

Farmakologiczne metody leczenia starczowzroczności

Pharmacological treatment of presbyopia

**Andrzej Grzybowski^{1,2}, Małgorzata Mimier³,
Marta Misiuk-Hojło³**

¹Katedra Okulistyki, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Kierownik Katedry: prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski

²Instytut Okulistycznych Badań Naukowych w Poznaniu
Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski

³Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło



NAJWAŻNIEJSZE

Farmakologia może stanowić atrakcyjną i bezpieczną formę leczenia starczowzroczności.

HIGHLIGHTS

Pharmacology might become attractive and safe form of presbyopia treatment.

STRESZCZENIE

Starczowzroczność to fizjologiczny stan wynikający ze starzenia się organizmu, dotyczący ludzi po 40. r.ż., którego rezultatem jest utrata zdolności do wyraźnego widzenia przedmiotów z bliskiej odległości. W korygowaniu starczowzroczności najpopularniejsze jest używanie pomocy optycznych, tj. okularów i soczewek kontaktowych, które jednak bywa uciążliwe dla pacjentów. Farmakologiczne leczenie prezbiopii opiera się na stosowaniu kropli okulistycznych, które poprzez wpływ na mięsień rzęskowy, szerokość źrenicy oraz elastyczność soczewki miałyby znacząco poprawić ostrość wzroku do blizy. Artykuł przedstawia obecny stan badań naukowych na temat farmakologicznych możliwości korekcji starczowzroczności.

Słowa kluczowe: starczowzroczność, akomodacja, leczenie farmakologiczne, krople do oczu

ABSTRACT

Presbyopia is a physiological condition associated with ageing, affecting people after 40 y.o., that results in gradually worsening an ability to focus on close objects. Spectacles and contact lenses are the most popular tools used to correct presbyopia, unfortunately their usage may be bothersome. Pharmacological treatment of presbyopia is based on using ophthalmic drops, which by impact on ciliary muscle, changing pupil size and elasticity can improve near vision. Article presents current research status concerning pharmacological correction of presbyopia.

Key words: presbyopia, accommodation, pharmacological therapy, eye drops

WSTĘP

Akomodacja to zdolność ostrego widzenia przedmiotów z bliskiej odległości. Struktury anatomiczne, które biorą w niej udział, to soczewka, mięsień rzęskowy oraz obwódka rzęskowa. Istnieje kilka teorii wyjaśniających proces akomodacji [1]. Według klasycznej teorii von Helmholtza w oku nieakomodującym spłaszczenie soczewki utrzymuje się poprzez napięcie obwódki rzęskowej, której włókna biegną od ciała rzęskowego do równika soczewki. Dopiero pobudzenie włókien przywspółczulnych wywołuje skurcz mięśnia rzęskowego, relaksację włókien obwódki rzęskowej, a tym samym przesunięcie ciała rzęskowego ku przodowi oraz w kierunku osi oka, co prowadzi do zwiększenia objętości soczewki i poprawy jej zdolności akomodacyjnej. Zmiana kształtu soczewki na bardziej okrągły skutkuje zwiększeniem zdolności refrakcyjnej, co umożliwia pacjentowi ostre widzenie przedmiotów z bliskiej odległości [1]. Według teorii Schachara skurcz mięśnia rzęskowego powoduje zwiększenie napięcia włókien obwódki rzęskowej przytwierdzonych do równika soczewki, w wyniku czego centralna powierzchnia staje się bardziej stroma, a centralna grubość soczewki się zwiększa, podczas gdy jej obwódka część ulega spłaszczeniu. Zwiększone napięcie obwódki rzęskowej w okolicy równika utrzymuje soczewkę w stabilnej pozycji i spłaszcza obwodową część soczewki podczas akomodacji [2].

Kolejnym modyfikowalnym elementem składowym ostrego widzenia jest głębia ostrości, która może być zwiększona poprzez zwężenie źrenicy wywołane stymulacją przywspółczulną mięśnia zwieracza źrenicy.

Objawy zaburzeń widzenia podczas czytania pojawiają się, gdy soczewka nie jest już tak elastyczna i zanika jej zdolność do zmiany kształtu – stan ten nazywamy starczowzrocznością. Starczowzroczność, inaczej nazywana prezbipią, jest fizjologicznym stanem wynikającym ze starzenia się organizmu, który dotyka ludzi po 40. r.ż. Soczewka oka z biegiem czasu zmienia swoją strukturę, zmniejszają się jej wymiary oraz elastyczność jej torebki, w związku z czym staje się ona mniej podatna na zmianę kształtu. Dokładna patofizjologia starczowzroczności wciąż pozostaje niejasna; opisano wiele mechanizmów odpowiedzialnych za utratę zdolności akomodacyjnych.

Pomimo obiecujących doniesień na temat metod chirurgicznej korekcji starczowzroczności, takich jak zabiegi laserowe czy wszczepianie nowoczesnych wieloogniskowych soczewek wewnątrzgałkowych, to nieinwazyjne metody, takie jak okulary i soczewki kontaktowe, są wciąż najpopularniejsze. Jednakże chęć pozbycia się uciążliwych pomocy korekcyjnych sprawia, że wciąż trwają badania mające na celu znalezienie uniwersalnego, nieinwazyjnego środka mogącego niwelować prezbipię. Obiecujące wyniki badań opublikowanych w ostatnich latach ukazały dotychczas niezbadane możliwości farmakologicznego leczenia

prezbipii. Autorzy opisują kombinacje różnych środków farmakologicznych, których podawanie do worka spojówkowego miałyby poprawiać zdolności akomodacyjne oka i uwolnić pacjentów od okularów do czytania. Efekt ten można uzyskać poprzez zwężenie źrenicy, pobudzenie mięśnia rzęskowego lub zmiękczenie soczewki.

ZMNIEJSZENIE PREZBIPPII POPRZEZ ZWĘŻENIE ŹRENICY

Powszechnie wiadomo, że jednym ze sposobów zwiększenia głębi ostrości jest zmniejszenie otworu względnego, w przypadku aparatu optycznego oka – źrenicy. Celem większości badań dotyczących farmakologicznej korekcji prezbipii było pobudzenie układu przywspółczulnego za pomocą powszechnie znanych środków farmakologicznych. Próba ich użycia do korekcji prezbipii miała swój początek w stosowaniu agonistów receptorów muskarynowych, którzy powodują skurcz mięśnia rzęskowego, relaksację układu więzadłowego, a tym samym zwiększenie kulistości soczewki oraz skurcz zwieracza źrenicy i zwiększenie głębi ostrości. Wyniki swojej 5-letniej pracy na ten temat przedstawili w 2012 r. Benozzi i wsp. [3]. Autorzy badali wpływ kombinacji 1-procentowej pilokarpiny oraz diklofenaku w stężeniu 0,1% na akomodację u osób po 40. r.ż. Grupa badanych liczyła 100 pacjentów pomiędzy 45. a 50. r.ż., bez towarzyszących chorób okulistycznych i ogólnych. Według autorów dodanie do agonisty receptora muskarynowego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) pozwala na zachowanie możliwości zmiany kształtu oraz pozycji soczewki, niezbędnych do ostrego widzenia przedmiotów z różnych odległości, za pomocą zmniejszenia nasilenia miozy i spazmatycznego skurczu mięśnia rzęskowego. Umożliwiło to uzyskanie ostrego widzenia do blizy bez negatywnego wpływu na widzenie do dali. Natomiast długotrwałe pobudzanie receptorów muskarynowych bez osłony NLPZ powoduje miejscową reakcję zapalną ze strony przedniego odcinka błony naczyniowej, co może indukować powstanie zrostów tylnych, a przez to sztywnej źrenicy, rozpraszanie barwnika oraz przesunięcie wady refrakcji w stronę krótkowzroczności [4]. Po 5 latach badań autorzy sugerują, że wyżej wymieniona kombinacja leków dzięki swojemu potencjałowi synergistycznemu może być stosowana długotrwałe, z bardzo dobrym wpływem na akomodację, bez towarzyszących istotnych działań ubocznych. Przez cały okres badania u wszystkich pacjentów ostrość wzroku do dali pozostała niezmienna.

W 2013 r. Patel i wsp. zaprezentowali pracę, w której także badali wpływ agonistów receptorów muskarynowych podawanych razem z NLPZ [5]. W badaniu uczestniczyło jedynie 15 pacjentów. Autorzy zaobserwowali redukcję średnicy źrenicy z 4,1 mm do 2,7 mm, poprawę nieskorygowanej ostrości do dali z 0,8 do 1,0 oraz, przede

wszystkim, poprawę nieskorygowanej ostrości wzroku do bliży z 0,54 do 0,8. Wyniki badań autorów, podobnie jak Benozzi i wsp., były bardzo obiecujące. Patel i wsp. sugerują, że dodanie leków przeciwzapalnych przedłuża działanie środka podstawowego poprzez zahamowanie syntezy prostaglandyn w przednim odcinku błony naczyniowej.

W 2015 r. pracę o farmakologicznym leczeniu prezbiopii opublikował Abdelkader [6]. Jego badanie obejmowało 48 pacjentów bez towarzyszącej wady refrakcji, w wieku od 43. do 56. r.ż. (30 w grupie badawczej, 18 w grupie kontrolnej). Celem badania było określenie skuteczności stosowania agonisty receptorów muskarynowych – 2,25% karbacholu i agonisty receptora α_2 -adrenergicznego – 0,2% brymonidyny raz dziennie do worka spojówkowego niedominującego oka. Pobudzenie receptorów parasympatycznych powodowało zwiększenie głębi ostrości poprzez zwężenie źrenicy i poprawiało tymczasową zdolność ostrego widzenia przedmiotów z bliskiej odległości zarówno u pacjentów po 40., jak i 50. r.ż. Autorzy przypuszczają, że dodanie α_2 -agonisty wspomaga oraz wydłuża efekt terapeutyczny agonistów receptorów muskarynowych. Wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej otrzymujący leczenie zrezygnowali ze stosowania okularów korekcyjnych do czytania i uznali, że zastosowaliby długoterminowo wyżej wymienione krople, jeśli taka terapia byłaby powszechnie dostępna. Nikt z grupy otrzymującej placebo nie kontynuowałby stosowania terapii, nikt też nie odczuł poprawy i nie zrezygnował z korekcji okularowej do bliży. Nieskorygowana ostrość wzroku do dali przez cały okres badania pozostała niezmienna w obu grupach. Należy tak-

że podkreślić, że stosowanie miejscowej terapii z użyciem karbacholu i brymonidyny nie wiązało się z ogólnymi działaniami ubocznymi.

Celem badania pilotażowego Renny i wsp. opublikowanego rok później była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kropli o znacznie rozszerzonym składzie [7]. Badanie obejmowało 14 pacjentów (28 oczu) i polegało na podawaniu do worka spojówkowego obojga oczu kropli zawierających pilokarpinę 0,247%, fenylefrynę 0,78%, glikol polietylenowy 0,09%, nepafenak 0,023%, feniraminę 0,034% i nafazolinę 0,003%. Autorzy postanowili podawać kombinację wyżej wymienionych składników do obu oczu w celu zachowania fizjologicznych zmian wielkości źrenicy, unikając pogorszenia widzenia w słabych warunkach oświetleniowych. Pilokarpina, lek o działaniu parasympatikomimetycznym, zapewnia zwężenie źrenicy poprzez skurcz zwieracza źrenicy oraz powoduje skurcz wiązek podłużnych mięśnia rzęskowego. Fenylefryna, nepafenak oraz feniramina przeciwdziałają nadmiernemu zwężeniu źrenicy oraz skurczowi mięśnia rzęskowego wywołanemu przez pilokarpinę, podczas gdy nafazolina potęguje relaksujący wpływ pilokarpiny na rozszeracz źrenicy, jednocześnie zmniejszając jego działania uboczne, oraz zmniejsza przekrwienie. Autorzy podkreślają synergistyczne działanie wyżej wymienionych składników, których rezultatem jest początkowa poprawa nieskorygowanej ostrości do bliży o 2–3 linie w porównaniu z widzeniem przed podaniem kropli do worka spojówkowego. Podobnie jak w badaniu Abdelkadera nieskorygowana ostrość wzroku do dali pozostała niezmienna. W tabeli 1 zestawiono wyniki przedstawionych badań.

TABELA 1

Przegląd wyników badań oceniających efektywność stosowania kropli zwężających źrenicę w korygowaniu prezbiopii.

Autorzy	Substancja aktywna	Pacjenci	Wyniki	Działania niepożądane
Benozzi J., Benozzi G., Orman B [3]	pilokarpina 1%, diklofenak 0,1%	100 pacjentów pomiędzy 45. a 50. r.ż.	u wszystkich pacjentów widzenie do bliży – Jaeger 1	1 osoba zrezygnowała z powodu dyskomfortu
Patel S., Salamun F., Matovic K. [5]	kombinacja agonistów receptorów muskarynowych z NLPZ	15 pacjentów	redukcja średnicy źrenicy z 4,1 mm do 2,7 mm, poprawa nieskorygowanej ostrości do bliży z 0,54 do 0,8	przemijające nudności oraz dyskomfort miejscowy
Abdelkader A. [6]	karbachol 2,25%, brymonidyna 0,2%	48 pacjentów w wieku od 43. do 56. r.ż.	wszyscy pacjenci z grupy otrzymującej leczenie zrezygnowali ze stosowania okularów do czytania	ból głowy u 10% pacjentów
Renna A., Vejarano L.F., De la Cruz E. et al. [7]	pilokarpina 0,247%, fenylefryna 0,78%, glikol polietylenowy 0,09%, nepafenak 0,023%, feniramina 0,034% i nafazolina 0,003%	14 pacjentów	poprawa nieskorygowanej ostrości do bliży o 2–3 linie	nie wykazano działań niepożądanych

ZMNIJSZENIE PREZBIOPII POPRZEZ ZWIĘKSZENIE ELASTYCZNOŚCI SOCZEWKI

Całkowicie odmienny punkt uchwytu środków farmakologicznych mających leczyć starczowzroczność przedstawiła firma Encore Vision, której badanie kliniczne fazy 1/2 obejmowało 75 pacjentów pomiędzy 45. a 55. r.ż. losowo przydzielonych do otrzymywania 1,5% estru cholinowego kwasu liponowego (EV06) oraz placebo 2 razy dziennie [8]. EV06 jest prolekiem, który ma zdolność do penetracji rogówki oka, przemiany w kwas liponowy oraz cholinę, by następnie w soczewce oka przekształcić się w aktywny kwas dihydroliponowy, który rozrywa w niej wiązania dwusiarczkowe. Stosowany kwas liponowy, poprzez wpływ na wiązania dwusiarczkowe, zmienia elastyczność soczewki i powoduje, że staje się ona bardziej miękka i naturalnie podatna na zmianę kształtu już 8 dni po podaniu miejscowym. 1,5-procentowy ester cholinowy kwasu liponowego ma odwracać niekorzystne zmiany w soczewce krystalicznej będące skutkiem fizjologicznego starzenia organizmu oraz działania promieni słonecznych. Autorzy wskazują, że podawanie kropli o wymienionym składzie może opóźnić, a nawet odwrócić powstawanie zmian stwardnieniowych odpowiedzialnych za tworzenie zaćmy jądrowej oraz prezbiopii. Wyniki wyżej wymienionego badania są bardzo obiecujące. Pokazują, że aż 84% badanych uzyskało lepszy wynik ostrości do blizy o co najmniej 1 linię, 53% – o 2 lub więcej linii, 22% – o 3 linie, a 12% – o 4 linie po 90 dniach w porównaniu z ostrością wzroku podczas czytania sprzed rozpoczęcia badania. Ocena bezpieczeństwa stosowania wyżej wymienionego leku nie wykazała żadnych istotnych działań niepożądanych lub nietolerancji, które skutkowałyby wykluczeniem z badania.

Farmakologiczna metoda leczenia starczowzroczności wciąż pozostaje nowym zagadnieniem w środowisku okulistycznym. Niewielka liczba publikacji oraz ograniczona liczba pacjentów poddanych leczeniu czyni ocenę tego tematu trudną. Opublikowane badania pokazują, że nawet monoterapia jednym z powszechnie znanych i stosowa-

nych w innych wskazaniach okulistycznych środkiem farmakologicznym podawanym do jednego oka raz dziennie może istotnie poprawiać ostrość wzroku do blizy, nawet u starszych pacjentów z istotnie zaawansowaną prezbiopią. Analiza wyników wyżej wymienionych badań wskazuje, że krople okulistyczne wpływające na fizjologię soczewki i zmianę jej twardości wydają się bardziej atrakcyjną opcją ze względu na długotrwały efekt i wysoki współczynnik bezpieczeństwa.

PODSUMOWANIE

Starczowzroczność to łagodne schorzenie fizjologiczne, a jej leczenie nie powinno narażać pacjenta na potencjalnie groźne komplikacje wynikające z nadużywania miejscowo stosowanych środków farmakologicznych. Niemniej jednak doniesienia wstępne na temat stosowania różnych kombinacji miejscowo działających kropli okulistycznych są bardzo obiecujące, a idea stosowania ich na szerszą skalę wydaje się atrakcyjna. Duże, wielośrodkowe badania kliniczne są niezbędne, aby potwierdzić bezpieczeństwo i efektywność stosowania kropli oraz znaleźć te o największym potencjale leczniczym. Dobre efekty w farmakologicznej kontroli starczowzroczności osób z prawidłową refrakcją dają nadzieję na nieinwazyjną korekcję prezbiopii u osób z towarzyszącymi wadami refrakcji, takimi jak nadwzroczność i krótkowzroczność. Powszechność występowania prezbiopii powinna zachęcić badaczy do intensyfikacji badań nad nową, skuteczną, nieinwazyjną metodą leczenia, która skutkowałaby znaczną poprawą jakości życia ogromnej populacji pacjentów dotkniętych tym schorzeniem.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. nadzw. dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski
Instytut Okulistycznych Badań Naukowych
60-554 Poznań, ul. Gorczyzewskiego 2/3
e-mail: ae.grzybowski@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Burd HJ, Judge SJ, Flavell MJ. Mechanics of accommodation of the human eye. *Vision Res* 1999; 39: 1591-1595.
2. Balal S, Gil-Cazorla R, Naroo S, et al. Refractive surgery's Holy Grail. *Eyedrops for presbyopia*. *The Ophthalmologist* 2017; 07: 18-29.
3. Benozzi J, Benozzi G, Orman B. Presbyopia: a new potential pharmacological treatment. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2012; 1: 3-5.
4. Schalnus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica* 2003; 217: 89-98.
5. Patel S, Salamun F, Matovic K. Pharmacological correction of presbyopia. Poster presented at the XXXI congress of the ESCRS. 2013. Amsterdam [online: <http://escrs.org/amsterdam2013/programme/posters-details.asp?id=19804>].
6. Abdelkader A. Improved Presbyopic Vision With Miotics. *Eye Contact Lens* 2015; 41: 323-327.
7. Renna A, Vejarano LF, De la Cruz E, et al. Pharmacological Treatment of Presbyopia by Novel Binocularly Instilled Eye Drops: A Pilot Study. *Ophthalmol Ther* 2016; 5: 63-73.
8. Renna A, Alió JL, Vejarano LF. Pharmacological treatments of presbyopia: a review of modern perspectives. *Eye Vis (Lond)* 2017; 4: 9.