

# Nowe podejście do leczenia POAG?

CATERINA GAGLIANO

## W skrócie

We wcześniejszych badaniach wykazano, że układowe stosowanie palmitoyletanoamidu (PEA) obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe (intraocular pressure, IOP) u chorych na jaskrę i nadciśnienie oczne. W niedawnym wystąpieniu na kongresie EVER dr Caterina Gagliano przedstawiła wyniki swych najnowszych badań oceniających wpływ układowego podawania PEA na przebieg jaskry. Stwierdziła wyraźnie korzystne działanie kliniczne u chorych na pierwotną jaskrę otwartego kąta (primary open angle glaucoma, POAG), a także na pole widzenia oraz wyniki ERG stymulowanego wzorcem (pattern electroretinogram, PERG).

Institute of  
Ophthalmology,  
University of Catania,  
Katania, Włochy  
  
Ophthalmology Times  
Europe, 2013, 9 (1)

W

dotychczasowych badaniach układowe stosowanie palmitoyletanoamidu (PEA), etanoamidu kwasu tłuszczowego, obniżało ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) u chorych na jaskrę i nadciśnienie oczne [1-3], dlatego zespół kierowany przez dr Caterinę Gagliano podjął się dalszej oceny wpływu układowego podawania PEA na przebieg jaskry. Wyniki badania Clinical Trial for the Evaluation of Neuroprotective Effects of Palmitoylethanolamide: Visual Field and Pattern-ERG (Badanie kliniczne oceniające neuroprotektoryjne działanie palmitoyletanoamidu: pole widzenia i ERG stymulowane wzorcem) przedstawiono w formie referatu na kongresie EVER, który odbył się w Nicei.

Autorzy wcześniejszych badań skupili się wyłącznie na wpływie PEA na obniżenie IOP, natomiast w omawianym badaniu zwiększono dawkę PEA i oceniano zmiany pola widzenia, by określić wpływ PEA na beczkowanie i jego potencjalne działanie neuroprotektoryjne u chorych na jaskrę.

Uzasadniając podjęcie badania i potencjalne zastosowanie jego wyników w leczeniu chorych na jaskrę, dr Gagliano wyjaśniła, że pobudzenie komórek gębowych, którego następstwem jest reakcja neurozapalna, coraz częściej uznaje się za najważniejszą cechę neuropatologiczną uszkodzenia w przebiegu jaskry, dlatego powinna ona stać się przedmiotem badań.

## Omówienie badania

W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i skrzyżowaniem grup oceniano

wpływ PEA na IOP, pole widzenia oraz elektroretinogram stymulowany wzorcem (PERG) u chorych na pierwotną jaskrę otwartego kąta (POAG) lub z nadciśnieniem ocznym.

Wszystkich 36 uczestników badania leczono wcześniej przez 2 lata podawanym miejscowo 0,5% roztworem tymololu. W tym czasie co najmniej pięciokrotnie oceniono u nich pole widzenia za pomocą perymetru Humphreya (Humphrey Visual Field Analyser, strategia Threshold 30-2). Po włączeniu do badania uczestników przydzielono losowo do grupy A (otrzymującej PEA w dawce 300 mg doustnie dwa razy na dobę) lub do grupy B (otrzymującej placebo). Ocenę chorych przeprowadzono wyjściowo, a następnie po 6, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia. Zmianę prędkości postępu ubytków pola widzenia określano na podstawie obliczenia odchylenia średniego i standardowego odchylenia wzorca. Wyniki porównano za pomocą testu t dla par wiązanych.

W celu monitorowania postępujących zmian czynności komórek zwojowych siatkówki co najmniej przez 2 lata dwa razy w roku wykonywano PERG. Oceniając ich wyniki, uwzględniano amplitudę fal P50 i N95 i analizowano wszystkie uzyskane parametry.

## Wyniki oceny parametrów tradycyjnych

U chorych przyjmujących PEA stwierdzono znamienne statystycznie obniżenie IOP w porównaniu wartościami obserwowanymi u otrzymujących placebo ( $16,94 \pm 3,96$  vs  $13,8 \pm 3,24$  mm Hg,  $p < 0,001$ ). Znamienne statystycznie była również różnica między wartościami odchylenia

średniego w obu grupach (w grupie A  $-2,9 \pm 2,93$  dB, w grupie B  $-8,55 \pm 6,51$  dB,  $p=0,001$ ). Różnice w wartościach standardowego odchylenia wzorca osiągnęły znamienneść statystyczną po 24 miesiącach leczenia (w grupie A  $2,64 \pm 1,47$  dB, w grupie B  $6,59 \pm 6,51$  dB,  $p=0,002$ ). Amplituda PERG zwiększyła się znamienne ( $p < 0,01$ ) u chorych z grupy B w porównaniu z chorymi z grupy A w 6, 12, 18 i 24 miesiącu, a u chorych przyjmujących PEA znamienne było również zmniejszenie amplitudy fal P50 i N95.

Podsumowując, w grupie A stwierdzono znamienne obniżenie IOP. Po 24 miesiącach średnie wartości IOP zmniejszyły się o 16% w stosunku do wartości wyjściowych. O 10% w stosunku do wartości wyjściowych zmniejszyła się też zmienność rytmu dobowego, a po 12, 18 i 24 miesiącach leczenia znamienne statystycznie stały się też różnice w odchyleniu standardowym.

W trakcie dwuletniego stosowania leczenie PEA okazało się bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych.

Zdaniem dr Gagliano osiągnięte wyniki świadczą o wyraźnej korzyści odnoszonej przez chorych na POAG dzięki przyjmowaniu PEA, obniża się bowiem IOP, znacząco poprawia się pole widzenia i wyniki PERG. Opierając się na uzyskanych danych, oceniono również znaczenie neuroprotekcijnego działania PEA w leczeniu chorych na jaskrę.

## Neuroprotekcja

Powodem, dla którego zespół kierowany przez dr Gagliano rozpoczął badania nad neuroprotekcijnym działaniem PEA, było dążenie do weryfikacji słuszności hipotezy, zgodnie z którą PEA, hamując aktywację komórek mikrogleju, a w następstwie przewlekły proces zapalny, mógłby podobnie chronić komórki chorych na jaskrę lub przyczynić się do ich naprawy.

Autorzy badania są przekonani, że leki działające na szlaki przekazywania sygnałów w komórkach gębowych, odpowiedzialne za procesy neurozapalne, są obiecującą nową metodą postępowania u chorych na jaskrę. PEA może też chronić przed wpływem neurotoksycznym i działać również wówczas, gdy doszło już do uszkodzenia.

Leczenie PEA wpływa na nasilenie apoptozy, m.in. na drodze aktywacji sprzyjającego apoptozie BAX i ograniczenia hamującego apoptozę BCL-2.

Wszystkie opisane działania, czyli obniżenie IOP i wpływ neuroprotekcyny, zachodzą za pośrednictwem receptora alfa aktywowanego proliferatorami peroksysonu (peroxisome proliferator activated receptor alfa, PPAR) oraz receptora kanabinoidowego sprzężonego z białkiem G (G-protein coupled receptor 55, GPR55).

## Przyszłość leczenia jaskry?

Podsumowując swe wystąpienie, dr Gagliano zapewniła, że jeśli wyniki innych badań klinicznych i doświadczalnych potwierdzą dotychczasowe rezultaty, podejście do leczenia chorych na jaskrę może się zmienić i – poza dążeniem do obniżenia IOP – skupi się na zachowaniu widzenia w tej grupie chorych.

Dodała, że chociaż nadal jest jeszcze wiele do zrobienia, nie należy zapominać o tym, że sporo już osiągnięto.

Reprinted with permission from Ophthalmology Times Europe 2013, Vol 9, No 1. Ophthalmology Times Europe is a copyrighted publication of Advanstar Communications Inc. All rights reserved.

## Piśmiennictwo

- 1 C. Gagliano et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2011;52(9):6096–6100.
- 2 A. Kumar et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2012;53(8):4416–4425.
- 3 E. Strobbe et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Published on-line before print 10 January 2013, doi: 10.1167/iavs.12-10899

## KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.  
**Marta Misiuk-Hojło**  
Katedra i Klinika Okulistyki,  
Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu

JASKRA JEST POSTĘPUJĄCĄ NEUROPATIĄ NERWU wzrokowego o wieloczynnikowej etiologii, prowadzącą do ubytków w polu widzenia, a nieleczona nawet do ślepoty.

Dokładny patomechanizm powstawania jaskry nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony.

Stosowane dotychczas metody hamowania progresji neuropatii jaskrowej, zarówno operacyjne, jak i zachowawcze, miały na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego do wartości, przy których nie dochodzi do dalszego uszkodzenia włókien nerwowych.

W wielu badaniach klinicznych potwierdzono, że obniżenie IOP spowalnia progresję choroby, a nawet hamuje ją całkowicie. Niezaprzeczalnie również podwyższone wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego nie zawsze prowadzą do rozwoju neuropatii jaskrowej, jak to ma miejsce w nadciśnieniu ocznym, z drugiej zaś strony utrzymywanie niskich wartości IOP nie u wszystkich pacjentów skutkuje hamowaniem progresji choroby.

Fakt ten stał się podstawą do poszukiwania innych czynników predysponujących do rozwoju jaskry oraz rozwiązań prowadzących do zahamowania procesu uszkodzenia i obumierania komórek zwojowych siatkówki.

Zaobserwowano, że mechanizm zaniku komórek zwojowych siatkówki jest analogiczny do opisywanego w innych chorobach neurodegeneracyjnych, np. w chorobie Alzheimera lub chorobie Parkinsona. Podobnie jak w wymienionych chorobach neurodegeneracyjnych, dyskutowana jest rola w patogenezie jaskry takich mechanizmów, jak apoptoza, czyli zaplanowana śmierć komórki.

rek, oksydacja, procesy uszkodzenia i naprawcze w obrębie DNA, analizowana jest również rola autofagów i lizosomów, a także teoria neurozapalna oraz wiele innych mechanizmów zachodzących na poziomie komórkowym i molekularnym.

Powstała zatem koncepcja, zgodnie z którą działanie substancji neuroprotektyjnych może korzystnie wpływać na hamowanie neuropatii jaskrowej.

Wyniki badań opublikowane przez Caterinę Gagliano, przedstawiające wpływ układowego stosowania palmitoyletanolamidu (PEA) na przebieg jaskry, wpisują się w powyższą koncepcję. Zaobserwowano bowiem, że podawanie PEA nie tylko obniża IOP, ale również wpływa ochronnie na komórki zwojowe siatkówki, co potwierdzono w badaniach PERG.

Badania prowadzone przez Galiano, oparte na teorii neurozapalnej komórek gębowych jako głównej ścieżce w patogenezie neuropatii jaskrowej, są obiecującym krokiem naprzód w poszukiwaniu terapii przyczynowej neuropatii jaskrowej.

Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, że terapia systemowa z zastosowaniem PEA pozbawiona jest niekorzystnego wpływu na powierzchnię oka. Przewlekłe stosowanie preparatów podawanych miejscowo w postaci kropli powoduje, że zawarte w nich konserwanty mają

destrukcyjny wpływ na powierzchnię oka, co zmniejsza szansę powodzenia i długotrwały efekt wykonywanych zabiegów przetokowych.

Ciągle badania nad poznaniem patomechanizmu neuropatii jaskrowej, jak również rozwój nanotechnik, pozwalają przypuszczać, że w przyszłości możliwe będzie również wykorzystanie terapii genowej w leczeniu jaskry. Możliwe stanie się dokonywanie zmian w strukturze genów, wprowadzenie do genomu genów odpowiedzialnych za produkcję substancji neuroprotektyjnych, a także wykorzystanie komórek macierzystych do uzupełnienia liczby komórek zwojowych.

Mimo wielu lat badań nad patomechanizmem powstawania jaskry nadal nie wyjaśniono go do końca. Jego dokładniejsze poznanie stwarza możliwość stosowania terapii wielokierunkowej, a co za tym idzie zwiększa prawdopodobieństwo powodzenia leczenia rozumianego jako zahamowanie zaniku komórek zwojowych, natomiast prace nad mechanizmami regeneracyjnymi przynoszą obiecujące wyniki możliwości naprawczych komórek zwojowych siatkówki.

Pozostaje zatem mieć nadzieję, że już w niedługiej przyszłości będziemy mogli zaproponować naszym pacjentom w pełni skuteczne leczenie tej choroby, a być może nawet poprawę pola widzenia.