

Neuroprotekcja w jaskrze – jaką rolę odgrywa brymonidyna?

Neuroprotection in glaucoma – what is the role of brimonidine?



Marta Misiuk-Hojo, Małgorzata Mimier-Janczak

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. n. med. Anna Turno-Kręcicka, prof. UMW

STRESZCZENIE

Jaskra to przewlekła, wieloczynnikowa, postępująca neuropatia nerwu wzrokowego, która nieleczona prowadzi do całkowitej ślepoty. Uszkodzenie komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów w jaskrze może być spowodowane podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, niedokrwieniem, stresem oksydacyjnym, neurotoksycznością glutaminianu lub niedoborem czynnika wzrostu neurotroficznego. Brymonidyna jest agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych, lekiem powszechnie stosowanym w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jej działanie polega na hamowaniu produkcji cieczy wodnistej i zwiększeniu jej odpływu drogą niekonwencjonalną (naczyniówkowo-twardówkową). Uważa się, że neuroprotektyny mechanizm działania brymonidyny jest związany z redukcją stężenia pozakomórkowego glutaminianu i blokowaniem aktywacji receptorów N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), a także aktywacją czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (białka BDNF) i czynnika wzrostu fibroblastów oraz ich receptorów, modulacją naczyń (co poprawia mikrokrążenie) oraz regulacją sygnału przeżycia komórek i apoptozy. Badania wykazały, że brymonidyna w stężeniu 0,2% chroni komórki zwojowe siatkówki przed śmiercią, nie tylko w mechanizmie obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zastosowanie leczenia neuroprotektynowego komórek zwojowych siatkówki jest obiecującą drogą w terapii jaskry.

Słowa kluczowe: jaskra, neuroprotekcja, brymonidyna

ABSTRACT

Glaucoma is a chronic, multifactorial, progressive optic neuropathy and if left untreated, leads to total blindness. Damage to retinal ganglion cells and their axons in glaucoma may be caused by increased intraocular pressure, ischemia, oxidative stress, glutamate neurotoxicity, or deficiency of neurotrophic growth factor. Brimonidine is an α_2 -adrenergic receptor agonist, a drug commonly used to lower intraocular pressure. Its action is to inhibit the production of

NAJWAŻNIEJSZE

Badania wykazały, że brymonidyna w stężeniu 0,2% chroni komórki zwojowe siatkówki przed apoptozą, nie tylko w mechanizmie obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego.

HIGHLIGHTS

Studies have shown that 0.2% brimonidine protects retinal ganglion cells from apoptosis, not only in the mechanism of lowering intraocular pressure.

aqueous humor and increase its outflow by an unconventional (uveoscleral) route. The neuroprotective mechanism of action of brimonidine is believed to be related to the reduction of extracellular glutamate and blocking the activation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, as well as the activation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF protein) and fibroblast growth factor and their receptors, vascular modulation improving microcirculation, and regulation of cell survival and apoptosis signals. Studies have shown that 0.2% brimonidine protects retinal ganglion cells from death, not only in the mechanism of lowering IOP. The use of neuroprotective treatment of retinal ganglion cells is a promising route in glaucoma therapy.

Key words: glaucoma, neuroprotection, brimonidine

WSTĘP

Jaskra to przewlekła, wieloczynnikowa, postępująca neuropatia nerwu wzrokowego, która nieleczona prowadzi do całkowitej ślepoty. Charakteryzuje się zwyrodnieniem komórek zwojowych siatkówki i utratą pola widzenia. Uszkodzenie komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów w jaskrze jest spowodowane wieloma czynnikami, lecz dominującym jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, *intraocular pressure*), prowadzące do zniekształcenia blaszki sitowej i zastoju aksooplazmy. Do innych czynników uszkadzających komórki zwojowe siatkówki zaliczamy niedokrwienie, stres oksydacyjny, neurotoksyczność glutamianu i niedobór czynnika wzrostu neurotroficznego.

ROLA CIŚNIENIA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO

Chociaż IOP jest jedynym znanym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry, to nawet jego obniżenie oraz zniesienie dobowych fluktuacji nie gwarantują zatrzymania progresji choroby, co sugeruje, że także czynniki inne niż IOP odgrywają dużą rolę w patogenezie jaskry [1]. Potwierdzają to wyniki badań *Ocular Hypertension Study*, w którym nie zaobserwowano postępu jaskry pomimo IOP na poziomie 32 mmHg, oraz *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study*, w którym postępująca neurodegeneracja była widoczna u pacjentów z IOP poniżej 21 mmHg [2, 3]. Uważa się, że takie czynniki jak mediatory apoptozy, stres oksydacyjny, zmiany niedokrwienne, słaby przepływ krwi przez gałkę oczną i neurotoksyny mogą również odgrywać znaczącą rolę w postępie choroby [4].

NEUROPROTEKCJA

Z tego powodu coraz większe nadzieje w terapii jaskry pokłada się w neuroprotekcji, której zadaniem jest zatrzymanie lub opóźnienie neurodegeneracji jaskrowej bez wpływu na IOP. Według Doozandeh i Yazdani neuroprotekcja to każde działanie, oprócz wpływu na IOP, mające na celu

zapobieżenie śmierci komórek zwojowych siatkówki [5]. Leki neuroprotekcyjne redukują proces śmierci neuronów, przez co poprawiają przeżycie i żywotność komórek zwojowych siatkówki oraz umożliwiają zachowanie przez nie funkcji [6].

NEUROPROTEKCYJNE DZIAŁANIE BRYMONIDYNY

Brimonidyna jest agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych, lekiem powszechnie stosowanym w celu obniżenia IOP. Jej działanie polega na hamowaniu produkcji cieczy wodnistej oraz zwiększeniu jej odpływu drogą niekonwencjonalną (naczyniówkowo-twardówkową). Coraz więcej dowodów znajdujemy także na jej działanie neuroprotekcyjne w jaskrze [7]. Brymonidyna, według amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), należy do kategorii B, dlatego jest szczególnie ważna w terapii jaskry w ciąży. Należy jednak pamiętać, że brymonidyna nie może być stosowana w 3. trymestrze ciąży ze względu na możliwość wywołania depresji centralnego układu nerwowego płodu oraz jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią, a także u dzieci poniżej 5. r.ż. Między 5. a 10. r.ż. dziecka może być stosowana, ale z dużą ostrożnością. Brymonidyna w porównaniu z innym selektywnym agonistą α_2 -receptorów, apraklonidyną, znacznie rzadziej wiąże się z występowaniem alergii miejscowej [8].

Uważa się, że neuroprotekcacyjny mechanizm działania brymonidyny jest związany z redukcją stężenia pozakomórkowego glutamianu i blokowaniem aktywacji receptorów N-metylo-D-asparagianu (NMDA), a także z aktywacją czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (białka BDNF – *brain-derived neurotrophic factor*) i czynnika wzrostu fibroblastów oraz ich receptorów, modulacją naczyń (co poprawia mikrokrążenie) oraz regulacją sygnału przeżycia komórek i apoptozy [5, 7, 9]. Brymonidyna ma ponadto udowodnione działanie antycytotoksyczne, ponieważ wspomaga regenerację i przeżycie neuronów po urazie (w efekcie niedokrwienia, neurotoksyczności wywołanej

przez NMDA, nadciśnienia ocznego, zmiążdżenia nerwu wzrokowego i jego zapalenia), co jest związane także m.in. ze zmniejszeniem akumulacji glutamianu [7, 9–11].

Celem działania neuroprotektynnego brymonidyny jest zniesienie neurotoksyczności wywołanej syntezą glutamianu, reaktywnych form tlenu, tlenku azotu, aktywacją kanałów wapniowych i niewydolnością naczyń, co prowadzi do apoptozy komórek zwojowych siatkówki.

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że stosowanie brymonidyny zwiększyło przeżywalność komórek zwojowych siatkówki niezależnie od jej potencjału obniżającego IOP, co spełnia kryteria definicji neuroprotekcji [12, 13]. Jednak z uwagi na działanie brymonidyny obniżające IOP i jej wpływ na hamowanie neuropatii jaskrowej tą drogą badania kliniczne efektu neuroprotektynnego tego leku stanowią nie lada wyzwanie. W badaniu Mohameda i wsp. oceniającym wpływ brymonidyny na parametry pola widzenia u 16 pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta z kontrolowanym medycznie IOP dodanie brymonidyny 0,2% poprawiło wyniki pola widzenia, a także obniżyło bazowe IOP [14]. Nie jest jasne, czy poprawa parametrów pola widzenia była efektem neuroprotekcji niezależnym od IOP, czy też większego obniżenia IOP. Natomiast badanie *Low-pressure Glaucoma Treatment Study* (LoGTS), porównujące działanie brymonidyny z działaniem tymololu na zachowanie pola widzenia u chorujących na jaskrę normalnego ciśnienia, analizowało izolowany wpływ neuroprotektynny. W tym wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu 99 pacjentów leczono brymonidyną, a 79 – tymololem. Pomimo podobnych wartości obniżenia IOP częstość występowania utraty pola widzenia była znacząco niższa u pacjentów otrzymujących monoterapię brymonidyną 0,2% niż w grupie otrzymującej 0,5% tymolol (9,1% vs 39,2%) [15]. Te same leki przeciwjaskrowe w leczeniu nadciśnienia ocznego porównano w badaniu Tsai i wsp. [16]. Wykazano statystycznie istotną redukcję uszkodzenia warstwy włókien nerwowych siatkówki po zastosowaniu brymonidyny 0,2% w porównaniu z tymololem 0,5%, niezależnie od efektu obniżającego IOP.

Należy także pamiętać, że neuroprotektynne działanie brymonidyny 0,2%, powszechnie podawanej w kroplach oku-

listycznych do worka spojówkowego, wymaga osiągnięcia odpowiedniego stężenia w ciele szklistym. Według badania Kent i wsp. miejscowo stosowana brymonidyna osiąga w ciele szklistym stężenie niezbędne do aktywacji receptorów α_2 -adrenergicznych [17]. U pacjentów z afakią i pseudofakią obserwowano tendencję do wyższego stężenia leku w ciele szklistym niż u pacjentów z własną soczewką.

INNE SUBSTANCJE O POTENCJALE NEUROPROTEKTYNNYM

Ponieważ leczenie neuroprotektynne zostało zatwierdzone w przypadku chorób neurologicznych, takich jak choroba Parkinsona, choroba Alzheimer, stwardnienie zanikowe boczne i inne, w których mechanizm śmierci komórek nerwowych jest podobny do tego w przebiegu neuropatii jaskrowej, neuroprotekcja w jaskrze ma duży potencjał. Do potencjalnie neuroprotektynnych substancji w leczeniu jaskry, które mogą mieć działanie bezpośrednie lub pośrednie, zaliczamy także β -blokery, prostaglandyny, inhibitory anhidrazy węglanowej, inhibitory kinazy Rho, antagonistów receptorów NMDA (np. memantynę), blokery kanałów wapniowych, cytykolinę, nikotynamid, antyoksydanty, ekstrakt z *Ginkgo biloba*, melatoninę, wyciąg z szafranu, a także terapię genową, egzosomy, terapię komórkami macierzystymi oraz neurotrofiny [7].

PODSUMOWANIE

Brymonidyna jest jednym z dostępnych leków przeciwjaskrowych, które oprócz obniżania IOP wywołują efekt neuroprotektynny. Jej podwójne działanie może być szczególnie korzystne w przypadku progresji neuropatii jaskrowej pomimo prawidłowego IOP. Badania wykazały, że brymonidyna 0,2% chroni komórki zwojowe siatkówki przed śmiercią nie tylko w mechanizmie obniżania IOP. Dzięki jej podwójnemu działaniu może być ważnym lekiem w terapii jaskry u pacjentów, u których dodanie drugiego leku może się wiązać z nieprzestrzeganiem zaleceń, albo lekiem uzupełniającym. Zastosowanie leczenia neuroprotektynnego komórek zwojowych siatkówki jest obiecującą drogą w terapii jaskry.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Katedra i Klinika Okulistyki we Wrocławiu; Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213

ORCID

Marta Misiuk-Hojło – ID – <http://orcid.org/0000-0002-4020-3203>

Małgorzata Mimier-Janczak – ID – <http://orcid.org/0000-0002-7740-2951>

Piśmiennictwo

1. Leske MC, Heijl A, Hussein M et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(1): 48-56.
2. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 701-13. <http://doi.org/10.1001/archophth.120.6.701>.
3. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126: 487-97. [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00223-2](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00223-2).
4. Vishwaraj CR, Kavitha S, Venkatesh R et al. Neuroprotection in glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2022; 70(2): 380-5. http://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1158_21.
5. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016; 11(2): 209-20. <http://doi.org/10.4103/2008-322X.183923>.
6. Weinreb RN, Levin LA. Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? *Arch Ophthalmol.* 1999; 117(11): 1540-4. <http://doi.org/10.1001/archophth.117.11.1540>.
7. Asanad S, Chang J, Aref AA. et al. Neuroprotection in Glaucoma. https://eyewiki.org/Neuroprotection_in_Glaucoma.
8. Basic and Clinical Science Course, Section 10: Glaucoma. 2024-2025 edition.
9. Donello J, Padillo E, Webster M et al. α 2-Adrenoceptor Agonists Inhibit Vitreal Glutamate and Aspartate Accumulation and Preserve Retinal Function after Transient Ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296(1): 216-23.
10. Wheeler L, Woldemussie E, Lai R. Role of Alpha-2 Agonists in Neuroprotection. *Survey Ophthalmol.* 2003; 48: S47-51.
11. Lai R, Chun T, Hasson D et al. Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. *Vis Neurosci.* 2002; 19: 175-85.
12. Hernández M, Urcola JH, Vecino E. Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments. *Exp Eye Res.* 2008; 86(5): 798-806.
13. Woldemussie E, Ruiz G, Wijono M et al. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 2849-55.
14. Mohamed J, Abo-Elkhei O. The Role of Brimonidine Eye Drops as an Adjunctive Therapy for Optic Nerve Protection in Patients with Controlled Open Angle Glaucoma. *Egypt J Hosp Med.* 2017; 68(3): 1418-24.
15. Krupin T, Liebmann J, Greenfield D et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(4): 671-81.
16. Tsai J-C, Chang H-W. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005; 21: 475-82.
17. Kent A, Nussdorf J, David R et al. Vitreous concentration of topically applied brimonidine tartrate 0.2%. *Ophthalmology.* 2001; 108(4): 784-7.

Wkład autorów:

Koncepcja i projekt pracy: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.
 Analiza i interpretacja danych: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.
 Napisanie artykułu: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.
 Krytyczna rewizja pod kątem ważnej treści intelektualnej: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.
 Ostateczne zatwierdzenie: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.

Konflikt interesów:

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie:

Niniejszy manuskrypt nie został dofinansowany ze środków zewnętrznych.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

The conception and design of the study: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.
 Analysis and interpretation of data: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.
 Drafting the article: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.
 Revising it critically for important intellectual content: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.
 Final approval: Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

Financial support:

This manuscript received no external funding.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.