός αυτοματοποιημένου υπολογιστικού αλγόριθμου. Το πάχος της NFL και του αμφιβληστροειδούς παρουσιάζονται ανά ωρολογιακή ώρα και ανά τεταρτημόριο, καθώς επίσης και ως το συνολικό μέσο πάχος (Εικόνα 3). Η συσκευή OCT μπορεί να επιτύχει υψηλή ανάλυση, της τάξης περίπου των 10 μm.

Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ των δομικών και των λειτουργικών κλινικών παραμέτρων σε αμφότερους τους φυσιολογικούς

και τους γλαυκωματικούς οφθαλμούς<sup>15</sup> και ότι η OCT τομογραφία μπορεί να συμβάλλει στον εντοπισμό των ελλειμμάτων της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς στη διάρκεια των πρώιμων σταδίων του γλαυκώματος.<sup>16</sup> Δεδομένου ότι το πάχος της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας, θα πρέπει να επιχειρείται σύγκριση με ανάλογης ηλικίας τομογραφίες, όταν αναλύονται οι τομογραφίες ασθενών για τους οποίους υπάρχει υπόνοια να πάσχουν από γλαύκωμα. Ωστόσο, οι OCT τομογραφίες πρέπει επίσης να συσχετίζονται με λειτουργικές πληροφορίες, δεδομένου ότι όντως υφίσταται αλληλοεπικάλυψη του πάχους της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς μεταξύ ασθενών με γλαύκωμα πρώιμου σταδίου και φυσιολογικών οφθαλμών. Ακόμη, το πάχος της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς σε φυσιολογικά άτομα μπορεί επίσης να αλληλεπικαλύπτει το πάχος της NFL σε ασθενείς με προχωρημένο γλαύκωμα.

Η διακύμανση του πάχους της στοιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς μπορεί να επιπλέξει τη διάγνωση, όταν αυτή στηρίζεται κατά μέγα μέρος στην τομογραφία HRT και OCT. Για το λόγο αυτό επινοήθηκαν και δημιουργήθηκαν οι λεγόμενες χαρακτηριστικές για το χειριστή-δέκτη καμπύλες (ROC), με σκοπό να ελεγχθεί πόσο καλά συσχετίζονται τα δεδομένα των HRT και OCT τομογραφιών με το στάδιο της νόσου. Οι μετρήσεις της OCT συσχετίζονται πολύ καλά με το στάδιο της νόσου. Η HRT και η ανάλυση της πολικότητας με laser οφθαλμοσκόπιο σάρωσης συσχετίστηκαν λιγότερο καλά με το στάδιο της νόσου.<sup>17</sup>

### ***Έλεγχος Οπτικού Πεδίου***

Υπάρχουν σήμερα δύο νέες τεχνικές ελέγχου των οπτικών πεδίων, οι οποίες προσφέρουν βελτιώσεις σε σχέση με τα οπτικά πεδία πλήρους ουδού (full threshold) όσον αφορά το χρόνο που απαιτείται για την πραγματοποίησή τους και τη διακύμανση της μεθόδου.



Ο Σουηδικός Διαδραστικός Αλγόριθμος Ουδού (Swedish Interactive Thresholding Algorithm – SITA) έχει σχεδιαστεί να παρέχει τις ίδιες πληροφορίες με τα οπτικά πεδία πλήρους ουδού, αλλά στο μισό χρόνο.<sup>18</sup> Υπερβαίνει τον ουδό διάκρισης του φωτεινού ερεθίσματος δύο φορές και παρέχει πλέον ακριβή και αναπαραγωγίμα αποτελέσματα, σε σχέση με τη δοκιμασία πλήρους ουδού (full threshold), πιθανώς επειδή ο ασθενής κουράζεται λιγότερο. Μία παραλλαγή της SITA είναι η SITA-Fast. Υπερβαίνει άπαξ τον ουδό του ερεθίσματος και δεν είναι τόσο ακριβής όσο η SITA.

Η Αυτοματοποιημένη Περιμετρία Βραχέως Μήκους Κύματος (Short Wavelength Automated Perimetry – SWAP) εντοπίζει τις οφειλόμενες στο γλαύκωμα οπτικές βλάβες ενωρίτερα, σε σχέση με άλλες μεθόδους. Δεν χρησιμοποιεί περιμετρία λευκού ερεθίσματος σε λευκό φόντο (white-on-white), αλλά χρησιμοποιεί ένα μπλε φωτεινό σημείο πάνω σε κίτρινο φόντο. Η μέθοδος αυτή μπορεί να είναι πιο ευαίσθητη για τον εντοπισμό βλαβών του οπτικού πεδίου, επειδή ελέγχει έναν υποπληθυσμό αμφιβληστροειδικών κυττάρων από το πλεονάζων οπτικό σύστημα της ωχράς κηλίδας. Ελαττώνοντας τον πλεονασμό, βλάβες αυτού του κυτταρικού υποπληθυσμού μπορούν να εντοπιστούν με μεγαλύτερη ευαισθησία. Η μέθοδος αυτή διαρκεί όσο και το πρότυπο οπτικό πεδίο πλήρους ουδού, είναι όμως πολύ περισσότερο ευαίσθητη και μελέτες συνηγορούν ότι μπορεί να είναι σε θέση να εντοπίσει τις πρώιμες γλαυκωματικές βλάβες καλύτερα, απ' ό,τι η white-on-white περιμετρία.

Μία νέα τεχνική, που μπορεί να διατίθεται στο εμπόριο τα αμέσως προσεχή χρόνια είναι το πολυεστιακό ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (Multifocal ERG). Η δοκιμασία αυτή απαιτεί ο ασθενής να φορά ένα φακό επαφής-ηλεκτρόδιο, ο οποίος καταγράφει την αμφιβληστροειδική δραστηριότητα ως απάντηση σε ένα flashing (απαστράπτων) λευκό και μαύρο δίκτυο το οποίο διεγείρει 103 διαφορετικές περιοχές της ωχράς ταυτόχρονα. Τα πρώτα αποτελέσματα της μεθόδου συνηγορούν για την ύπαρξη ικανοποιητικής συσχέτισης μεταξύ των

ευρημάτων του πολυεστιακού ηλεκτροαμφιβληστ-ροειδογραφήματος και του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών.<sup>20</sup>

## **Περίληψη**

Η πρώιμη διάγνωση του γλαυκώματος είναι σημαντική για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας και την πρόληψη της απώλειας του οπτικού πεδίου. Με την εισαγωγή νέων τεχνικών, οι οποίες απεικονίζουν την κεφαλή του οπτικού νεύρου (ONH) και τη στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς (NFL) και αποθηκεύουν τα δεδομένα τους για μελλοντικές παραπομπές, η αξιολόγηση των ONH και NFL έχει καταστεί πλέον αντικειμενικής φύσης. Επιπροσθέτως, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι ελέγχου των οπτικών πεδίων, οι οποίες μπορούν να εντοπίσουν γλαυκωματικά ελλείμματα των οπτικών πεδίων ενωρίτερα στην πορεία της νόσου και με μεγαλύτερη ευαισθησία. Αν και οι τεχνολογίες αυτές δεν είναι τέλειες, όσον αφορά στην ικανότητά τους να διακρίνουν μεταξύ γλαυκωματικών ασθενών και φυσιολογικών ατόμων, τα δεδομένα που παρέχουν είναι υποσχόμενα και συνηγορούν ότι θα αυξήσουν τις δυνατότητες για πρώιμη και καλύτερη διάγνωση του γλαυκώματος καθώς και παρακολούθησης της εξέλιξής του.

## **ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ**

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ιδανικά, η θεραπεία του γλαυκώματος πρέπει να στοχεύει και στον έλεγχο της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) και στην αποτροπή περαιτέρω βλάβης των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και της κεφαλής του οπτικού νεύρου. Οι μηχανισμοί για μείωση ή έλεγχο της ΕΟΠ περιλαμβάνουν την αύξηση της αποχέτευσης μέσω του ηθμού και της ραγοειδοσκληρικής κυκλοφορίας, ή την μείωση της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού. Συγκεκριμένοι φαρμακολογικοί παράγοντες έχουν σχεδιαστεί και αναπτυχθεί, με τρόπο ώστε να επηρεάζουν έναν ή περισσότερους από τους ανωτέρω μηχανισμούς. Γενικά, οι χολινεργικοί παράγοντες αυξάνουν την αποχέτευση από τον ηθμό, ενώ τα ανάλογα προσταγλανδινών αυξάνουν την

ραγοειδοσκληρική αποχέτευση του υδατοειδούς. Η εισροή του υδατοειδούς εξασθενείται με τη χρήση μη εκλεκτικών αγωνιστών των αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ η παραγωγή του από το ακτινωτό σώμα μειώνεται με τη χρήση ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων, ανταγωνιστών της καρβονικής ανυδράσης και εκλεκτικών αγωνιστών των α<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων. Οι εκλεκτικοί αγωνιστές των α<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνουν επίσης τη ραγοειδοσκληρική αποχέτευση, έχοντας έτσι διπλό μηχανισμό δράσης.

### ***Οι χολινεργικοί παράγοντες και οι μη εκλεκτικοί αγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων***

Οι χολινεργικοί παράγοντες και οι μη εκλεκτικοί αγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων δεν χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα ως η κύρια προσέγγιση στη θεραπεία του γλαυκώματος, και έχουν αντικατασταθεί από φάρμακα με περισσότερο ειδικούς μοριακούς στόχους και δυναμικό λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η πιλοκαρπίνη παρουσιάζει πλέον ιστορικό μόνο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι ήταν ο πρώτος φαρμακευτικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία του γλαυκώματος περισσότερο από 100 χρόνια πριν. Η πιλοκαρπίνη χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα για την πρόκληση μύσης σε περιπτώσεις οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας ή ως αντίδοτο φαρμακευτικής μυδρίασης. Το αποτέλεσμα της πιλοκαρπίνης στη μείωση της ΕΟΠ επισκιάζεται από τις συχνά μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες της. Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μύση και θάμβος όρασης μπορούν να βρεθούν έως και στο 100% των ασθενών που αντιμετωπίζονται με πιλοκαρπίνη.<sup>21</sup> Αν και οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν πολύ λιγότερο συχνά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως βρογχόσπασμος, πνευμονικό οίδημα και ταχυκαρδία.<sup>21</sup> Σήμερα, η πιλοκαρπίνη δεν χρησιμοποιείται τυπικά ως πρώτης γραμμής ή συμπληρωματική αντιγλαυκωματική θεραπεία.

Οι μη εκλεκτικοί αγωνιστές των α/β – αδρενεργικών υποδοχέων ελαττώνουν την ΕΟΠ, μειώνοντας την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Η θεραπεία του γλαυκώματος με τους μη εκλεκτικούς αγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων συνδέεται με ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα, συμπεριλαμβανόμενης της ταχυκαρδίας και της υπέρτασης, και από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όπως νευρική ζάλη, έχουν υποβιβάσει αυτούς τους παράγοντες (αν χρησιμοποιούνται καθόλου) να χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία του γλαυκώματος, όταν τα άλλα φάρμακα δεν μπορούν πλέον να ελέγξουν την ΕΟΠ. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με μη εκλεκτικούς αγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων ευρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξη οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανόμενων της βλεφαροεπιπεφυκίτιδας, κυστοειδούς οιδήματος της ώχρας και διάσπασης του αιματο-υδατοειδούς φραγμού στα άφακα μάτια.<sup>21,22</sup>

Συμπερασματικά, οι χολινεργικοί παράγοντες και οι μη εκλεκτικοί αγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων υπήρξαν πολύ χρήσιμοι φαρμακευτικοί παράγοντες για τον έλεγχο της ΕΟΠ σε ασθενείς με γλαύκωμα πριν από την ανάπτυξη των νεότερων, περισσότερο εκλεκτικών για τους υποδοχείς, ασφαλέστερων και καλύτερα ανεκτών φαρμάκων. Λόγω της δυσανεξίας αυτών των φαρμάκων, σπάνια χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής ή συμπληρωματική αγωγή.

### ***Οι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων***

Στη διάρκεια των είκοσι τελευταίων ετών, οι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων υπήρξαν η κύρια μορφή θεραπείας για τη μείωση της ΕΟΠ. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων δρα ανταγωνιζόμενη τη νορεπινεφρίνη και τις υπόλοιπες κατεχολαμίνες για τη σύνδεση τους με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς εντός του ακτινωτού σώματος, αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Αμφότεροι οι μη εκλεκτικοί και οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων έχουν αναπτυχθεί για τη θεραπεία του γλαυκώματος. Οι συχνότερα

εν χρήσει μη εκλεκτικοί ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων περιλαμβάνουν την λεβομπουνολόλη, μεπιπρανολόλη, καρτεολόλη και τιμολόλη. Οι παράγοντες αυτοί είναι αποτελεσματικοί για τη μείωση της ΕΟΠ κατά 20% έως 30% περίπου. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας τείνουν να απολέσουν την υποτασική τους δράση με το πέρασμα του χρόνου.<sup>23</sup> Απώλεια της δραστηριότητας της τιμολόλης μπορεί να συμβεί σε ποσοστό 20%-25% των ασθενών, μετά από 1 έως 2 χρόνια χρήσης αυτού του παράγοντα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με τιμολόλη ή ανάλογους παράγοντες μπορεί τελικά να χρειαστούν επικουρική αγωγή, για να αντιμετωπιστεί η έκπτωση της αποτελεσματικότητάς τους.<sup>24</sup>

Μείζον μειονέκτημα της θεραπείας με μη-εκλεκτικούς ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων αποτελεί η φύση, η βαρύτητα και η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Εξαιτίας της ευρύτατης ιστικής κατανομής των β-αδρενεργικών υποδοχέων, ο ανταγωνισμός τους από αυτούς τους αντιγλαυκωματικούς παράγοντες μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή, πνευμονική, ενδοκρινική και ΚΝΣ λειτουργία. Οι λείοι μύες καρδιάς και πνευμόνων εκφράζουν β<sub>1</sub>- και β<sub>2</sub>- αδρενεργικούς υποδοχείς, αντίστοιχα. Οι μη-εκλεκτικοί ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων αναστέλλουν αμφότερους του τύπους υποδοχέων και μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικότερα στους ηλικιωμένους, οι οποίοι μπορεί να έχουν υποκλινικές καρδιαγγειακές ή πνευμονικές παθήσεις. Έτσι, η χρήση μη εκλεκτικών ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν, ή έχουν κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών και πνευμονικών παθήσεων. Επιπροσθέτως, η χρήση των ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων σε ασθενείς με διαβήτη επίσης δεν είναι επιθυμητή, δεδομένου ότι αυτή η αγωγή μπορεί να επικαλύψει τα υπογλυκαιμικά συμπτώματα αυτών των ασθενών, και συνεπώς να παροξύνουν την υπογλυκαιμία. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ, όπως η κόπωση, η ζάλη, η στυτική δυσλειτουργία και η κατάθλιψη, μπορούν να επηρεάσουν σοβαρά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Στον πίνακα 1

απαριθμούνται ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορούν να προκύψουν από την τοπική θεραπεία με ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων.<sup>25,26</sup>

**Πίνακας 1.** Ανεπιθύμητες Ενέργειες της Θεραπείας του Γλαυκώματος με Μη-εκλεκτικούς Αναστολείς των β-αδρενεργικών Υποδοχέων

Καρδιακές Αν. Ενέργειες	Πνευμονικές Αν. Ενέργειες	Αν. Ενέργειες από το ΚΝΣ	Άλλες Αν. Ενέργειες	Οφθαλμικές Αν. Ενέργειες
Βραδυκαρδία	Δύσπνοια	Ζάλη	Διάρροια	Αίσθημα
Αρρυθμία	Απόφραξη αεραγωγών	Αίσθημα κόπωσης	Ναυτία	«καύσου»/νυγμών
Συγκοπή	Πνευμονική ανεπάρκεια	Παραισθήσει ς	Κράμπες	Υπεραιμία
Καρδιακή ανεπάρκεια	Βρογχόσπασμ ος	Άγχος	Κηλιδοβλατιδώδ ες εξάνθημα	Επιπεφυκώτων
Υπόταση		Κατάθλιψη	Αλωπεκία	Επιπολής ιστική κερατίτιδα
		Στυτική δυσλειτουργία		Αναισθησία κερατοειδούς
		α		Αλλεργική βλεφαροεπιπεφυκίτι δα
				Διαταραχές όρασης

Σε μία προσπάθεια μείωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση των μη εκλεκτικών ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων για τη θεραπεία του γλαυκώματος, αναπτύχθηκε ένας περισσότερο εκλεκτικός παράγοντας. Η μπεταξολόλη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των β<sub>1</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων που εμφανίζει 70 φορές μεγαλύτερη χημική συγγένεια για τους β<sub>1</sub>- έναντι των β<sub>2</sub>- αδρενεργικών υποδοχέων.<sup>27</sup>

Επιπλέον, η μπεταξολόλη δεν απορροφάται συστηματικά τόσο εύκολα όσο η τιμολόλη. Εξαιτίας της μεγαλύτερης εκλεκτικότητας για τους β-αδρενεργικούς

υποδοχείς και της μικρότερης έκτασης συστηματικής απορρόφησης της, η μπεταξολόλη έχει ένα περισσότερο ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας από την τιμολόλη.<sup>28</sup> Για παράδειγμα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με μπεταξολόλη από το ΚΝΣ είναι μειωμένες, σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρούνται με τη θεραπεία με μη-εκλεκτικούς ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Από την άλλη, εξαιτίας της εκλεκτικότητας της μπεταξολόλης για τους β<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς του καρδιακού ιστού, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μεγαλύτερος κατά τη θεραπεία με μπεταξολόλη, σε σχέση με τη θεραπεία με μη-εκλεκτικούς αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Επιπλέον, παρότι υπάρχει μικρότερος κίνδυνος ανάπτυξης βρογχοσπασμού από τη θεραπεία με μπεταξολόλη, η χρήση της δεν συνιστάται σε ασθενείς με άσθμα ή βρογχόσπασμο.<sup>29-31</sup> Επιπροσθέτως, το βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας της μπεταξολόλης σε σχέση με εκείνο των μη-εκλεκτικών αναστολέων των β-αδρενεργικών υποδοχέων έχει επιτευχθεί εις βάρος της αποτελεσματικότητάς της. Η μείωση της ΕΟΠ είναι περίπου 1,5 έως 2 mm Hg μικρότερη με τη μπεταξολόλη σε σχέση με τη θεραπεία με τιμολόλη.

Οι επιδράσεις επί της οφθαλμικής αιματικής ροής και τα νευροπροστατευτικά χαρακτηριστικά των μη-εκλεκτικών και των εκλεκτικών αναστολέων των β-αδρενεργικών υποδοχέων έχουν αξιολογηθεί σε *in vitro* μελέτες, μελέτες επί ζώων και μικρές κλινικές μελέτες. Αν και τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν αποτελεσματικά την ΕΟΠ, η δράση τους στην κεφαλή του οπτικού νεύρου μπορεί να είναι καταστροφική, εξαιτίας των αγγειοσυσπαστικών τους ιδιοτήτων. Ωστόσο, οι αναφορές σχετικά με τη δράση τους στην οφθαλμική αιματική ροή σε ανθρώπους είναι αντικρουόμενες. Ορισμένες μελέτες συνηγορούν ότι η τιμολόλη, λεβομπουνολόλη και μπεταξολόλη αυξάνουν την τριχοειδική αιματική ταχύτητα ή/και την αιματική ροή,<sup>32-36</sup> ενώ άλλες μελέτες συνηγορούν ότι η τιμολόλη<sup>35,37</sup> και η μεπιπρανολόλη μειώνουν την οφθαλμική αιματική ροή,<sup>37</sup> ή ότι η μπεταξολόλη και η λεβομπουνολόλη στερούνται επιδράσεων στην οφθαλμική αιματική ροή. Επιπροσθέτως, είναι ασαφές αν οι αυξήσεις της οφθαλμικής αιματικής ροής που

προκαλούνται από οποιονδήποτε ανταγωνιστή των β-αδρενεργικών υποδοχέων, όταν αυτές παρατηρούνται, έχουν οποιαδήποτε κλινική σημασία.<sup>33-36</sup>

Εκτός από τη δράση της στην οφθαλμική αιματική ροή, η μπεταξολόλη έχει αποδειχτεί ότι προσφέρει κάποια νευροπροστατευτικά πλεονεκτήματα, όταν ερευνήθηκε σε συγκεκριμένα ζωικά μοντέλα. Η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση μπεταξολόλης μείωσε μερικώς τη βλάβη του αμφιβληστροειδούς σε πειραματικώς προκληθείσα ισχαιμία σε αρουραίους.<sup>38</sup> Η προσθήκη μπεταξολόλης σε καλλιέργειες αμφιβληστροειδικών κυττάρων από κουνέλια επίσης προσέφερε κάποια νευροπροστασία. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της βεταξολόλης που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτά τα πειράματα ήσαν μεγαλύτερες από εκείνες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία του γλαυκώματος και μπορούν να προκαλέσουν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπερασματικά, οι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων έχουν ένα μακρό ιστορικό χρήσης τους ως αντιγλαυκωματικών παραγόντων και έχουν εξελιχθεί σε αποδεκτό πρότυπο για τη θεραπεία του γλαυκώματος. Ωστόσο, οι ασθενείς με ή σε κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιακών και πνευμονικών παθήσεων δεν αποτελούν κατάλληλους υποψηφίους για θεραπεία με ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Επιπλέον, οι ενέργειες από το ΚΝΣ καθώς και οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να υποβαθμίσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Είναι αξιοσημείωτο ότι η μπεταξολόλη και οι άλλοι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων δεν συσχετίζονται σαφώς με νευροπροστατευτικά οφέλη, όταν αξιολογούνται σε *in vitro* και ζωικά μοντέλα σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Με δεδομένη την ύπαρξη νεότερων, συγκριτικά αποτελεσματικότερων, καλύτερα ανεκτών και ασφαλέστερων αντιγλαυκωματικών φαρμάκων, ορισμένα από τα οποία μπορεί να έχουν δυναμικό παροχής νευροπροστατευτικών οφελών, η χρήση των ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων ως πρώτης γραμμής θεραπεία του γλαυκώματος θα πρέπει να επανεξεταστεί.



## ***Οι Αναστολείς της Καρβονικής Ανυδράσης***

Οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης (CAIs) ελαττώνουν την ΕΟΠ αναστέλλοντας την παραγωγή υδατοειδούς υγρού από το ακτινωτό σώμα. Ιστορικά, η θεραπεία με αυτή την κατηγορία φαρμάκων μείωσης της ΕΟΠ περιλάμβανε την από του στόματος χορήγηση της ακεταζολαμίδης, ενός σουλφοναμιδικού παραγώγου.

Η θεραπεία με ακεταζολαμίδα ελαττώνει ταχέως την ΕΟΠ, και ακόμη χορηγείται σε ασθενείς που απαιτούν άμεσο έλεγχο του γλαυκώματος τους.<sup>39</sup> Ωστόσο, οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου είναι πολλές, και μπορούν να περιλαμβάνουν αιμωδίες των άκρων, ανάπτυξη νεφρολιθίασης, μεταβολές γεύσης, αναπνευστική οξείδωση, απλαστική αναιμία και καταστολή του νωτιαίου μυελού.<sup>40</sup>

Κατά συνέπεια, οι από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης δεν είναι γενικά κατάλληλοι σαν πρώτη γραμμής αντιγλαυκωματικοί παράγοντες.

Έχουν επίσης αναπτυχθεί αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης για τοπική χορήγηση, οι οποίοι έχουν πολύ καλύτερο προφίλ συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, σε σύγκριση με τους από του στόματος χορηγούμενους συγγενείς τους. Ωστόσο, οι τοπικώς χορηγούμενοι (CAIs) είναι λιγότερο αποτελεσματικοί από τους από του στόματος χορηγούμενους παράγοντες. Η υδροχλωρική ντορζολαμίδα 2% (δισ ή τρις ημερησίως) ελαττώνει την ΕΟΠ κατά 14% έως 24%, και δεν είναι αποτελεσματική σε όλους του ασθενείς. Ως σημείο αναφοράς, μία μελέτη διάρκειας ενός έτους με ντορζολαμίδα 2% έδειξε ότι η τοπική χορήγηση της διατήρησε την κατά 15% ή μεγαλύτερη μείωση της ΕΟΠ μόνο σε ποσοστό 57% των ασθενών που έλαβαν αυτή τη θεραπεία.<sup>41</sup> Η επίδραση της ντορζολαμίδης 2%, χορηγούμενης τρις ημερησίως, στη μείωση της ΕΟΠ είναι συγκρίσιμη με εκείνη της μπεταξολόλης 0,5% δισ ημερησίως, αλλά είναι ασθενέστερη εκείνης της τιμολόλης 0,5% δισ ημερησίως.<sup>39</sup>

Παρότι το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ντορζολαμίδης είναι ευνοϊκότερο εκείνου των από του στόματος χορηγούμενων (CAIs), υπάρχουν αναφορές μη αναστρέψιμης ανεπάρκειας του κερατοειδούς μετά από θεραπεία με ντορζολαμίδη σε ασθενείς με ανεπάρκεια λειτουργίας του ενδοθηλίου του κερατοειδούς.<sup>42</sup> Ακόμη, η θεραπεία με ντορζολαμίδη έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε αύξηση της διαπερατότητας του κερατοειδούς σε φυσιολογικούς οφθαλμούς.<sup>43</sup> Επιπροσθέτως, οφθαλμική αλλεργία και επιπολής στικτή κερατίτιδα μπορούν να επισυμβούν έως και στο 10% έως 15% των ασθενών, αντίστοιχα.<sup>41,44</sup> Σημαντικό ποσοστό των ασθενών (έως και 80%) παρουσιάζουν οφθαλμική δυσανεξία, περιλαμβανόμενων του αισθήματος καύσου, νυγμών και ξένου σώματος με τη χρήση της ντορζολαμίδης. Πολλοί ασθενείς αναφέρουν επίσης αίσθημα πικρής γεύσης μετά τη χορήγηση της ντορζολαμίδης.<sup>44</sup>

Η βρινζολαμίδη είναι ένας άλλος τοπικά χορηγούμενος αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης με αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη εκείνης της ντορζολαμίδης. Η δράση της βρινζολαμίδης 1% τρεις ημερησίως στη μείωση της ΕΟΠ είναι ανάλογη εκείνης της ντορζολαμίδης 2% τρεις ημερησίως, αλλά είναι μικρότερη εκείνης της τιμολόλης 0,5% δισ ημερησίως. Η βρινζολαμίδη προκαλεί λιγότερες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ντορζολαμίδη, με αποτέλεσμα λιγότεροι ασθενείς να αναφέρουν αίσθημα καύσου και νυγμών μετά τη χορήγησή της. Ωστόσο, όπως και η ντορζολαμίδη, η θεραπεία με βρινζολαμίδη μπορεί επίσης να προκαλέσει διαταραχές γεύσης και θάμβος όρασης.<sup>45</sup>

Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με την ικανότητα των αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης να αυξάνουν την οφθαλμική αιματική ροή. Μία μελέτη έδειξε αυξημένη τριχοειδική διέλευση της φλουορεσεΐνης στον αμφιβληστροειδή και την κεφαλή του οπτικού νεύρου, χωρίς όμως αύξηση της ταχύτητας της οπισθοβολβικής αιματικής ροής μετά από θεραπεία με ντορζολαμίδη.<sup>46</sup> Μία άλλη μελέτη δεν έδειξε επίδραση της θεραπείας με ντορζολαμίδη στην

αμφιβληστροειδική αιματική ροή σε υγιείς εθελοντές.<sup>47</sup> Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης προσφέρουν οποιαδήποτε μορφής νευροπροστασία.

Συμπερασματικά, οι τοπικώς χορηγούμενοι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική αγωγή στην κλινική αντιμετώπιση του γλαυκώματος. Ωστόσο, η σχετικώς ασθενής αποτελεσματικότητά τους, σε συνδυασμό με τις επιφυλάξεις σχετικά με την οφθαλμική τους ασφάλεια και ανοχή, συνηγορούν ότι άλλοι παράγοντες μπορεί να αποδειχθούν περισσότερο κατάλληλοι ως πρώτης γραμμής αντιγλαυκωματική θεραπεία. Επιπροσθέτως, παράγοντες που προσφέρουν νευροπροστασία μπορεί να βελτιώσουν τη μακροχρόνια έκβαση της προσπάθειας για διατήρηση των οπτικών πεδίων.

### ***Συγκεκριμένη Θεραπεία Συνδυασμού Φαρμάκων***

Δεδομένου ότι οι τοπικώς χορηγούμενοι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης ελαττώνουν σχετικώς ασθενέστερα την ΕΟΠ, σε σχέση με τους ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, και επειδή οι τελευταίοι είναι δυνατόν να απολέσουν την υποτασική τους δράση μετά από μακροχρόνια χρήση, ο σταθερός συνδυασμός τιμολόλης 0.5% & ντορζολαμίδης 2% έχει αξιολογηθεί στη θεραπεία του γλαυκώματος. Σε δύο μελέτες διάρκειας 3 μηνών που συνέκριναν τη μονοθεραπεία με τιμολόλη ή ντορζολαμίδα με τη συνδυαστική θεραπεία με τιμολόλη + ντορζολαμίδα, η αποτελεσματικότητα αναφορικά με την ελάττωση της ΕΟΠ του συνδυασμού των φαρμάκων ήταν μεγαλύτερη από εκείνη είτε της τιμολόλης είτε της ντορζολαμίδης, χορηγούμενων μόνων τους.<sup>48,49</sup> Κατά την πρωινή μέγιστη τιμή πίεσεως, η μέση μείωση από την τιμή αναφοράς της ΕΟΠ ήταν 27.4% για τη συνδυαστική θεραπεία σε σχέση με την κατά 22.2% μείωση με μόνη την τιμολόλη και την κατά 15.5% ελάττωση με τη μονοθεραπεία με ντορζολαμίδα.<sup>49</sup> Οι διαφορές στην ελάττωση της ΕΟΠ μεταξύ της συνδυαστικής θεραπείας και της μονοθεραπείας με τιμολόλη ή/και ντορζολαμίδα

ήσαν μεγαλύτερες κατά την πρωινή μέγιστη μέτρηση, και συγκεκριμένα 32.7% έναντι 22.6% και 19.8%, αντίστοιχα. Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία αντιπροσώπευαν τα προφίλ ασφαλείας ενός εκάστου φαρμάκου ξεχωριστά και περιλάμβαναν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αίσθημα καύσου και νυγμών των οφθαλμών, διαταραχές γεύσης, υπεραιμία επιπεφυκώτων και θάμβος όρασης.<sup>48</sup> Ο σταθερός συνδυασμός τιμολόλης-ντορζολαμίδης αντενδείκνυται σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα (ή ιστορικό άσθματος), αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή καρδιακές διαταραχές, όπως δεύτερου ή τρίτου βαθμού αποκλεισμό της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, μη αντιστρεπτή καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιογενές shock.

Μία προσφάτως παρουσιασθείσα μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της τιμολόλης έναντι εκείνης του σταθερού συνδυασμού τιμολόλης-ντορζολαμίδης στο χρόνο αρτηριοφλεβικής διόδου και στις οπισθοβολβικές ταχύτητες αιματικής ροής σε 16 ασθενείς με πρωτογενές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας. Η θεραπεία με τιμολόλη φαίνεται ότι είχε μικρή επίδραση σε οποιαδήποτε από τις ανωτέρω μεταβλητές. Αντίθετα, η συνδυαστική θεραπεία ελάττωσε σημαντικά το χρόνο διόδου, αλλά απέτυχε να επηρεάσει τις οπισθοβολβικές ταχύτητες ροής.<sup>50</sup> Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν ότι η θεραπεία με το σταθερό συνδυασμό τιμολόλης-ντορζολαμίδης μπορεί να βελτιώσει την αμφιβληστροειδική κυκλοφορία σε ασθενείς με πρωτογενές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.<sup>50</sup> Ωστόσο, η θεραπεία αυτή δεν έχει αποδειχτεί ότι προσφέρει νευροπροστατευτικά οφέλη.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με το συνδυασμένο προϊόν τιμολόλης-ντορζολαμίδης μπορεί να ελαττώσει την ΕΟΠ περισσότερο αποτελεσματικά απ' ό,τι η χορήγηση οποιουδήποτε από τους ανωτέρω παράγοντες ξεχωριστά. Ωστόσο, το προφίλ ασφαλείας που σχετίζεται με τη χρήση της συνδυαστικής θεραπείας αντανakλά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Κατά συνέπεια, η συνδυαστική θεραπεία αντενδείκνυται σε εκείνους τους ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία με ανταγωνιστές των β-

αδρενεργικών υποδοχέων ή των υποδοχέων της καρβονικής ανυδράσης επίσης αντενδείκνυται.

### **Τα ανάλογα προσταγλανδινών**

Η λατανοπρόστη ενδείκνυται στις ΗΠΑ για την ελάττωση της αυξημένης ΕΟΠ σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και οφθαλμική υπερτονία, οι οποίοι εμφανίζουν δυσανεξία ή δεν ανταποκρίνονται πλέον ικανοποιητικά σε άλλες αντιγλαυκωματικές θεραπείες. Η λατανοπρόστη και τα άλλα ανάλογα προσταγλανδινών δρουν μέσω ενός μηχανισμού εντελώς διαφορετικού από εκείνους των άλλων αντιγλαυκωματικών παραγόντων, όπως των ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Τα ανάλογα προσταγλανδίνης αυξάνουν την ραγοειδοσκληρική αποχέτευση χωρίς να επηρεάζουν την αποχέτευση μέσω του τραμπέκουλουμ ή την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Η αυξημένη ραγοειδοσκληρική αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού φαίνεται ότι προκαλείται μέσω τροποποίησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και χάλασης του ακτινωτού μυός.<sup>51,52</sup> Είναι αξιοσημείωτο ότι *in situ* μελέτες συνηγορούν ότι η προκαλούμενη από τις προσταγλανδίνες επαγωγή των μεταλλοπρωτεασών στα κύτταρα του ακτινωτού μυός μπορεί να οδηγήσει σε αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας.<sup>53</sup>

Η λατανοπρόστη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση της ΕΟΠ. Η μέση μείωση από τις τιμές αναφοράς κυμαίνεται από 20% έως 35% με χορήγηση άπαξ ημερησίως.<sup>54</sup>

Σε συγκριτικές μελέτες, η λατανοπρόστη 0.005% αποδείχθηκε τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με την τιμολόλη 0.5% στη μείωση της ΕΟΠ. Ωστόσο, ένα θέμα σχετιζόμενο με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με λατανοπρόστη είναι ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπερτονία αποτυγχάνει να ανταποκριθεί στη θεραπεία με το φάρμακο αυτό. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αναλογία απάντησης στη θεραπεία με λατανοπρόστη κυμαίνεται από 35.5% έως 71%.<sup>56</sup> Ανάλογα χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με

λατανοπρόστη μπορεί να περιορίσουν τη χρησιμότητά της ως κύριας μονοθεραπείας σε ορισμένους ασθενείς.

Όταν χρησιμοποιείται ως επικουρική αγωγή, η λατανοπρόστη έχει μία υποτονική δράση η οποία είναι αθροιστική εκείνων των άλλων κατηγοριών των αντιγλαυκωματικών φαρμάκων.<sup>56</sup> Η συμπληρωματική στην τιμολόλη, πιλοκαρπίνη ή ακεταζολαμίδη θεραπεία με λατανοπρόστη προκαλεί μεγαλύτερες μειώσεις της ΕΟΠ, απ' ότι κάθε ένας από τους ανωτέρω παράγοντες ξεχωριστά<sup>57</sup>. Ωστόσο, ορισμένες αναφορές συνηγορούν ότι η προσθήκη λατανοπρόστης σε κάποια άλλη θεραπεία πρέπει να γίνεται σε διαφορετικό χρόνο από τα άλλα αντιγλαυκωματικά φάρμακα, ελαττώνοντας πιθανώς της χρησιμότητά της ως άπαξ ημερήσιας θεραπείας.<sup>58</sup>

Αν και το προφίλ συστηματικής ασφάλειας της λατανοπρόστης φαίνεται να είναι ευνοϊκό έως σήμερα, η κλινική εμπειρία με τη λατανοπρόστη είναι σχετικά περιορισμένη. Στις κλινικές μελέτες της λατανοπρόστης παρατηρήθηκε μικρή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, με τη συχνότερη εξ αυτών που καταγράφηκε να είναι η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού/κρύωμα/γρίπη. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στα πλαίσια κλινικών μελετών περιλαμβάνουν αρθραλγία και ραχιαλγία. Ωστόσο, η Αμερικανική Υπηρεσία Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) έχει λάβει αρκετές αναφορές υπέρτασης σχετιζόμενες με τη χρήση της λατανοπρόστης, και 2 περιστατικά υπέρτασης σχετιζόμενα με τη θεραπεία με λατανοπρόστη έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία.<sup>59</sup>

Είναι αξιοσημείωτο ότι , πολλές από τις οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σήμερα συσχετίζονται με τη θεραπεία με λατανοπρόστη παρατηρήθηκαν κατά πρώτον στη διάρκεια της χρήσης του φαρμάκου στην κοινότητα και όχι στα πλαίσια των κλινικών μελετών, πριν την έγκριση της κυκλοφορίας του στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με τη θεραπεία με λατανοπρόστη περιλαμβάνουν μελάγχρωση της ίριδας (10% των ασθενών),

υπεραιμία επιπεφυκότων (15% των ασθενών) και αίσθημα ξένου σώματος (22% των ασθενών).<sup>60,61</sup> Επιπροσθέτως, η θεραπεία με λατανοπρόστη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οφθαλμικής υποτονίας, υποτροπιάζοντος οιδήματος της ωχράς κηλίδας, ερπητικής κερατίτιδας και ραγοειδίτιδας.<sup>62-65</sup>

Οι προκαλούμενες από τη λατανοπρόστη μεταβολές της χρωστικής της ίριδας (Εικόνα 4), σε συνδυασμό με την ανησυχία σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια της χορήγησής της, εμπόδισαν την έγκριση της λατανοπρόστης ως πρώτης-γραμμής αντιγλαυκωματικής θεραπείας από το FDA. Η υπέρχρωση της ίριδας μετά από τη θεραπεία με λατανοπρόστη μπορεί να επηρεάσει ένα υψηλό ποσοστό (67%) ασθενών με καφεπράσινα, γκριζογάλανα και καφεκίτρινα μάτια.<sup>61</sup> Η ένταση της επίδρασης αυτής και ο αριθμός των ασθενών που επηρεάζονται φαίνεται να αυξάνουν με τη μακροχρόνια χορήγηση της λατανοπρόστης. Οι μεταβολές της μελάγχρωσης της ίριδας φαίνεται ότι προκαλούνται από αυξημένα επίπεδα μελανίνης παρά από αύξηση του αριθμού των μελανοκυττάρων.

Επιπροσθέτως με τη μεταβολή της μελάγχρωσης της ίριδας, η θεραπεία με λατανοπρόστη μπορεί επίσης να προκαλέσει αλλαγές στη μελάγχρωση και αύξηση των βλεφαρίδων και των παρακείμενων τριχών γύρω από τους οφθαλμούς.<sup>66,67</sup> Η θεραπεία με λατανοπρόστη έχει βρεθεί ότι προάγει την ανάπτυξη νέων βλεφαρίδων στα άνω και κάτω βλέφαρα, με αποτέλεσμα σε ορισμένες περιπτώσεις τη δημιουργία προσθέτων σειρών βλεφαρίδων. Ανέκδοτες αναφορές συνηγορούν ότι η υπερβολική ανάπτυξη των βλεφαρίδων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την προς τα έσω στροφή των βλεφαρίδων, η οποία μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά επώδυνη για τον ασθενή.

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές των οφθαλμικών αντιδράσεων που συνοδεύουν τη χρήση της λατανοπρόστης είναι άγνωστες. Απαιτείται μεγαλύτερη κλινική εμπειρία με τη λατανοπρόστη, ώστε να αντιληφθούμε πλήρως τις κλινικές συνέπειες αυτών των οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών και να αξιολογήσουμε εκτενώς τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με τη θεραπεία με λατανοπρόστη.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με λατανοπρόστη προσφέρει οποιοδήποτε νευροπροστατευτικό πλεονέκτημα, και μόνον λίγες και μη σταθερά επαναλαμβανόμενες αναφορές συνηγορούν ότι η λατανοπρόστη μπορεί ή δεν μπορεί να έχει κάποια δράση στην οφθαλμική αιματική ροή.<sup>68,69</sup>

Συμπερασματικά, τα ανάλογα προσταγλανδίνης αποτελούν μία υποσχόμενη νέα κατηγορία παραγόντων για τη θεραπεία του γλαυκώματος. Αν και η λατανοπρόστη είναι αποτελεσματική στη μείωση της ΕΟΠ, δεν ενδείκνυται ως πρώτη γραμμής θεραπεία στις ΗΠΑ, εξαιτίας των αμφιβολιών σχετικά με την ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησής της, σχετιζόμενες εν μέρει με την ασυνήθη υπέρχρωση που προκαλεί η χρήση της σε ορισμένους ασθενείς. Αν και φαίνεται ότι η λατανοπρόστη έχει λιγότερες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες απ' ό,τι οι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, η κλινική εμπειρία με το συγκεκριμένο αντιγλαυκωματικό φάρμακο είναι περιορισμένη. Περισσότερη εμπειρία με τη χρήση της λατανοπρόστης στην καθημερινή κλινική πράξη θα βοηθήσει στην κατανόηση του προφίλ ασφαλείας της και του ρόλου της στη θεραπεία του γλαυκώματος.

### ***Εκλεκτικοί Αγωνιστές α<sub>2</sub>-αδρενεργικών Υποδοχέων***

Άλλη μία κατηγορία φαρμάκων για τη θεραπεία του γλαυκώματος αποτελούν οι εκλεκτικοί αγωνιστές των α<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων. Οι παράγοντες αυτοί υπόσχονται αποτελεσματική θεραπεία συν το επιπλέον δυναμικό παροχής νευροπροστασίας.<sup>70</sup> Η βριμονιδίνη είναι ένα νέας γενιάς αντιγλαυκωματικό φάρμακο αυτής της κατηγορίας. Είναι ιδιαίτερα εκλεκτικό, έχοντας περισσότερη από 1.000 φορές μεγαλύτερη χημική συγγένεια για τους α<sub>2</sub>- σε σχέση με τους α<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς.<sup>71</sup> Η βριμονιδίνη ασκεί την υποτονική της δράση στην ΕΟΠ μέσω ενός διπλού μηχανισμού δράσης: ελαττώνει την εισροή του υδατοειδούς υγρού και αυξάνει τη ραγοειδοσκληρική αποχέτευση.<sup>72</sup> Η



βριμονιδίνη είναι υδροφιλική και συνεπώς δεν διέρχεται ευχερώς τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η ιδιότητα της αυτή σε συνδυασμό με την εκλεκτική διέγερση των  $\alpha_2$ - σε σχέση με τους  $\alpha_1$ - αδρενεργικούς υποδοχείς, είναι πιθανώς υπεύθυνες για το ευνοϊκό προφίλ συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών της. Η εκλεκτική διέγερση των  $\alpha_2$ - αδρενεργικών υποδοχέων από τη βριμονιδίνη πιθανώς εξηγεί επίσης το ευνοϊκό προφίλ οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών της.

Η μονοθεραπεία με βριμονιδίνη είναι πολύ αποτελεσματική στη μείωση της ΕΟΠ.<sup>73,74</sup> Σε συγκριτικές μελέτες, διάρκειας 1 έτους, η βριμονιδίνη 0.2% επέδειξε υποτονική δράση ανάλογη με εκείνη της τιμολόλης 0.5% (μέση ελάττωση της ΕΟΠ από την τιμή αναφοράς, κατά μέγιστο: βριμονιδίνη, 6.8 mm Hg, τιμολόλη, 5.9 mm Hg)<sup>75</sup> χωρίς την πρόκληση των καρδιαγγειακών δράσεων των τυπικών της τιμολόλης και των άλλων ανταγωνιστών των  $\beta$ -αδρενεργικών υποδοχέων.<sup>76,77</sup> Μία ανάλυση των δεδομένων μίας τριετούς μελέτης δις ημερήσιας χορήγησης βριμονιδίνης 0.2% έναντι δις ημερήσιας χορήγησης τιμολόλης 0.5% σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση ολοκληρώθηκε πρόσφατα.<sup>78</sup> Μετά από 3 χρόνια θεραπείας, η βριμονιδίνη προκάλεσε μείωση της ΕΟΠ από τις τιμές αναφοράς (στις μέγιστες τιμές της) ίση με 5.02 mm Hg, η οποία ήταν ανάλογη με εκείνη που παρατηρήθηκε μετά από 3 χρόνια θεραπείας με τιμολόλη (5.57 mm Hg). Σε άλλες συγκριτικές μελέτες,<sup>79,80</sup> 2 εβδομάδες θεραπείας με βριμονιδίνη 0.2% προκάλεσαν ελάττωση της ΕΟΠ μεγαλύτερη εκείνης της μπεταξολόλης 0.5% (μέση μείωση από την ΕΟΠ αναφοράς στις μέγιστες τιμές: βριμονιδίνη 5.6 mm Hg, μπεταξολόλη 3.48 mm Hg).<sup>79</sup>

Η αποτελεσματικότητα της βριμονιδίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας έχει επίσης τεκμηριωθεί καλώς. Η βριμονιδίνη 0.2% σε συνδυασμό με κάποιον ανταγωνιστή των  $\beta$ -αδρενεργικών υποδοχέων ελάττωσε την ΕΟΠ σε βαθμό συγκρίσιμο με τη μείωση που προκαλεί η συνδυαστική θεραπεία με πιλοκαρπίνη 2% συν ανταγωνιστή των  $\beta$ -αδρενεργικών υποδοχέων. Ωστόσο, η συνδυασμένη

θεραπεία βριμονιδίνης/ανταγωνιστή β-αδρενεργικών υποδοχέων προκάλεσε σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες απ' ό,τι ο συνδυασμός πιλοκαρπίνης 2%/ ανταγωνιστή β-αδρενεργικών υποδοχέων.<sup>81</sup>

Αναλόγως, όταν συγκριθεί με τη συνδυαστική θεραπεία ντορζολαμίδης/ανταγωνιστή β-αδρενεργικών υποδοχέων, ο συνδυασμός βριμονιδίνης/ ανταγωνιστή β-αδρενεργικών υποδοχέων είναι ελαφρώς αποτελεσματικότερος.<sup>82</sup> Σε μία άλλη μελέτη, ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπιζονταν ανεπαρκώς με τη μέγιστη αντιγλαυκωματική αγωγή, έλαβαν αγωγή με βριμονιδίνη 0.2% δις ημερησίως, ως συμπληρωματική θεραπεία. Όσοι ασθενείς έλαβαν συμπληρωματική θεραπεία με βριμονιδίνη 0.2% επέτυχαν μία βραχυχρόνια μείωση της ΕΟΠ ίση με 16% έως 32%. Μετά από 6 μήνες, ποσοστό 77% έως 80% των ασθενών που έλαβαν συμπληρωματική θεραπεία με βριμονιδίνη διατήρησαν τον έλεγχο της ΕΟΠ τους.<sup>74</sup>

Η θεραπεία με βριμονιδίνη είναι καλώς ανεκτή. Σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων (μη εκλεκτικούς και εκλεκτικούς), η βριμονιδίνη έχει μικρό δυναμικό πρόκλησης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και είναι καλώς ανεκτή από ασθενείς με καρδιακή ή πνευμονική νόσο. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που συνοδεύει τη θεραπεία με βριμονιδίνη είναι η αλλεργική επιπεφυκίτιδα (συχνότητα αναφοράς έως και 12.7% σε μελέτη διάρκειας 1-έτους<sup>76</sup> και έως 4.2% σε μελέτη διάρκειας 3 ετών<sup>78</sup>). Επιπροσθέτως, ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν αίσθημα κόπωσης, υπόταση και ξηροστομία.<sup>73,74</sup>

Ένα από τα πλέον αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά της βριμονιδίνης είναι οι νευροπροστατευτικές της ιδιότητες.<sup>83</sup> Σε πειραματικά μοντέλα βλάβης του αμφιβληστροειδούς και του οπτικού νεύρου, η θεραπεία με βριμονιδίνη αποδείχθηκε ότι ασκεί νευροπροστατευτική δράση, πιθανώς μέσω της ενεργοποίησης των α<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων και την έκφραση

συγκεκριμένων αυξητικών παραγόντων και σημάτων επιβίωσης των αμφιβληστροειδικών γαγγλιακών κυττάρων.

Συμπερασματικά, η μονοθεραπεία με βριμονιδίνη επέδειξε διατηρούμενη ικανότητα μείωσης της ΕΟΠ, η οποία είναι συγκρίσιμη με εκείνη της τιμολόλης και ανώτερη εκείνης της μπεταξολόλης. Η βριμονιδίνη είναι επίσης πολύ αποτελεσματική όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία. Αντίθετα με του ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, η βριμονιδίνη δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονικές και καρδιαγγειακές παθήσεις. Επιπλέον, σε αντίθεση με τη θεραπεία με τα ανάλογα προσταγλανδίνης και τους τοπικούς χορηγούμενους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, η θεραπεία με βριμονιδίνη δεν συσχετίζεται με σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι επίσης σημαντικό ότι, μετά από την τριετή χρήση της βριμονιδίνης στην καθημερινή κλινική πράξη δεν αναφέρθηκαν νέες ή απροσδόκητες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ένα χαρακτηριστικό που επίσης τη διακρίνει από τα ανάλογα της προσταγλανδίνης. Επιπλέον, η βριμονιδίνη μπορεί εν δυνάμει να παρέχει νευροπροστασία.

## **Περίληψη**

Ιδιαίτερη πρόοδος έχει επιτευχθεί στη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών στη θεραπεία του γλαυκώματος. Οι χολινεργικοί παράγοντες και οι μη-εκλεκτικοί αγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων έχουν αντικατασταθεί στο μεγαλύτερο μέρος του από νεότερους παράγοντες οι οποίοι είναι καλύτερα ανεκτοί και έχουν λιγότερες οφθαλμικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν και οι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων είναι πολύ αποτελεσματικοί στη μείωση της ΕΟΠ και αποτελούν το πρότυπο στη θεραπεία του γλαυκώματος στη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, ωστόσο μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, και αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακές και πνευμονικές παθήσεις ή ασθενείς σε κίνδυνο για

την ανάπτυξη ανάλογων παθήσεων. Η θεραπεία με αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης όπως η ντορζολαμίδη ή τα ανάλογα προσταγλανδίνης όπως η λατανοπρόστη, μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ορισμένους ασθενείς, αλλά έχει συσχετιστεί με βαριές και σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, η κλινική εμπειρία από τη χρήση της λατανοπρόστης είναι περιορισμένη και το προφίλ ασφαλείας της σε μακροχρόνια χορήγηση παραμένει υπό έρευνα. Οι  $\alpha_2$ -εκλεκτικοί αγωνιστές νέας γενιάς, όπως η βριμονιδίνη είναι επίσης πολύ αποτελεσματικοί στη μείωση της ΕΟΠ και έχουν ένα ευνοϊκό προφίλ οφθαλμικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η βριμονιδίνη έχει επιπλέον το πλεονέκτημα της εν δυνάμει νευροπροστασίας.

## ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ

Όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, υπάρχουν σήμερα πολλές αντιγλαυκωματικές θεραπείες, οι οποίες ελαττώνουν αποτελεσματικά και ελέγχουν την ενδοφθάλμια πίεση. Ωστόσο, η διαπίστωση ότι η μείωση ή ο έλεγχος της ΕΟΠ *per se* δεν πρέπει να αποτελούν το μόνο στόχο της αντιγλαυκωματικής θεραπείας, οδήγησε στη διερεύνηση του ρόλου της νευροπροστασίας, υπ' αυτήν την έννοια. Στη συνέχεια αναλύεται διεξοδικά η αιτιολογία της γλαυκωματικής οπτικής νευροπάθειας. Ακολουθεί μία παρουσίαση των δεδομένων που προέκυψαν από πειράματα με δύο φαρμακευτικούς παράγοντες, τη μεμαντίνη και τη βριμονιδίνη, οι οποίοι υπόσχονται πολλά ως νευροπροστατευτικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος.

### ***Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς***

Για να κατανοήσουμε καλύτερα την πιθανή αιτιολογία της οπτικής νευροπάθειας επί γλαυκώματος και το ρόλο της νευροπροστασίας στην κλινική αντιμετώπιση της πάθησης, είναι αρχικά απαραίτητο να εξετάσουμε τη λειτουργία των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς (RGCs) εντός της οπτικής οδού (Εικόνα 5). Το αγγειακό δίκτυο του αμφιβληστροειδούς και οι νευράξονες των γαγγλιακών του κυττάρων συγκλίνουν και μετατρέπονται σε δεμάτιο στην κεφαλή του οπτικού νεύρου (ή οπτικό δίσκο) για να σχηματίσουν τις νευρικές ίνες του οπτικού νεύρου.

Στα υγιή, μη γλαυκωματικά μάτια, τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς λειτουργούν ως οδός επικοινωνίας από τον αμφιβληστροειδή προς το ΚΝΣ, δεχόμενα ερεθίσματα από τις έσω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς και μεταφέροντάς τα στον πυρήνα του έξω γονατώδους σώματος του εγκεφάλου.<sup>84</sup>

Οι νευροτροφίνες και οι αυξητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (bFGF) και του προερχόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού παράγοντα (BDNF), είναι σημαντικοί για τη

συντήρηση και επιβίωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες, παράγονται στον πυρήνα του έξω γονατώδους σώματος και μεταφέρονται μέσω ανάδρομης αξοπλασματικής ροής κατά μήκος των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς στα κυτταρικά τους σώματα στον αμφιβληστροειδή.<sup>85,86</sup> Η φυσιολογική αιμάτωσή τους είναι επίσης απαραίτητη για την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών προς τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, καθώς και για την απομάκρυνση των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού τους. Η διάτρητη στιβάδα (lamina cribrosa), αποτελούμενη από μία συνήθως ελαστική εξωκυττάρια ουσία η οποία παρέχει δομική υποστήριξη, μόνωση και θέσεις/κανάλια διόδου των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, αποτελεί το σημείο εκείνο, όπου οι γλαυκωματικές βλάβες είναι περισσότερο έκδηλες κατά την ιστολογική εξέταση.<sup>2, 87</sup> Οι συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων και η διακυτταρική επικοινωνία μέσω διαλυτών νευροδιαβιβαστικών μορίων, καθώς και η εξειδικευμένη υποστήριξη της εξωκυττάριας ουσίας από τα παρακείμενα κύτταρα (ιδιαίτερα τα αστροκύτταρα και τα άλλα γαγγλιακά κύτταρα), είναι δυνατόν να είναι ουσιαστικές για τη μακροχρόνια συντήρηση και επιβίωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς.<sup>84</sup>

### ***Τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς στο γλαύκωμα***

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τόσο σε πειραματικό μοντέλο όσο και σε γλαυκωματικούς ασθενείς, τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς αποθνήσκουν δι' αποπτώσεως, μία μορφή γενετικώς προκαθορισμένου κυτταρικού θανάτου.<sup>88,89</sup> Η απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς χαρακτηρίζεται από διακριτές μορφολογικές μεταβολές: συμπύκνωση της χρωματίνης, ενδοκυττάρια κατάτμηση με δημιουργία κυτταρικών τμημάτων αφοριζομένων από κυτταρική μεμβράνη (αποπτωτικά σωμάτια) και ενδοπυρηνική κατάτμηση του DNA. Τα κύτταρα των παρακειμένων ιστών τυπικά φαγοκυτταρώνουν τα κύτταρα που υφίστανται απόπτωση, απουσία οποιασδήποτε φλεγμονώδους

αντιδράσεως. Σε οφθαλμούς πιθήκων με πειραματικώς προκληθέν γλαύκωμα, μέσω χρονίων αυξήσεων της ΕΟΠ και σε οφθαλμούς κονίκλων που υποβλήθηκαν σε νευραξονοτομή, τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς εμφάνισαν ιστολογικά χαρακτηριστικά συμβατά με εκείνα της απόπτωσης, ενώ στα ζώα ελέγχου σπάνια ανευρέθηκαν αποπτωτικά κύτταρα.<sup>88</sup> Επιπροσθέτως, στους αμφιβληστροειδείς κονίκλων που υποβλήθηκαν σε νευραξονοτομή, ο αριθμός των φυσιολογικών γαγγλιακών κυττάρων ελαττώθηκε σημαντικά στη διάρκεια των 4 εβδομάδων παρατήρησης, αποδεικνύοντας τη συνεχή πορεία των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς προς το θάνατο μετά από βλάβη ή τραυματισμό. Στο ανθρώπινο γλαύκωμα, η απόπτωση είναι εμφανής από την ιστολογική εντόπιση της ενδοπυρηνικής κατάτμησης του κυτταρικού DNA μέσω της μεθόδου TUNEL (TdT-mediated dUTP-FITC nick end labeling).<sup>89</sup>

Βλάβες των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς προερχόμενες από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή τραυματισμό, ή απόσυρση των νευροτροφινών ή των αυξητικών παραγόντων, μπορούν να προκαλέσουν «σήματα θανάτου» στα γαγγλιακά κύτταρα και να προάγουν την έναρξη της διαδικασίας απόπτωσης.

Οι πρωτογενείς τραυματισμοί περιλαμβάνουν το μηχανικό stress (αυξημένη ΕΟΠ), την ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς, τους γενετικούς παράγοντες, καθώς και άλλους παράγοντες όπως οι μεταβολικές διαταραχές. Οι αυξήσεις της ΕΟΠ μπορούν να παρεμποδίσουν την ανάστροφη αξοπ्लाσματική ροή των αυξητικών παραγόντων που παράγονται στα κύτταρα του πυρήνα του έξω γονατώδους σώματος, έχοντας ως αποτέλεσμα την αποστολή λιγότερων «σημάτων επιβίωσης» προς τα κυτταρικά σώματα των γαγγλιακών κυττάρων.

Επιπροσθέτως, η αυξημένη ΕΟΠ μπορεί να προκαλέσει δομικές διαταραχές στην εξωκυττάρια ουσία, με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση της δομικής υποστήριξης των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς.<sup>8</sup> Και η αυξημένη ΕΟΠ και οι αγγειακές παθήσεις μπορούν να μειώσουν την αιματική διάχυση του οπτικού νεύρου και του αμφιβληστροειδούς, προκαλώντας ισχαιμία και μείωση της αγγειακής θρέψης, επηρεάζοντας αρνητικά την επιβίωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς.<sup>90,91</sup> Η Bcl-2 οικογένεια γονιδιακών πρωτεϊνών

διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής απόπτωσης. Μέλη της Bcl-2 οικογένειας γονιδιακών πρωτεϊνών τα οποία προάγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες *bad* και *bax*. Αντίθετα, η έκφραση των γονιδιακών πρωτεϊνών *bcl-2* και *bcl-x<sub>L</sub>* καταστέλλει το πρόγραμμα απόπτωσης.<sup>92,93</sup>

Η τοξικότητα του γλουταμινικού οξέος έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως μία δευτερογενής βλάβη που οδηγεί σε θάνατο των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς στο γλαύκωμα. Το γλουταμινικό οξύ είναι ένας βασικός, διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον αμφιβληστροειδή, και τα επίπεδα του είναι αυξημένα έως και δύο φορές στο υδατοειδές υγρό ασθενών με γλαύκωμα, σε σύγκριση με εκείνα των μη γλαυκωματικών ασθενών.<sup>94</sup>

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων του γλουταμινικού οξέος δεν είναι γνωστοί, έχει προταθεί ότι το γλουταμινικό μπορεί να απελευθερώνεται από νεκρά ή αποθνήσκοντα κύτταρα ή ότι η παραγωγή του δεν ρυθμίζεται κανονικά από τα παρακείμενα κύτταρα γλοίας, ως απάντηση σε κάποια πρωτογενή βλάβη ή τραυματισμό.<sup>94</sup> Τα υπερβολικά επίπεδα γλουταμινικού μπορεί να είναι τοξικά για τα φυσιολογικά γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, μέσω υπερδιέγερσης των υποδοχέων του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA). Στον αρουραίο, η επαγωγή χρόνιας τοξικότητας από γλουταμινικό οξύ μέσω ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων γλουταμινικού έχει δείξει ότι ευθύνεται για το θάνατο έως και του 42% των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς.<sup>95</sup> Επιπροσθέτως, η κυτταρική αποδόμηση μπορεί να οδηγήσει σε άλλες, δυνητικώς τοξικές μεταβολές, συμπεριλαμβανόμενων της δημιουργίας ελευθέρων ριζών (είδη ενεργού οξυγόνου), αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου και παραγωγή νιτρικού οξειδίου, δημιουργώντας έτσι ένα εχθρικό περιβάλλον για τους μη βεβλαμμένους παρακείμενους νευρώνες, αρχίζοντας μία διαδικασία «θανάτου των γειτονικών κυττάρων»<sup>96</sup>. Έτσι, αμφότερες η πρωτογενής και δευτερογενής νευρωνική αποδόμηση πιστεύεται ότι αποτελούν σημαντικές αιτίες θανάτων των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς στο γλαύκωμα. Κατά συνέπεια, οι ερευνητικές προσπάθειες



που επικεντρώνονται στη νευροπροστασία, πρέπει να στοχεύουν και στην παρεμβολή τους για ελάττωση των συνεπειών των πρωτογενών βλαβών ή τραυματισμών, αλλά και στην πρόληψη των αρνητικών επιδράσεων των δευτερογενών βλαβών ή τραυματισμών στα φυσιολογικά γαγγλιακά κύτταρα

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η συντήρηση και επιβίωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς υπαγορεύεται από την εξισορρόπηση μεταξύ των σημάτων κυτταρικού θανάτου και επιβίωσης. Το αν το γλαύκωμα είναι αποτέλεσμα μίας αύξησης των σημάτων θανάτου ή αποτυχία των μηχανισμών κυτταρικής επιβίωσης είναι άγνωστο. Παρόλα αυτά, μία λογική προσέγγιση για την προστασία του οπτικού νεύρου από την απόπτωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς θα μπορούσε να είναι η αλλαγή της ισορροπίας μεταξύ των σημάτων κυτταρικής επιβίωσης και κυτταρικού θανάτου (Εικόνα 7).<sup>70</sup> Κατ' αυτήν την έννοια, οι δυνητικές φαρμακολογικές προσεγγίσεις για την κλινική αντιμετώπιση της οπτικής νευροπάθειας του γλαυκώματος περιλαμβάνουν την ανάπτυξη παραγόντων οι οποίοι αναστέλλουν τον κυτταρικό θάνατο ή προάγουν τη νευρωνική επιβίωση.

### ***Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων και αγωνιστές των α2-αδρενεργικών υποδοχέων ως νευροπροστατευτικοί παράγοντες στο γλαύκωμα***

Ο NMDA υποδοχέας είναι ένας κύριος τύπος υποδοχέα του γλουταμινικού οξέος, ο οποίος όταν υπερδραστηριοποιείται μπορεί να φονεύσει τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς.<sup>94</sup> Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων μπορούν να εξασθενήσουν την διεγερτική-τοξική δράση του γλουταμινικού οξέος και γι' αυτό ερευνώνται ως πιθανοί νευροπροστατευτικοί παράγοντες στο γλαύκωμα και άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Ένας τέτοιος παράγων, η μεμαντίνη, διατίθεται στην Ευρώπη για τη θεραπεία της σπαστικότητας και της νόσου του Alzheimer. Η μεμαντίνη σε μικρομοριακές συγκεντρώσεις, είναι ένας μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, εκδηλώνοντας τη δράση

της μέσω της αναστολής των συνδεδεμένων με τους υποδοχείς διόδων ιόντων. Πλεονέκτημα της μεμαντίνης αποτελεί το ότι ο υπ' αυτής προκαλούμενος ανταγωνισμός των NMDA υποδοχέων είναι εξαρτώμενος από το ηλεκτρικό δυναμικό των κυτταρικών μεμβρανών. Ο βαθμός της υπ' αυτής αναστολής των ιοντικών διόδων αυξάνει με την αύξηση της έκτασης της επαγόμενης εκπόλωσης των κυτταρικών μεμβρανών μέσω του γλουταμινικού οξέως.<sup>97</sup> Έτσι, όσο μεγαλύτερη είναι η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων από το γλουταμινικό οξύ, τόσο αποτελεσματικότερα αναστέλλει η μεμαντίνη τη δράση του γλουταμινικού.

Συνεπώς, η προκαλούμενη από τη μεμαντίνη αναστολή της δράσης των NMDA υποδοχέων είναι σχετικώς μετρίου βαθμού, παρουσία φυσιολογικών συγκεντρώσεων γλουταμινικού, ενώ είναι πολύ έντονη με αυξημένες (διεγερτικές-τοξικές) συγκεντρώσεις αυτού του νευροδιαβιβαστή. Η μεμαντίνη έχει αποδειχτεί ότι προστατεύει τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς αρουραίων από την τοξικότητα που προκαλείται από μικρές δόσεις γλουταμινικού<sup>95</sup> και σήμερα μελετάται σε κλινικές δοκιμές για τη νευροπροστατευτική της δράση στο γλαύκωμα.

Οι εκλεκτικοί αγωνιστές των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων έχει αποδεχτεί ότι παρέχουν νευροπροστασία σε αρκετά μοντέλα νευροεκφυλιστικών παθήσεων,<sup>98,99</sup> μία δράση που μπορεί να αποδοθεί στη προαγωγή της νευρωνικής επιβίωσης την οποία επιφέρουν μέσω της επαγωγής μίας ενδογενούς οδού επιβίωσης, η οποία περιλαμβάνει την επαγωγή ουσιών όπως οι *bcl-x<sub>L</sub>*, MAPK και αυξητικών παραγόντων, όπως ο bFGF<sup>100</sup>. Η παρουσία  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων έχει επιβεβαιωθεί στον αμφιβληστροειδή αρουραίων<sup>101</sup> και οι αγωνιστές των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων αξιολογούνται ως προς τη νευροπροστατευτική τους δράση στο γλαύκωμα. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να προσφέρουν νευροπροστασία στο γλαύκωμα διεγείροντας συνεχώς την οδό της νευρωνικής επιβίωσης.<sup>70</sup> Μεταξύ των σήμερα διαθέσιμων αγωνιστών των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων που χρησιμοποιούνται ως αντιγλαυκωματικά

φάρμακα, η βριμονιδίνη έχει δείξει το μεγαλύτερο δυναμικό ως νευροπροστατευτικός παράγων.

### ***Οι νευροπροστατευτικές δράσεις της βριμονιδίνης σε ισχαιμικά μοντέλα γλαυκώματος***

Τα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των νευροπροστατευτικών ιδιοτήτων ενός αντιγλαυκωματικού φαρμάκου πρέπει να μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά με εκείνα που είναι σήμερα γνωστά για την παθοφυσιολογία του ανθρώπινου γλαυκώματος. Συγκεκριμένα, μία άμεση ή έμμεση βλάβη ή τραυματισμός πρέπει να ακολουθείται από διεγερτική τοξικότητα, απόπτωση, νευροεκφύλιση και συνεχιζόμενη νευρωνική βλάβη, ακόμη και μετά την απομάκρυνση του βλαπτικού ερεθίσματος. Ζωικά μοντέλα που μοιράζονται ορισμένα από τα ανωτέρω χαρακτηριστικά έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση ουσιών με δυνητικές νευροπροστατευτικές ιδιότητες. Ένα ανάλογο μοντέλο είναι εκείνο της πρόκλησης αμφιβληστροειδική ισχαιμίας μέσω αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης.<sup>102</sup>

Σ' αυτό η προοδευτική αύξηση της ΕΟΠ άνω των 110 mmHg για μία ώρα ή περισσότερο, ακολουθούμενη από αιματική επαναδιήθηση, οδηγεί σε πλήρη ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς, όπως αυτό επιβεβαιώνεται οφθαλμοσκοπικώς, ηλεκτροφυσιολογικώς και ιστολογικώς, με τις ενδείξεις της απόπτωσης να εμφανίζονται εντός διαστήματος 24 ωρών από την πρόκληση της βλάβης.

Η μείωση της ανταπόκρισης των έσω αμφιβληστροειδικών κυττάρων μετράται από την εκπομπή b-κυμάτων στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, όπου η μικρότερη απάντηση συσχετίζεται με μεγαλύτερου βαθμού βλάβη του έσω αμφιβληστροειδούς. Επτά ημέρες μετά την πρόκληση της βλάβης, επισυμβαίνει μία απώλεια της δράσης των b-κυμάτων στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, συνηγορώντας επίσης για μία απώλεια των διπόλων και των γαγγλιακών κυττάρων και επιβεβαιώνοντας την έναρξη της διαδικασίας απόπτωσης. Η

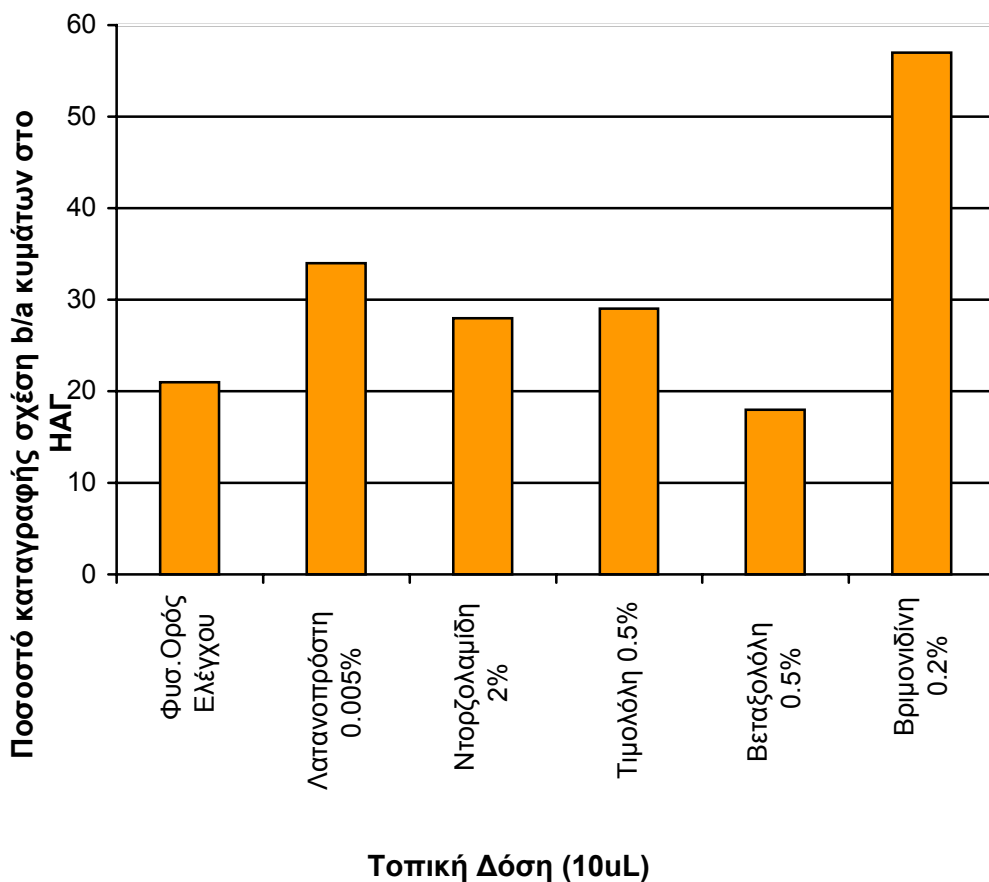
νευροπροστατευτική ικανότητα ενός αντιγλαυκωματικού φαρμάκου μπορεί να αξιολογηθεί εκτιμώντας τη δράση του στην επιβίωση των κυττάρων των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, μετά την πρόκληση ενός αμέσου ή εμμέσου βλαπτικού ερεθίσματος.

Πολλά πειράματα έχουν δείξει την ικανότητα της βριμονιδίνης να παρέχει νευροπροστασία στο συγκεκριμένο μοντέλο ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς. Στην πρώτη μελέτη, <sup>70</sup> στους αρουραίους είχαν χορηγηθεί ενδοπεριτοναϊκώς διάφορες δόσεις βριμονιδίνης, επί 3 ημέρες πριν από την πρόκληση της ισχαιμίας. Αρκετά ζώα θανατώθηκαν 24 ώρες μετά την πρόκληση της βλάβης, ιστολογικές τομές των αμφιβληστροειδών χιτώνων τους παρασκευάστηκαν με τη χρωστική TUNEL, ώστε να είναι δυνατή η απεικόνιση και η ποσοστική καταγραφή των γαγγλιακών και διπόλων κυττάρων τα οποία υφίσταντο απόπτωση. Άλλα ζώα αξιολογήθηκαν 1 εβδομάδα μετά την πρόκληση της βλάβης. Η χρώση TUNEL έδειξε ότι ο αριθμός των κυττάρων της έσω στιβάδας του αμφιβληστροειδούς και το πάχος της ήσαν σημαντικά μεγαλύτερα στα ζώα που είχαν λάβει βριμονιδίνη πριν από την πρόκληση της βλάβης, σε σύγκριση με τα ζώα ελέγχου, που δεν είχαν λάβει βριμονιδίνη πριν από την πρόκληση της βλάβης (Εικόνα 9). Επτά ημέρες μετά το ισχαιμικό περιστατικό, οι οφθαλμοί των ζώων που είχαν λάβει βριμονιδίνη ήσαν σε σημαντικό βαθμό περισσότερο προστατευμένα από την ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς, με δόσοεξαρτώμενο μάλιστα τρόπο, όπως αποδεικνύεται από το ποσοστό καταγραφής των ανάλογων απαντήσεων στο ηλεκτροαμφιβληστ-ροειδογράφημα: 87%, 59% και 31% καταγραφή παρατηρήθηκε σε αρουραίους που είχαν λάβει 1 mg/kg, 0.5 mg/kg και 0.1 mg/kg βριμονιδίνη, αντίστοιχα. Αντίθετα, από τους οφθαλμούς των ζώων της ομάδας ελέγχου, τα οποία είχαν λάβει φυσιολογικό ορό, παρατηρήθηκε μόνον κατά 15% καταγραφή των απαντήσεων στο ΗΑΓ. Στα ζώα που είχε προηγουμένως χορηγηθεί ο ανταγωνιστής των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων υοχιμβίνη (15 mg/kg, ενδοπεριτοναϊκώς), σε συνδυασμό με βριμονιδίνη (0.5 mg/kg, ενδοπεριτοναϊκώς), οι νευροπροστατευτικές δράσεις της βριμονιδίνης

ανεστάλησαν, αποδεικνύοντας έτσι ότι οι δράσεις της βριμονιδίνης επάγονται μέσω ενεργοποίησης των  $\alpha_2$ -υποδοχέων.<sup>103</sup>

Σε μία άλλη ομάδα πειραμάτων,<sup>70</sup> μία σταγόνα (10  $\mu$ L) βριμονιδίνης σε διάφορες συγκεντρώσεις (0.1, 0.15, 0.2, 0.5 ή 1%) ενσταλλάζετο τοπικώς στους οφθαλμούς αρουραίων, 1 ώρα πριν την πρόκληση της ισχαιμικής βλάβης. Επτά ημέρες μετά την πρόκληση της βλάβης, η καταγραφή των ΗΑΓ απαντήσεων επιβεβαίωσε τη δοσοεξαρτώμενη λειτουργική νευροπροστασία της βριμονιδίνης. Ιδιαίτερης σημασίας είναι ότι σε συγκέντρωση 0.2%, ισοδύναμη με εκείνη της εμπορικώς διατιθέμενης βριμονιδίνης, η καταγραφή των ΗΑΓ απαντήσεων ήταν περίπου 55%, 2.5 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των ζώων της ομάδας ελέγχου.

Αξιολογήθηκαν και άλλα αντιγλαυκωματικά φάρμακα από τα διατιθέμενα σήμερα στο εμπόριο, όπως η λατανοπρόστη, η τιμολόλη, η μπεταξολόλη και η ντορζολαμίδη<sup>78</sup>. Από αυτά μόνον η βριμονιδίνη αύξησε σημαντικά το ποσοστό των απαντήσεων στο ΗΑΓ, πέραν του επιπέδου καταγραφής που σημειώθηκαν μετά από χορήγηση φυσιολογικού ορού (Εικόνα 10). Συνεπώς, οι άλλες κατηγορίες αντιγλαυκωματικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανόμενων των αναλόγων προσταγλανδίνης (λατανοπρόστη), των ανταγωνιστών των  $\beta$ -αδρενεργικών υποδοχέων (τιμολόλη, μπεταξολόλη) και των αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης (ντορζολαμίδη) μπορεί να μην ασκούν τη νευροπροστατευτική δράση που παρατηρείται μετά από μονήρη, τοπική χορήγηση βριμονιδίνης.



**Εικόνα 10.** Η βριμονιδίνη παρουσιάζει νευροπροστατευτικά χαρακτηριστικά σε ένα μοντέλο αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας σε αρουραίους. Τα διάφορα φάρμακα της εικόνας χορηγήθηκαν τοπικά 1 ώρα πριν την πρόκληση της ισχαιμίας. Η καταγραφή των ηλεκτροαμφιβληστροειδογραφικών απαντήσεων έγινε 7 ημέρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας.

### ***Νευροπροστατευτικές δράσεις της βριμονιδίνης σε βλάβη του οπτικού νεύρου***

Η μηχανική πρόκληση βλάβης στο οπτικό νεύρο προσφέρει έναν επιπλέον τρόπο για την ποσοτική αξιολόγηση του θανάτου ή της επιβίωσης των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Στο ζωικό μοντέλο των

τρωκτικών,<sup>83</sup> η απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς μετά από μία σταθμισμένη μερική καταστροφή του οπτικού νεύρου μπορεί να αξιολογηθεί με βιομικροσκοπία με φλουορεσεΐνη, μετά από ανάστροφη επισήμανση. Είκοσι λεπτά μετά την πρόκληση της βλάβης, είναι εμφανής μία κατά 40% ελάττωση του αριθμού των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, υποδηλωτική πρωτογενούς εκφύλισης. Επιπλέον, ο συνεχιζόμενος θάνατος των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς στη διάρκεια των ακόλουθων δύο εβδομάδων υποδηλώνει την ύπαρξη μίας διαδικασίας δευτερογενούς νευρωνικής αποδόμησης.

Με χρήση αυτού του πειραματικού μοντέλου, η θεραπεία με βριμονιδίνη 0.1 mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς σε αρουραίους, 14 ή 6 ώρες πριν, κατά το χρόνο της, και 24 ώρες μετά την πρόκληση βλάβης στο οπτικό νεύρο είχε ως αποτέλεσμα την διπλάσια διατήρηση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, σε σχέση με τον αριθμό τους στα ζώα ελέγχου, τα οποία δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Έτσι, η θεραπεία με βριμονιδίνη, πριν και μετά την πρόκληση βλάβης στο οπτικό νεύρο, παρουσίασε νευροπροστατευτικές επιδράσεις.

Το υαλοειδές σώμα είναι σημαντική θέση για την κατανομή του φαρμάκου. Εξαιτίας της υδαρούς φύσης του, το φάρμακο που διέρχεται στο υαλοειδές δεν συνδέεται με τους ιστούς και κατά συνέπεια είναι διαθέσιμο να συνδεθεί με τους υποδοχείς-στόχους. Μετά από 14 ημέρες τοπικής χορήγησης βριμονιδίνης 0.2% δις ημερησίως, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο υαλοειδές σώμα είναι 100 nM στον πίσθηκο και 170 στον οφθαλμό του κουνελιού.<sup>78</sup> Οι ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις βριμονιδίνης σε δόσεις 30, 100 και 300 nM μετά την πρόκληση βλάβης του οπτικού νεύρου προκάλεσαν μία δοσοεξαρτώμενη επιβίωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, στο πειραματικό μοντέλο πρόκλησης βλάβης του οπτικού νεύρου. Συγκρινόμενα με τα ζώα ελέγχου τα οποία δεν έλαβαν καμία θεραπεία, τα ζώα στα οποία χορηγήθηκαν 300 nM βριμονιδίνης ενδοϋαλοειδικώς είχαν περισσότερα από τα διπλάσια γαγγλιακά κύτταρα. Κατά

συνέπεια, η ενδοϋαλοειδική χορήγηση βριμονιδίνης μετά από βλάβη του οπτικού νεύρου παρέχει νευροπροστατευτική δράση.

### **Ενίσχυση των σημάτων επιβίωσης**

Υπάρχουν αρκετές *in vitro* και *in vivo* ενδείξεις που συνηγορούν ότι οι αυξητικοί παράγοντες και η έκφραση των αντι-αποπτωτικών γονιδίων δρουν ως σήματα επιβίωσης για τα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Κατά συνέπεια μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη ή την επιβράδυνση της νευροεκφύλισης στο γλαύκωμα. Τα νευρωνικά κύτταρα εξαρτώνται από την προσθήκη bFGF για να επιβιώσουν σε καλλιεργητικά μέσα.<sup>104</sup> Σε ένα μοντέλο αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας σε αρουραίους, ο θάνατος των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς μειώνεται από τη χορήγηση εξωγενούς bFGF.<sup>9</sup> Επιπλέον, η μεταμόσχευση πλούσιου σε bFGF εμβυϊκού εγκεφαλικού ιστού έχει δείξει ότι ενισχύει την επιβίωση και την αναγέννηση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, μετά από βλάβη του αμφιβληστροειδούς που προκλήθηκε από νευραξονοτομή.<sup>105</sup> Άλλες μελέτες δείχνουν ότι τα γαγγλιακά κύτταρα εξαρτώνται από την έκφραση των γονιδιακών πρωτεϊνών Bcl-2 για την επιβίωσή τους. Μετά από νευραξονοτομή, ποσοστό 50% περίπου των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς αποθνήσκουν σε άγριου τύπου επίμυες, ενώ ο συνολικός πληθυσμός των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς επιβιώνει σε μεταλλαγμένους επίμυες στους οποίους υπερεκφράζεται το γονίδιο Bcl-2.<sup>106</sup>

Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν ότι βριμονιδίνη ασκεί νευροπροστατευτική δράση, τουλάχιστον εν μέρει, ενισχύοντας την έκφραση των παραγόντων επιβίωσης μέσω της ενεργοποίησης των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων.

Πράγματι, η έκφραση του bFGF mRNA στον αμφιβληστροειδή του αρουραίου αυξάνεται από την ενεργοποίηση των  $\alpha_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων.<sup>100</sup> Σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε βριμονιδίνη 1 mg/kg, είναι εμφανής μία ενίσχυση των bFGF εντός διαστήματος 3 ωρών από τη χορήγηση της θεραπείας



με βριμονιδίνη, όταν αναλύονται με την τεχνική Western blot (Εικόνα 11<sup>A</sup>). Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρούνται όταν αξιολογείται η δράση της βριμονιδίνης στην ικανότητα να ενισχύει την έκφραση των αντι-αποπτωτικών γονιδίων *bcl-x* και *bcl-2*

### **Μελλοντικές κατευθύνσεις για την αξιολόγηση της νευροπροστασίας με τη θεραπεία με βριμονιδίνη**

Για την τεκμηρίωση της νευροπροστατευτικής ικανότητας της βριμονιδίνης στο ανθρώπινο γλαύκωμα, η βριμονιδίνη πρέπει να αξιολογηθεί σε καλώς ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, με τη χρήση κατάλληλων μετρήσεων έκβασης. Δεδομένα που αντιπροσωπεύουν τις επιδράσεις της βριμονιδίνης στη διατήρηση των οπτικών πεδίων συνεχίζουν να συλλέγονται από ασθενείς που παραμένουν στις αρχικές, μακροχρόνιες μελέτες σύγκρισης της βριμονιδίνης με την τιμολόλη.<sup>76</sup> Σήμερα, έχουν συλλεχθεί στοιχεία για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας και αξιολογούνται τακτικά από μία επιτροπή εμπειρογνομόνων. Επιπροσθέτως, έχουν ήδη ξεκινήσει κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της νευροπροστατευτικής δράσης της βριμονιδίνης στο γλαύκωμα και στη μη γλαυκωματική οπτική νευροπάθεια, και αναμένεται να παρέχουν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την ικανότητα της βριμονιδίνης να προστατεύει το οπτικό νεύρο και να διατηρεί το οπτικό πεδίο.

### **Περίληψη**

Η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση για τη θεραπεία του γλαυκώματος συνδυάζει την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου (δηλ. τη μείωση ή τον έλεγχο της ΕΟΠ) με την προστασία του οπτικού νεύρου. Η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων που ελαττώνουν την ΕΟΠ μαζί με εκείνους που προάγουν τη νευρωνική επιβίωση ή/και αναστέλλουν τον κυτταρικό θάνατο μπορεί να αντιπροσωπεύει την καλύτερη στρατηγική για την επίτευξη του στόχου της

διατήρησης των οπτικών πεδίων στο γλαύκωμα.<sup>23</sup> Καθώς αποκτούμε καλύτερη κατανόηση των νευροπαθολογικών διεργασιών που υπόκεινται της παθογένειας του γλαυκώματος, και του πως αυτές μπορούν να προληφθούν, επιβραδυνθούν ή αναστραφούν πλησιάζουμε στην επίτευξη αυτού του στόχου. Μεγάλα βήματα έχουν ήδη γίνει προς αυτή την κατεύθυνση. Γνωρίζουμε τώρα ότι διατήρηση και επιβίωση των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς μπορεί να υπαγορεύεται από την ισορροπία μεταξύ σημάτων κυτταρικού θανάτου και κυτταρικής επιβίωσης. Η βριμονιδίνη είναι ένα αντιγλαυκωματικό φάρμακο που ελαττώνει αποτελεσματικά την ΕΟΠ, και το οποίο παρέχει πολλές υποσχέσεις ως νευροπροστατευτικός παράγων, όταν αξιολογείται σε αρκετά ζωικά μοντέλα γλαυκώματος. Ο υποτιθέμενος νευροπροστατευτικός του μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει, τουλάχιστον εν μέρει, τη διέγερση της έκφρασης των παραγόντων επιβίωσης των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, συμπεριλαμβανόμενων των bFGF, Bcl-2 και Bcl-x. Οι κλινικές μελέτες για την νευροπροστατευτική δράση της βριμονιδίνης στο γλαύκωμα θα προσφέρουν επιπλέον στοιχεία σε σχέση με το δυναμικό του φαρμάκου για διατήρηση της όρασης.