

(87)

Teoretyczne i kliniczne aspekty zastosowania prostaglandyn w leczeniu jaskry

Theoretical and clinical aspects of prostaglandins application in glaucoma therapy

Joanna Wierzbowska, Andrzej Stankiewicz

Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary: In the first part of the article the main information and recent research on the uveoscleral outflow pathway, including its morphology and physiology were presented. The structure of extracellular matrix of ciliary muscle and the changes of it, that are induced by prostaglandins, resulting in decreasing intraocular pressure were emphasized. In the second part biochemical characteristics of prostaglandin analogues, using nowadays were presented. Their efficacy in reducing intraocular pressure and safety profile were described.

Słowa kluczowe: jaskra, odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, macierz zewnątrzkomórkowa mięśnia rzęskowego, metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej, analogi prostaglandyn.

Key words: glaucoma, uveoscleral outflow, extracellular matrix of ciliary muscle, matrix metalloproteinases, prostaglandins analogues.

Historia farmakoterapii jaskry rozpoczyna się w II połowie XIX wieku wraz z wprowadzeniem parasympatykomimetyków (fizostygmina – 1876 r., pilokarpina – 1877 r.), następnie agonistów adrenergicznych (epinefryna – 1898 r.). W XX wieku leczenie jaskry uzupełniano kolejno o ogólne inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid – 1954 r.), miejscowe β -blokery (timolol – 1977 r.), miejscowe inhibitory anhidrazy węglanowej (dorzolamid – 1991 r.), α_2 -agonistów (apraklonidyna – 1988 r.), wreszcie o wprowadzone w latach 90. analogi prostaglandyn (latanoprost – 1992 r.). Synteza nowej generacji leków przeciwjaskrowych, analogów $\text{PGF}_2\alpha$, stała się możliwa dzięki postępowi technologicznemu w dziedzinie badań immunocytochemicznych, farmakokinetyki i farmakodynamiki, umożliwiającemu dokładne poznanie architektury i fizjologii drogi odpływu naczyniówkowo-twardówkowego oraz wpływu różnych leków na jej ultrastrukturę i funkcjonalność.

Biologia odpływu naczyniówkowo-twardówkowego

Droga naczyniówkowo-twardówkowa, zwana również uweoskleralną lub niekonwencjonalną, została po raz pierwszy opisana u małp w 1965 roku przez Andersa Billa (3), który zauważył, że tylko 50% cieczy wodnistej opuszcza komorę przednią przez utkanie beleczkowe i kanał Schlemma. W badaniach z wykorzystaniem znakowanych albumin ten sam autor stwierdził ich „dodatkową” obecność w mięśni rzęskowym, naczyniówce, twardówce i tkance nadtwardówkowej. Jak wykazały późniejsze badania immunohistochemiczne z wykorzystaniem radioaktywnych nośników oraz mikrosko-

pii elektronowej, odpływ cieczy wodnistej tą drogą odbywa się w dwóch etapach. W pierwszym etapie płyn przedostaje się poprzez przestrzenie tkanki łącznej, znajdujące się pomiędzy włóknkami mięśnia rzęskowego, do przestrzeni nadnaczyniówkowej, a następnie jest drenowany przez twardówkę – poprzez przestrzenie okołonaczyniowe wokół żył wirowatych oraz specjalne kanały, łączące przestrzeń nadnaczyniówkową ze spletem żył nadtwardówkowych. Badania przeprowadzone u małp wykazały w mięśni rzęskowym obecność tzw. siateczki rzęskowej (in. utkanie rzęskowe, z ang. ciliary meshwork, trabeculum ciliare), składającej się z siatki włókien elastynowych i kolagenowych oraz komórek podobnych do komórek utkania beleczkowego, która łączy się z komórkami omięsnej i fibroblastami. Utkanie rzęskowe nie jest niczym odgródzone od komory przedniej i stanowi otwarte wrota dla płynu komorowego.

Macierz zewnątrzkomórkowa mięśnia rzęskowego (MZ) zawiera kolagen typu I, III, IV, VI, fibronektynę, elastynę, lamininy, ponadto – entaktynę, proteoglikany oraz inne molekuly wiążące kolagen. Skład MZ podlega ciągłym przemianom, polegającym na degradacji i następnym odtwarzaniu struktur włóknkowych. W naturalnej degradacji składników MZ biorą udział enzymy istoty pozakomórkowej, metaloproteinazy (MMPs, z ang. matrix metalloproteinase, matrixins). Stanowią one rodzinę 26 białek enzymatycznych, rozkładających prawie wszystkie zewnątrzkomórkowe łańcuchy białek. Celem ich działania są także inne proteiny, czynniki krzepnięcia, cząsteczki chemotaktyczne, latentne czynniki wzrostu, receptory powierzchniowe komórek oraz cząsteczki adhezyjne. Wyróżniono

pięć podgrup tych enzymów: kolagenazy, stromelizyny, gelatinyzy, matrylizyny oraz metaloproteinazy błonowe. MMPs są wydzielane jako nieczynne proenzymy (zymogeny) i ulegają aktywacji w obecności cynku. Każdy poziom kaskady aktywacyjnej podlega kontroli zarówno przez specyficzne aktywatory, jak i inhibitory, zwane tkanowymi inhibitorami metaloproteinaz (TIMPs, z ang. tissue-inhibitor-of-metalloproteinases). MMPs pełnią wiele funkcji zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w patologicznych. Enzymy te, rozkładając błony podstawne i degradując w sposób kontrolowany istotę pozakomórkową, zapewniają prawidłową odnowę tkanek, regulują angiogenezę, procesy gojenia, różnicowanie tkanek w czasie rozwoju, odpowiedź immunologiczną oraz apoptozę.

W degradacji MZ mięśnia rzęskowego biorą udział kolagenazy: MMP-1, MMP-2, MMP-3 i MMP-9, których działanie jest regulowane przez różne aktywatory i inhibitory. Poza mięśniem rzęskowym obecność tych enzymów stwierdzono w nasadzie tęczówki i części twardówki, przylegającej do ciała rzęskowego. W warunkach *in vivo* MMPs są uczynniane przede wszystkim przez aktywatory plazminogenu, których obecność stwierdzono w cieczy wodnistej, blokowane zaś – przez inhibitory tkanowe TIMPs, uwalniane przez utkanie beleczkowe (1).

Przestrzenie tkanki łącznej oddzielające wiązki włókien mięśniowych są najszersze w zewnętrznej części mięśnia, między włóknami południkowymi, najwęższe zaś w części wewnętrznej, pomiędzy włóknami okrężnymi. Wielkość tych przestrzeni zmienia się podczas skurczu i rozkurczu mięśnia. W czasie skurczu tylne ścięgna sprężyste wydłużają się i napinają naczyniówkę, dochodzi do skrócenia włókien mięśniowych i przesunięcia całego systemu mięśniowego do przodu i do wewnątrz. Komórki mięśniowe stają się grubsze i właściwie zamykają przestrzeń pomiędzy wiązkami, całkowicie blokując odpływ. Przeciwnie podczas rozkurczu – mięsień cofa się, komórki mięśniowe stają się cieńsze, przestrzeń łącznotkankowa pomiędzy wiązkami włókien zwiększa się i wzrasta odpływ. U ludzi pomiary odpływu uweoskleralnego były dokonywane pośrednio, na podstawie tzw. równania Goldmanna, uwzględniającego hydrodynamikę odpływu przez utkanie beleczkowe, wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ciśnienia panującego w żyłach nadtwardówkowych:

$$IOP = \frac{F - F_u}{C} + P_e$$

IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe w mmHg, F – ilość cieczy wodnistej (na podstawie pomiaru fluorofotometrycznego), F_u – odpływ uweoskleralny, C – łatwość odpływu cieczy wodnistej, P_e – ciśnienie w żyłach nadtwardówkowych.

Obliczono, że u osób młodych drogą niekonwencjonalną odpływa około 36% cieczy wodnistej, u starszych zaś – tylko 4-14% (27). U podłoża takich różnic leżą prawdopodobnie zmiany morfologii dróg odpływu zachodzące pod wpływem starzenia. Najważniejsze z nich to hialinizacja przestrzeni pomiędzy wiązkami włókien mięśniowych oraz zmiany inwolucyjne zachodzące w tylnych ścięgnach mięśnia rzęskowego. Włókna te, zawierające dużo elastyny, w miarę starzenia sztywnieją – zostają otoczone grubymi warstwami swoistego kolagenu, mikrofibryllami oraz proteoglikanami. Utrata elastyczności włókienek tylnych uniemożliwia naturalne w warunkach braku akomodacji cofnięcie się mięśnia i determinuje utrzymanie go w „kszałtacie” perma-

nentnego skurczu. Cennych informacji o morfologii drogi uweoskleralnej w oczach z jaskrą pierwotną otwartego kąta (JPOK) dostarczyły badania Lutjhen-Drecoll i wsp. (18), które wykazały w oczach jaskrowych mniejszy niż w oczach zdrowych udział pasażu naczyniówkowo-twardówkowego w całkowitym odpływie cieczy wodnistej. Autorzy ci zaobserwowali znaczne pogrubienie osłonek włókien sprężystych w obrębie utkania rzęskowego i pochewek otaczających przednie ścięgna mięśnia rzęskowego; w tych ostatnich strukturach zauważyli także obecność charakterystycznych depozytów, tzw. SD-płytek (ang. SD-plaques), odkrytych wcześniej także w śródbłonkowej części utkania beleczkowego i odpowiedzialnych w dużej mierze za wzrost oporu odpływu cieczy wodnistej w oczach z JPOK.

Funkcjonalne znaczenie odpływu drogą uweoskleralną nie jest do końca poznane. Jego rola w drenażu cieczy wodnistej w warunkach fizjologicznych jest raczej marginalna, natomiast wzrasta w stanach zapalnych gałki ocznej, kiedy odpływ drogą konwencjonalną staje się niewydolny na skutek zmian zapalnych w obrębie beleczkowania lub zaciopowania porów siateczki przez resztki komórek i cząsteczki białek. W badaniach na małpach, u których immunogennie indukowano zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, obserwowano czterokrotny wzrost odpływu drogą niekonwencjonalną. W endogennej regulacji odpływu uweoskleralnego ważnym mediatorem są prostaglandyny. Indukują one w stanach zapalnych przedniego odcinka błony naczyniowej kaskadę przemian biochemicznych, których finałem jest zmniejszenie oporu odpływu cieczy wodnistej przez mięsień rzęskowy, co pozwala zapobiec wyższym ciśnieniu wewnątrzgałkowego w następstwie niewydolności odpływu przez utkanie beleczkowe. Z drugiej jednak strony brak wzrostu odpływu drogą uweoskleralną w warunkach przewlekłe podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego czyni ten system nieskutecznym w naturalnej regulacji ciśnienia w oczach z JPOK. Odpływ naczyniówkowo-twardówkowy nie jest bowiem, w odróżnieniu od odpływu przez utkanie beleczkowe, wrażliwy na wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. Na każdym etapie odpływu występują inne gradienty ciśnień. Na pierwszym różnica ciśnień pomiędzy komorą przednią a przestrzenią nadnaczyniówkową jest niewielka (ok. 4 mmHg) i gradient ten nie zmienia się, gdyż wahaniom ciśnienia w komorze przedniej towarzyszą podobne wahania w przestrzeni nadnaczyniówkowej. Na drugim etapie gradient ciśnień pomiędzy przestrzenią nadnaczyniówkową a twardówką jest bardzo duży, co zapewnia sprawny przepływ, niezależnie od wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jedynie w warunkach głębokiej hipotonii gałki ocznej nie powstaje żadna różnica ciśnień i przepływ tą drogą staje się niemożliwy.

Wiadomo również, że naczynia naczyniówki i wyrostków rzęskowych oraz twardówka są łatwo przepuszczalne dla białek, w tym albumin, które tą drogą opuszczają gałkę oczną – tak więc system ten jest również swoistym ekwiwalentem układu chłonnego, nieobecnego w typowej formie w gałce ocznej.

Modyfikacja odpływu uweoskleralnego przez substancje egzogene może odbywać się dwiema drogami: albo przez wpływ na szerokość przestrzeni łącznotkankowej znajdującej się pomiędzy wiązkami włókien mięśniowych, albo przez reorganizację macierzy zewnątrzkomórkowej mięśnia rzęskowego i zmianę oporu odpływu. Lekiem oddziałującym w pierwszym mechanizmie jest na przykład pilokarpina, która powodując skurcz mięśnia rzęskowego, zamyka przestrzeń pomiędzy wiązkami włókien i blokuje odpływ. Antagonistyczne do niej działanie ma atropina, która rozluźniając mięsień rzęskowy, powoduje dekompresję MZ i wzrost odpływu. Odpływ

naczyniówkowo-twardówkowy jest najsilniej modyfikowany przez prostaglandynę $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) i jej analogi; regulacja ta odbywa się na obu wyżej wymienionych płaszczyznach (27). Epinefryna, pobudzając receptory beta, wywołuje rozkurcz mięśnia rzęskowego i wzrost odpływu uweoskleralnego. Jak wykazały badania fluorofotometryczne, również brimonidyna, wysoce selektywny α_2 -mimetyk, zwiększa odpływ tą drogą. Z kolei apraklonidyna, nieselektywny α_1 - i α_2 -mimetyk, obniża odpływ drogą niekonwencjonalną. Także ostatnie badania kliniczne z wykorzystaniem nowej generacji α_1 -blokerów (bunazosin) oraz α_1 - i β -blokerów (nipradilol, amosulalol) wykazały pozytywny wpływ tych związków na odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, co jest kolejnym dowodem na obecność mechanizmów układu adrenergicznego w regulacji odpływu uweoskleralnego (13).

Przełomem w dalszych badaniach nad biologią i klinicznymi aspektami odpływu uweoskleralnego, które zaowocowały syntezą nowej grupy leków przeciwjaskrowych, było odkrycie receptorów powierzchniowych dla prostaglandyn (PG) w obrębie mięśnia rzęskowego oraz fakt lizy macierzy zewnątrzkomórkowej, znajdującej się pomiędzy wiązkami włókien mięśniowych ciała rzęskowego, obserwowany u małp po miejscowym podaniu izopropyloestru

$PGF_2\alpha$ (19). W badaniach nad hodowlami komórkowymi wykazano także, że ilość struktur MZ, takich jak kolagen typu I, III, IV i laminina, ulega zmniejszeniu w obecności prostaglandyn tej klasy (14).

Prostaglandyny są rodziną rozpuszczalnych w tłuszczach mediatorów, zaszeregowanych do dziewięciu klas (od PGA do PGI). Należą do grupy tzw. autakoidów, tj. miejscowych hormonów, które ze względu na krótki okres półtrwania we krwi są aktywne tylko w najbliższym sąsiedztwie miejsca ich uwalniania lub podania. Prekursorem tych związków jest kwas arachidonowy, hydrolizowany z błonowych fosfolipidów, który następnie przekształca się w obecności cyklooksygenazy w nadtlenki PG, by w końcu ulec konwersji do prostaglandyn, prostacykliny i tromboksanu. Miejscowe działanie PG jest modulowane przez dehydrogenazę PG, która w największym stopniu jest odpowiedzialna za ich stężenie w tkance oraz czas trwania biologicznej aktywności. W gałce ocznej PG są produkowane przez komórki śródbłonka utkania beleczkowego oraz komórki mięśniowe ciała rzęskowego, jak również przez inne tkanki oka, zwłaszcza w stanach zapalnych. Czynniki indukującymi syntezę PG są m. in.: urazy, wolne rodniki, promieniowanie ultrafioletowe, alergeny czy endotoksyny. Poszczególne klasy PG wykazują największe powinowactwo do

Podtyp receptora <i>Receptor subtype</i>	Występowanie w tkankach oka <i>Distribution in ocular tissues</i>	Czynniki pobudzające <i>Primary Trigger</i>	Odpowiedź komórkowa <i>Cellular Response</i>	Odpowiedź tkankowa <i>Tissue Response</i>	Objawy kliniczne <i>Clinical Response</i>
FP	mięsień rzęskowy, tęczówka, melanocyty, siatkówka, nerw wzrokowy, nabłonek rogówki i soczewki, fibroblasty	wolne rodniki, naciśnienie	modyfikacja macierzy zewnątrzkomórkowej, ochrona przed stresem oksydacyjnym	skurcz mięśniówki gładkiej, skurcz zwieracza żrenicy, rozkurcz mięśnia rzęskowego, wzrost odpływu uweoskleralnego, skurcz naczyń siatkówki	obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, przekrwienie spojówki i nadtwardówki, wysięk w komorze przedniej
EP1-EP4	zwieracz żrenicy, ciało rzęskowe, utkanie beleczkowe, nabłonek bezbarwnikowy	promieniowanie UV, uraz, endotoksyny bakteryjne	działanie antyoksydacyjne, neowaskularyzacja, powstawanie przerzutów	rozkurcz mięśnia rzęskowego, skurcz/ rozkurcz zwieracza żrenicy, rozluźnienie utkania beleczkowego, rozszerzenie naczyń, działanie koagulacyjne	przekrwienie spojówki i tęczówki, wzrost lub obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, wzrost odpływu przez beleczkowanie, wysięk w komorze przedniej
DP	siatkówka, ciało rzęskowe	alergeny, światło	przesięk	rozkurcz mięśnia rzęskowego, skurcz zwieracza żrenicy, rozszerzenie naczyń, wzrost przepuszczalności włosniczek	przekrwienie spojówek, wzrost lub obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, obrzęk, wysięk w komorze przedniej
IP	śródbłonek naczyń siatkówki, rogówka, utkanie beleczkowe	alergeny, endotoksyny bakteryjne, zasady	ochrona przed stresem oksydacyjnym	odwrócenie skurczu naczyń wywołanego przez $PGF_2\alpha$ i stres oksydacyjny, rozszerzenie naczyń, działanie antykoagulacyjne, zwiększenie ilości eozynofiliów	wzrost lub obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, przekrwienie spojówek, wydzielanie śluzu
TP	wyrostki rzęskowe, śródbłonek naczyń siatkówki, nabłonek rogówki	wolne rodniki, endotoksyny	przesięk	skurcz zwieracza żrenicy, skurcz naczyń (w tym siatkówki), skurcz utkania beleczkowego	obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, obrzęk, wydzielanie śluzu

Tab. I. Charakterystyka poszczególnych podtypów receptorów prostanoidowych w tkankach oka według Schmidta (25).

Fig. I. Characteristics of prostanoid receptor subtypes in ocular tissues by Schmidt (25).

specyficznych receptorów, obecnych prawie we wszystkich tkankach oka. Wyróżniono pięć klas receptorów: DP, EP₁₋₄, FP, IP i TP – swoistych odpowiednio dla PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ oraz TXA₂. Związki te wykazują również słabsze powinowactwo do receptorów niespecyficznych, co poszerza spektrum ich molekularnego, tkankowego, wreszcie klinicznego oddziaływania. Charakterystykę receptorów prostanoidowych według Schmidta (25) przedstawiono w tabeli I.

Efektami działania endogennych PG w gałce ocznej są: obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, przekrwienie spojówek, zwiększona przepuszczalność naczyń, stany zapalne (zapalenie błony naczyniowej, torbielowaty obrzęk płamki) oraz zmiana pigmentacji tęczówki. Badania Woodwarda (29) wykazały, że aktywacja receptorów klasy FP, EP₃ i EP₁ prowadzi do reorganizacji MZ mięśnia rzęskowego i skutkuje obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego. Odkryto, że endogenne PGF_{2α} i PGE_{2α} powodują znaczny wzrost biosyntezy MMPs w ciele rzęskowym (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9), twarłowce i nasadzie tęczówki (MMP-1, MMP-2, MMP-3). Konsekwencjami aktywacji kolagenaz są redukcja MZ mięśnia rzęskowego, obniżenie oporu odpływu cieczy wodnistej drogą uweoskleralną i spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego. Ciekawą obserwację przyniosły badania Lindseya i wsp. (17), które wykazały brak wzrostu aktywności MMPs w ciągu pierwszych 12 godzin po podaniu egzogennej PGF_{2α}. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że mechanizmem odgrywającym główną rolę we wczesnej fazie spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego jest rozkurcz mięśnia rzęskowego. Dezorganizacja zaś MZ przez MMPs jest – jak się wydaje – raczej odpowiedzialna za późniejszą fazę spadku ciśnienia w gałce ocznej i ma większe znaczenie przy przewlekłym stosowaniu PG, czym można tłumaczyć stabilny efekt hipotensyjny, utrzymujący się nawet przez kilka dni po odstawieniu leku.

Najnowsze badania Lindseya i wsp. (16), przeprowadzone u małp, wykazały, że przewlekłe dospojówkowe podawanie PGF_{2α} wiąże się także z obniżeniem ekspresji genu TIGR/MYOC (miocyliny) i zmniejszeniem biosyntezy specyficznego białka TIGR (z ang. the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response) w wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych strukturach ciała rzęskowego. Sugeruje się, że zmniejszenie zawartości tego białka, obecnego m. in. w błonach podstawnych istoty pozakomórkowej mięśnia rzęskowego, może być kolejnym czynnikiem, prowadzącym do powiększenia stref odpływu uweoskleralnego.

Prostaglandyny – implikacje kliniczne

Wobec przedstawionego powyżej działania prostaglandyn produkowanych przez tkanki oka wydawało się racjonalne założenie, że miejscowe podawanie egzogennych PG i ich analogów może

naśladować naturalną modulację odpływu uweoskleralnego, wywołowaną przez endogenne PG. W badaniach na zwierzętach stosowano analogi PGF_{2α}, PGE₂ i PGD₂. Analogi tych dwóch ostatnich PG były źle tolerowane, co więcej, powodowały wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego. PGE₂ jest najbardziej prozapalną z pierwotnych prostaglandyn; jej analogi, oddziałujące na receptor EP, wywoływały swędzenie, przekrwienie, ból gałki ocznej oraz zapalenie błony naczyniowej. W badaniach klinicznych na ludziach zastosowanie znalazły więc przede wszystkim analogi PGF_{2α}.

Badania z wykorzystaniem syntetycznej PGF_{2α} wykazały jej skuteczność w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, jednak ze względu na znaczne powinowactwo do receptorów nie-FP obserwowano równocześnie bardzo nasilone objawy uboczne (przekrwienie spojówek, zapalenie tęczówki, obrzęk płamki). Dopiero modyfikacje chemiczne tego związku zaowocowały syntezą jego analogów, które po kilkuletnich badaniach przedklinicznych znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej. Obecnie stosowane są następujące analogi PG: 0,005% latanoprost, 0,12% unoproston, 0,004% travoprost i 0,03% bimatoprost. W celu umożliwienia penetracji związków przez rogówkę konieczna stała się ich konwersja w nieaktywne formy zestyfikowane. *De facto* są więc prolekami, które w komorze przedniej ulegają hydrolizie do postaci aktywnej, czyli kwasu. Unoproston, wprowadzony w Japonii w 1994 r., różni się od pozostałych analogów posiadaniem 22-węglowego łańcucha, a nie typowego 20-węglowego, obecnego u pozostałych analogów. Cechuje się również najmniejszym powinowactwem do receptorów FP, TP i EP, co determinuje jego najniższe w grupie działanie hipotensyjne, z drugiej jednak strony ogranicza występowanie działań ubocznych. Latanoprost, wprowadzony w USA i Szwecji w 1996 r., w Polsce w 1999 r., jest agonistą receptora FP, wykazuje też niewielką aktywność wobec receptorów EP1, EP2, EP3 i TP. Najnowsze analogi PG to wprowadzone do praktyki klinicznej w 2001 r. travoprost, w Polsce stosowany od 2002 r., oraz bimatoprost, w Polsce jeszcze niedostępny. Ten ostatni różni się od latanoprostu posiadaniem pomiędzy węglem 13. a 14. grupy aminowej zamiast estrowej, jest więc prostamidem. Bimatoprost w porównaniu z latanoprestem wykazuje podobne powinowactwo do receptora FP i większe do receptora EP. Powinowactwo travoprostu do receptora FP jest 2,5 razy większe od endogennej PGF_{2α}, a do innych receptorów – od 67 do ponad 2 tysięcy razy mniejsze niż do receptora FP; lek ten jest więc selektywnym agonistą receptora FP. Powinowactwo analogów PG do poszczególnych receptorów prostanoidowych według Hellberga (11) przedstawiono w tabeli II.

Powinowactwo analogów PG do poszczególnych klas receptorów PG (Ki [nM])*							
<i>Binding affinities for the various PG analogs at prostanoid receptors</i>							
Substancja / Substance	FP1	DP	EP1	EP3	EP4	IP	TP
PGF _{2α}	129	18000	600	24	400	500000	200000
Travoprost (kwas)	52	46000	9540	3500	41000	>90000	>120000
Latanoprost (kwas)	92	26000	2000	7900	75000	>90000	>60000
Bimatoprost (kwas)	83	>90000	95	1270	26000	>100000	>100000
Unoproston (kwas)	5649	>43000	12000	15200	22000	>30000	>30000

Tab. II. Powinowactwo analogów PG do poszczególnych klas receptorów prostanoidowych według Hellberga (11).

Tab. II. Binding affinities for the various PG analogs at prostanoid receptors, adapted from Hellberg (11).

* niższe wartości liczbowe oznaczają większe powinowactwo do receptora

* lower number implies higher affinity

Badania przedkliniczne na zdrowych ludziach i chorych z nadciśnieniem ocznym wykazały ponad 100% wzrost odpływu uweoskleralnego w oczach leczonych latanoprostem. Wyróżniono cztery główne składowe oddziaływania analogów PG na przepływ drogą niekonwencjonalną, czego klinicznym efektem jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Za początkową fazę redukcji ciśnienia, obserwowaną już w 2 godziny po zaaplikowaniu leku, jest prawdopodobnie odpowiedzialny niewielki rozkurcz mięśnia rzęskowego, udowodniony u małp, jednak nieudokumentowany jak dotąd w badaniach u ludzi. Drugim, lecz najważniejszym mechanizmem działania tych leków wydaje się redukcja składowych MZ mięśnia rzęskowego – kolagenu I, III, IV, VI, fibronektyny, lamininy i kwasu hialuronowego – na drodze uwalniania i/ lub aktywacji MMPs. Trzecią składową oddziaływania są zmiany zawartości kolagenu w istocie pozakomórkowej, odbywające się poprzez aktywację fibroblastów. Komórki te, połączone z włóknami kolagenowymi dzięki swoistym receptorom tkankowym, integrinom, pod wpływem latanoprostu ulegają obkurczeniu, czemu towarzyszy lokalne zwiększenie zawartości tkanki śródmiąższowej i wtórne wytworzenie porowatości i wolnych przestrzeni w innych regionach. Wreszcie ostatnia składowa zakłada wywoływanie zmiany kształtu komórki poprzez wpływ na cytoskeleton aktyny i przyleganie komórek w mięśniu rzęskowym. Wykazano, że po zaprzestaniu leczenia latanoprostem ciśnienie wewnątrzgałkowe powraca do wartości wyjściowych w ciągu 2 tygodni, co wskazuje, że opisywana powyżej „farmakologiczna cyklodializa” ma charakter odwracalny.

Analogi PG okazały się silnymi lekami hipotensyjnymi. Wieloośrodkowe badania kliniczne z użyciem 0,005% latanoprostu wykazały spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego o 31-35%, podobnej skuteczności dowiodły badania z użyciem 0,004% travoprostu (5,7,21,24). Zaobserwowano większą skuteczność latanoprostu podawanego w godzinach wieczornych niż podawanego w godzinach rannych (35% vs. 31%). Różnic takich nie notowano w przypadku travoprostu. Latanoprost, travoprost i bimatoprost aplikowane raz dziennie są skuteczniejsze w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego niż 0,5% timolol podawany dwa razy na dobę (27-32% vs. 20-27%). Leki te wykazują również silniejsze działanie hipotensyjne wobec dorzolamidu, aplikowanego trzy razy dziennie (32% vs. 23%) oraz wobec brimonidyny, podawanej dwa razy na dobę (28% vs. 21%). Analogi PG zapewniają również stabilny profil redukcji ciśnienia w gałce ocznej, z minimalnymi, „fizjologicznymi” fluktuacjami dobowymi, nieprzekraczającymi 4 mmHg (23). Leki te skutecznie działają zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy, co ma podstawowe znaczenie zwłaszcza w leczeniu chorych z jaskrą normalnego ciśnienia (JNC), u których znaczne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w nocy zapobiega redukcji ocznego ciśnienia perfuzji w następstwie nocnego spadku ciśnienia tętniczego krwi (22). Obserwacje kliniczne wykazały ponadto, że działanie travoprostu trwa znacznie dłużej niż 1 dobę – nawet po 84 godzinach od ostatniego podania lek ten powodował spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego o ponad 6 mmHg.

Analogi PG zapewniają największą w monoterapii redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego zarówno w JPOK, nadciśnieniu ocznym (NO), jak i w jaskrach wtórnych otwartego kąta – sterydowej, barwnikowej i pseudoeksfoliacyjnej (JPEX). Camras (5), obserwując przez 12 miesięcy 198 chorych z JPOK i NO, leczonych latanoprostem, tylko u 6% z nich stwierdził niedostateczną kontrolę ciśnienia wewnątrzgałkowego i konieczność terapii skojarzonej.

Najnowsze badania Konstasa (15) wykazały podobny hipotensyjny efekt (40%) latanoprostu i kombinacji dorzolamidu z timololem w leczeniu świeżo rozpoznanej JPEX. Podobne wnioski wysunął Honrubia (12) – dotyczyły one JPOK, niedostatecznie kontrolowanej timololem (19% vs. 17%). Ciekawych informacji dostarczyły badania porównujące skuteczność monoterapii latanoprostem z politerapią timololu i pilokarpiny w oczach z JPOK i JPEX, dotychczas nieskutecznie leczonych timololem. Monoterapia latanoprostem (zamiast timololu) okazała się skuteczniejsza i lepiej tolerowana niż terapia skojarzona timololu z pilokarpiną (25% vs. 19%) (4). Leki te wydają się również skuteczne w jaskrze pierwotnej zamkniętego kąta; w oczach z wykonaną wcześniej irydotomią laserową, 0,005% latanoprost aplikowany raz dziennie powodował większą redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego niż 0,5% timolol podawany dwa razy na dobę (34% vs. 23%). Również w oczach z zamkniętym kątem przesączania, z otworem irydotomijnym, w których leczenie 2% pilokarpiną i 0,5% timololem nie zapewniało prawidłowej kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego, dodanie latanoprostu spowodowało dodatkowy, 15% efekt hipotensyjny (6).

Jak wykazały badania kliniczne, analogi PG wykazują addytywny hipotensyjny efekt w połączeniu z beta-blokerami (latanoprost lub travoprost dołączony do terapii 0,5% timololem zwiększa redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego o 28%), miejscowymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (24%), agonistami receptorów adrenergicznych (28%) oraz pilokarpiną (14%) (26). Addytywne działanie hipotensyjne analogów PG w połączeniu z pilokarpiną należy tłumaczyć przede wszystkim jej pozytywnym wpływem na łatwość odpływu cieczy wodnistej drogą konwencjonalną i tylko niepełnym, krótkotrwałym blokiem odpływu drogą uweoskleralną (na skutek skurczu mięśnia rzęskowego), który nie hamuje wpływu PG na odpływ tą drogą.

Badania kliniczne wykazały znacznie mniejszą niż w JPOK skuteczność analogów PG w leczeniu jaskry dziecięcej, jednocześnie obserwowano znacznie mniej działań ubocznych. Enyedi i wsp. (9) w 31 oczach z jaskrą wrodzoną i młodzieńczą nie zanotowali zmiany średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po dodatkowym wprowadzeniu latanoprostu do dotychczasowej terapii, a tylko w 19% oczu stwierdzili większą niż 15% (średnio 34%) redukcję ciśnienia w gałce ocznej. Mniejszą skuteczność leku u młodszych dzieci (poniżej 9. roku życia) należy prawdopodobnie tłumaczyć większą dysgenezą przedniego odcinka gałki ocznej i potencjalnie słabszym oddziaływaniem PG na nieprawidłowo zróżnicowaną drogę uweoskleralną.

W badaniach porównawczych analogów PG unoproston okazał się lekiem najsłabszym w grupie, dwukrotnie mniej skutecznym niż latanoprost (14% vs. 28%). Ta różnica efektywności hipotensyjnej jest klinicznym wyrazem niskiej selektywności receptorowej unoprostonu do receptora FP. Analizy porównawczej travoprostu i latanoprostu dotyczy wieloośrodkowe, oparte na rocznej obserwacji badanie Netlanda (21), które wykazało porównywalną skuteczność obu leków (redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego o 6,6-8,1 mmHg dla travoprostu i 6,2-8,1 mmHg dla latanoprostu), a w godzinach popołudniowych – nieznacznie większe (o 0,8 mmHg) działanie hipotensyjne travoprostu. W badaniu tym travoprost 0,004% okazał się również lekiem szczególnie skutecznym u rasy czarnej, u której stwierdzono większą o 2 mmHg w porównaniu z rasą kaukaską redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego. W trzymiesięcznej obserwacji Parrisha (24), służącej porównaniu efektu hipotensyjnego travoprostu, latanoprostu i bimatoprostu, nie stwierdzono różnic

statystycznych pomiędzy lekami (redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego odpowiednio o 8,0, 8,6 i 8,7 mmHg).

Badania Drance'a (8) wykazały wpływ latanoprostu na wzrost ocznego ciśnienia perfuzji w oczach z jaskrą normalnego ciśnienia (JNC). Również Vertrugo (28) zademonstrował wzrost pulsacyjnego ocznego przepływu krwi w oczach z nadciśnieniem ocznym, JPOK oraz JNC, leczonych tym lekiem.

Maksymalne stężenie latanoprostu (w postaci kwasu) w cieczy wodnistej występuje po 1-2 godzinach od podania do worka spojówkowego (i jest 1000 razy większe niż w surowicy krwi), okres półtrwania leku w płynie komory przedniej wynosi od 2 do 3 godzin. Rogówka wydaje się pełnić dla latanoprostu funkcję depot, stopniowo uwalniającego aktywny związek. Maksymalne stężenie leku we krwi występuje po 5 minutach od miejscowego podania (i wynosi 10^{-10} M), a okres półtrwania w surowicy krwi – 17 minut, co właściwie eliminuje występowanie objawów ubocznych ze strony układu krążenia i oddechowego.

Najczęstsze miejscowe działania uboczne to: przekrwienie spojówek, pogrubienie, wydłużenie i silniejsze wysycenie barwnikiem rzęs, trwałe wzmożenie pigmentacji tęczówki, rzadziej – punktikowate ubytki nabłonka, uczucie ciała obcego, zamglone widzenie, swędzenie, pieczenie, w sporadycznych przypadkach – obrzęk płamki.

Najpowszechniejszy miejscowy objaw uboczny to przekrwienie gałki ocznej. Parrish (24) we wspomnianej wcześniej trzymiesięcznej analizie porównawczej najniższy w trzystopniowej skali (0 – brak przekrwienia, 1 – łagodne przekrwienie, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie) wskaźnik hiperemii obserwował w grupie chorych leczonej latanoprostem, najwyższy zaś – w grupie leczonej bimatoprostem. Dla wszystkich badanych leków wskaźnik przekrwienia wynosił poniżej 1, a więc u większości chorych leki te wywoływały co najwyżej łagodne przekrwienie spojówek. Hiperemię notowano w 47% oczu leczonych latanoprostem, 58% oczu leczonych travoprostem i 68% oczu leczonych bimatoprostem. Obserwacje Parrisha (28) potwierdzają również roczne badania Netlanda (21), który zauważył ponadto, że wskaźnik przekrwienia spojówek dla travoprostu zmniejsza się w trakcie leczenia.

Analogi PG mogą również sporadycznie powodować zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, uaktywnienie herpetycznego zapalenia rogówki, w wyjątkowych przypadkach – wzmożoną pigmentację skóry okolicy okołoczołowej oraz bóle głowy. Należy unikać stosowania analogów PG u chorych z czynnym stanem zapalnym błony naczyniowej, u chorych z jaskrą neowaskularną, u chorych bezsoczewkowych, ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki i uszkodzoną tylną torebką soczewki. Obrzęk płamki w oczach bezsoczewkowych lub pseudosoczewkowych jest następstwem m. in. syntezy endogennych PG, głównie PGE i $PGF_{2\alpha}$, w konsekwencji śródoperacyjnych mikrourazów tęczówki i innych struktur wewnątrzgałkowych. PG pełnią funkcję swoistego „wzmacniacza” dla innych chemicznych transmiterów obrzęku tkanek – dopełniacza, czynnika aktywującego płytki, enzymów lizosomalnych, cytokin i endoteliny-1, które gromadzą się w płynie komory przedniej w następstwie uszkodzenia bariery krew – ciecz wodnista. Stamtąd przedostają się do ciała szklistego, następnie do siatkówki, gdzie naruszają barierę krew – siatkówka, czego klinicznym efektem jest obrzęk płamki. Sekwencję tę wydają się powtarzać egzogenne PG i inne leki przeciwjaskrowe – epinefryna, dipiwefryna oraz timolol, stymulujące biosyntezę endogennych PG. Cykl ten

zaburzają niesterydowe leki przeciwzapalne, będące inhibitorami cyklooksygenazy. Ciekawych spostrzeżeń dostarczają najnowsze badania Miyakego (20), dotyczące latanoprostu i timololu, które wykazały, że najsilniejszym aktywatorem endogennych PG nie są substancje aktywne tych leków, lecz związek konserwujący – chlorek benzalkonium.

Najbardziej charakterystycznym dla wszystkich analogów PG działaniem niepożądanym jest hiperpigmentacja tęczówki. Rzadko objaw ten dotyczy tęczówek jednobarwnych: niebieskich, szarych czy brązowych, natomiast często – tęczówek piwnych i różnobarwnych (zielono-brązowych i szaro-brązowych), u których wzrost pigmentacji można zaobserwować już po upływie 1-6 miesięcy leczenia. Roczne obserwacje Netlanda (21) wykazały hiperpigmentację tęczówki u 3% chorych leczonych travoprostem i u 5% chorych leczonych latanoprostem. Wieloośrodkowe badania kliniczne, obejmujące trzyletni okres obserwacji 519 chorych, przewlekłe leczonych latanoprostem, wykazały wzrost pigmentacji tęczówki u 30% chorych. W oczach z jednobarwną tęczówką odsetek ten wynosił od 8 do 16%, w oczach z tęczówką szaro-brązową – 45%, w oczach piwnych i zielono-brązowych zaś – 70%. Dotychczasowe, liczne badania doświadczalne wykazały, że hiperpigmentacja tęczówki jest wynikiem stymulacji melanogenezy w jej melanocytach, prawdopodobnie na drodze pobudzenia receptorowego (w hodowlach komórkowych ludzkich melanocytów wykryto receptory FP) oraz w następstwie wzrostu transkrypcji genu tyrozynazy i zwiększonej aktywności głównego enzymu melanogenezy. Nie można jednak też w patogenezie tego objawu wykluczyć roli łączenia się melanocytów, ich dendryfikacji, zwiększonej syntezy melaniny i migracji melanocytów. Dotychczasowe badania histologiczne i immunohistochemiczne wykluczyły wpływ PG na proliferację melanocytów. Nie obserwowano też nasilenia melanogenezy w nabłonku barwnikowym tęczówki. Również w badaniach histopatologicznych nie stwierdzono zmian w strukturze tęczówki, wykazującej polekowy wzrost pigmentacji. Hiperpigmentacja tęczówki po przewlekłym stosowaniu analogów PG jest objawem trwałym, utrzymującym się pomimo zaprzestania leczenia. W piśmiennictwie są również doniesienia o bardzo wolnym cofaniu się tego objawu u niewielkiego odsetka chorych; u podłoża tego zjawiska leżą prawdopodobnie wewnątrzkomórkowy katabolizm melaniny, fagocytoza melanosomów przez makrofagi lub histocyty, łączenie się melanosomów i tworzenie kompleksów komórkowych.

Wpływ analogów PG na zwiększenie ilości i pogrubienie rzęs, który to objaw jest obserwowany u około 26-58% chorych (24), wiąże się z indukowaniem fazy wzrostu (anagenu) w mieszczkach włosowych, będących w fazie spoczynkowej (telogen), co powoduje w nich zmiany hipertroficzne. Wydłużenie zaś rzęs jest konsekwencją zdolności tych leków do przedłużania fazy anagenowej w cyklu rozwojowym włosa. To „zakłócenie” naturalnego cyklu behawioralnego przez PG jest spowodowane zmianą syntezy czynników regulacyjnych, takich jak morfogeny, czynniki wzrostu czy proteazy, biorących udział w reorganizacji macierzy zewnątrzkomórkowej otaczającej mieszki włosowe. Zaindukowane przez PG zmiany w istocie pozakomórkowej mają charakter cytoprotekcyjny, gdyż hamując apoptozę komórek, wydłużają ich życie, a tym samym fazę wzrostu włosa i w efekcie wpływają na jego długość.

W badaniach klinicznych analogi PG okazały się bezpieczne i dobrze tolerowane, z niskim (poniżej 5%) odsetkiem dyskontynuacji (21,24).

Podsumowanie

Postęp w badaniach nad prostaglandynami ocznymi, który dokonał się w ostatniej dekadzie XX wieku, był największym osiągnięciem od czasu ich wykrycia przez Ambacha (2) w 1955 roku. Poznanie kaskady przemian biochemicznych, zaindukowanych przez endogenne prostaglandyny, i następnej modulacji odpływu uweoskleroalnego zaowocowało syntezą analogów $PGF_2\alpha$ i rejestracją nowej generacji leków przeciwjaskrowych. Leki te wprowadziły nową jakość do farmakoterapii jaskry. Dotychczasowe badania kliniczne wykazały ich największą i najbardziej stabilną w monoterapii skuteczność hipotensyjną w JPOK, a wysoki profil bezpieczeństwa oraz wygodny sposób ich dawkowania umożliwiają dobrą współpracę chorego i nie powodują obniżenia jakości życia chorych, dotkniętych tą przewlekłą chorobą. Powyższe aspekty spowodowały, że w wielu krajach wysoko rozwiniętych analogi $PGF_2\alpha$ zrewolucjonizowały dotychczasowy algorytm farmakoterapii jaskry, stając się lekiem pierwszego rzutu.

Kolejne badania nad prostaglandynami wydają się otwierać nowe perspektywy. W trakcie badań na zwierzętach jest najnowszy analog PGD – AL-6598, który powoduje 27% redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego. Skojarzenie zaś tego analogu z 0,2% brimonidyną zwiększa efekt hipotensyjny do 44%. Wynik ten czyni terapeutyczny profil tego połączenia niezwykle obiecującym i wydaje się zapoczątkowywać nową klasę hipotensyjnych analogów PG (10). Intensywnie rozwija się również nowy kierunek badań biochemicznych, zmierzający do syntezy związków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie ekspresji jednej z izoform cyklooksygenazy-2 (COX-2) w ciele rzęskowym i tym samym biosyntezy endogennych PG.

Dotychczasowe odkrycia fizjologów i farmakologów potwierdzają ważny, choć zmieniający się z wiekiem i w stanach patologicznych udział drogi naczyniówkowo-twardówkowej w całkowitym odpływie cieczy wodnistej z gałki ocznej. Podatność tego pasażu na regulację farmakologiczną (prostaglandyny, agoniści adrenergiczni), jak również laserową (cyklofotokoagulacja) i chirurgiczną (cyklodializa), a w przyszłości – niewykluczone, że genetyczną (?) wydaje się otwierać horyzonty dla dalszych badań i odkryć, pozwalających skutecznie leczyć neuropatię jaskrową, a być może także jej zapobiegać.

PIŚMIENNICTWO: 1. Alexander J. P., Samples J. R., Van Buskirk et al.: *Expression of matrix metalloproteinases and inhibitors by human trabecular meshwork*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1991, 32, 172-180. 2. Ambache N.: *Irin, a smooth muscle contracting substance present in rabbit iris*. J. Physiol., 1955, 129, 65-66. 3. Bill A.: *The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (Macaca irus) with evidence for unconventional routes*. Invest. Ophthalmol., 1965, 4, 911-919. 4. Bucci M. G., the Italian Latanoprost Study Group: *Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol, a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma*. J. Glaucoma, 1999, 8, 24-30. 5. Camras C. B., Alm A., Watson P. et al.: *Latanoprost, a Prostaglandin Analog, for Glaucoma Therapy*. Ophthalmology, 1996, 103, 1916-1924. 6. Chew P. T. K., Hung P. T., Aung T.: *Efficacy of Latanoprost in Reducing Intraocular Pressure in Patients with Primary Angle-Closure Glaucoma*. Surv. Ophthalmol., 2002, 47 (Suppl. 1), S125-S128. 7. Czechowicz-Janicka K., Terelak-Borys B., Krajewska M. i wsp.: *3-letnie doświadczenia z Xalatanem*

w leczeniu JPOK. Praca wygłoszona na III Sympozjum Jaskry, 10-12.10.2002 r., Wrocław, Polska. 8. Drance S. M., Crichton A., Mills R. P.: *Comparison of the effect of latanoprost 0,005% and timolol 0,5% on the calculated ocular perfusion pressure in patients with normal tension glaucoma*. Am. J. Ophthalmol., 1998, 125, 585-592. 9. Enyedi L. B., Freedman S. F.: *Latanoprost for the Treatment of Pediatric Glaucoma*. Surv. Ophthalmol., 2002, 47 (Suppl. 1), S129-S132. 10. Hellberg M. R., McLaughlin M. A., Sharif N. A. et al.: *Identification and Characterisation of the Ocular Hypotensive Efficacy Of Travoprost, a Potent and Selective FP Prostaglandin Receptor Agonist, and AL-6598, a DP Prostaglandin Receptor Agonist*. Surv. Ophthalmol., 2002, 47 (Suppl. 1), S13-S33. 11. Hellberg M. R., Sallee V. L., McLaughlin M. A. et al.: *Preclinical efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostaglandin receptor agonist*. J. Ocular. Pharmacol. Ther., 2001, 17 (5), 421-432. 12. Honrubia F. M., Larsson L. I., Spiegel D. et al.: *A comparison of the effects on intraocular pressure of latanoprost 0,005% and the fixed combination of dorzolamide 2% and timolol 0,5% in patients with open-angle glaucoma*. Acta Ophthalmol. Scand., 2002, 80, 635-641. 13. Kanno M., Araie M., Tomita K. et al.: *Effects of topical nipradilol, a beta-blocking agent with alpha-blocking and nitroglycerin-like activities, on aqueous humour dynamics and fundus circulation*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998, 39, 736-743. 14. Kashiwagi K., Lindsay J. D., Kashiwagi F. et al.: *Extracellular matrix changes induced by prostaglandins in cultured human ciliary muscle cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci., 1995, 36 (Suppl.), S729. 15. Konstas A. G. P., Kozobolis V. P., Tersis I. et al.: *The efficacy and safety of the timolol/dorzolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma*. Eye, 2003, 17, 41-46. 16. Lindsey J. D., Gatton D. D., Sagara T. et al.: *Reduced TIGR/Myocilin Protein in the Monkey Ciliary Muscle after Topical Prostaglandin F2-alpha Treatment*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001, 42, 1781-1786. 17. Lindsey J. D., Kashiwagi K., Kashiwagi F. et al.: *Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: Implications for uveoscleral outflow*. Surv Ophthalmol., 1997, 42, S53-S59. 18. Lutjen-Dracol E., Shimizu T., Rohrbach M. et al.: *Quantitative analysis of „plaque material” between ciliary muscle tip in normal and glaucomatous eyes*. Exp. Eye Res., 1986, 42, 457-465. 19. Matsuo T., Cynader M. S.: *Localisation of prostaglandin F₂α and E₂ binding sites in the human eye*. Br. J. Ophthalmol., 1992, 76, 210-213. 20. Miyake K., Ota I., Ibaraki N. et al.: *Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia*. Arch. Ophthalmol., 2001, 119, 387-394. 21. Netland P. A., Landry T., Sullivan E. K. et al.: *Travoprost Compared With Latanoprost and Timolol in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension*. Am. J. Ophthalmol., 2001, 132, 472-484. 22. Niżankowska M., Turno-Kręcicka A., Muzyka M.: *Czynnik ryzyka naczyniowego w jaskrze. Czy obniżając ciśnienie wewnątrzgałkowe możemy zahamować postęp neuropatii jaskrowej?* Okulistyka, 1998, 2, 6-10. 23. Orzalesi N., Rossetti L., Bottoli A. et al.: *The Effect of Latanoprost, Brimonidine, and a Fixed Combination of Timolol and Dorzolamide on Circadian Intraocular Pressure in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension*. Arch. Ophthalmol., 2003, 121, 453-457. 24. Parrish R. K., Palmberg P., Sheu W. P.: *A comparison of Latanoprost, Bimatoprost and Travoprost in Patients With Elevated Intraocular Pressure: A 12-week, randomized, Masked-evaluator Multicenter Study*. Am. J. Ophthalmol., 2003, 135, 688-703. 25. Schmidt K. G.: *Prostaglandin Receptors in*

Ocular Tissues and their Pharmacological Influence. In: Orgul S., Flammer J.: *Pharmacotherapy in Glaucoma*, Verlag Hans Huber, Bern, 2000, 159-168. **26.** Semeniuk H., Klemarczyk A., Gawrońska J. i wsp.: *Skuteczność Xalatanu w jaskrze z trudno regulującym się ciśnieniem – obserwacje własne.* *Okulistyka*, 2000, numer specjalny, kwiecień, 12-15. **27.** Toris C. B., Yablonski M. E., Camras C. B., et al.: *Uveoscleral outflow decreases with age in ocular normotensive humans.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996, 37 (ARVO Suppl.), 410. **28.** Vertrugo M., Cantatore F., Gigante G. et al.: *Latanoprost*

0,005% in POAG: effects on IOP and ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand.*, 1998, 227 (Suppl.), 40-41. **29.** Woodward D. F., Lawrence R. A., Fairbairn C. E. et al.: *Intraocular pressure effects of selective prostanoid receptor agonists involve different receptor subtypes according to radioligand binding studies.* *J. Lipid. Mediat.*, 1993, 6, 545-553.

Pozostałe piśmiennictwo u autorów.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.01.2004 r. (388).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Joanna Wierzbowska
Klinika Okulistyczna
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa

1/2 REKLAMA

Wojskowy Instytut Medyczny Warszawa

KOLOR

z *Okulistyki* 1/04 str. 44