

CZU: [615.225+615.216.84]: 617.7-007.681

ASPECTE ALE UTILIZĂRII BLOCANTELOR RECEPTORI- LOR ANGIOTENSINICI ÎN GLAUCOM

ASPECTS OF THE UTILISATION OF ANGIOTENSIN RE- CEPTOR BLOCKERS IN GLAUCOMA

Georgel Bacinschi, Veaceslav Gonciar, Corina Scutari

Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Autor corespondent: corina.scutari@usmf.md

Summary. The components of the renin-angiotensin-aldosterone ocular system are involved in regulating the production and drainage of aqueous humor and intraocular pressure, respectively, as well as the degenerative processes of retinal ganglion cells. Angiotensin receptor blockers by inhibiting the effects of angiotensin II may influence the pathogenetic links of glaucoma and provide a promising therapeutic target. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of angiotensin receptor blockers may allow local and / or systemic use that will ensure effective concentrations in ocular fluids and tissues, important conditions for achieving the therapeutic effect. Internal administration may provide an increase in patient confidence in treatment and a priority in the presence of comorbidities (hypertension, diabetes, etc.).

Keywords: angiotensin receptors, glaucoma, blockers.

Rezumat. Componentele sistemului renină-angiotensină-aldosteron ocular sunt implicate în reglarea producerii și drenajului umorii apoase și respectiv a presiunii intraoculare, precum și a proceselor degenerative ale celulelor ganglionare ale retinei. Blocantele receptorilor angiotensinici prin inhibarea efectelor angiotensinei II pot influența verigile patogenetice ale glaucomului și oferi o țintă terapeutică de perspectivă. Proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale blocanțelor receptorilor angiotensinici pot permite utilizarea locală și/sau sistemică ce va asigura concentrații eficiente în lichidele și țesuturile oculare, condiții importante pentru realizarea efectului terapeutic. Administrarea internă poate oferi o creștere a complianței pacienților la tratament și o prioritate în cazul prezenței comorbidităților (hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat etc.).

Cuvinte cheie: receptori angiotenzinici, glaucom, blocante.

INTRODUCERE

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), descoperit cu circa 120 ani în urmă, prin intermediul enzimelor, peptidelor și receptorilor joacă un rol important în fiziologia și fiziopatologia unui șir de maladii și stări patologice. S-a constatat, că nu numai SRAA sistemic, dar și cel local în organe și țesuturi, pot duce la evenimente patologice. Unele sisteme locale se bazează pe SRAA sistemic, în timp ce altele funcționează independent de SRAA sistemic, producând propriile componente la nivel local. Astfel, SRAA poate fi considerat un sistem proteolitic cheie care posedă funcții intracrine, autocrine, paracrine, precum și endocrine în corpul uman. Actualmente toate componentele cheie ale SRAA, cu excepția angiotensinei IV și receptorilor angiotensinici tip 4, au fost identificate atât în structurile retiniene, cât și în cele non-retiniene ale ochiului uman. Elucidarea rolului SRAA sistemic și local în patogeneză maladiilor, inclusiv oculare, va determina studiul și elaborarea unor medicamente noi. Complexitatea cascadei SRAA (Figura 1) se axează pe studiul componentelor cheie (peptidaze, proteaze, peptide, receptori) și interacțiunii lor cu alte sisteme, inclusiv kalikrein-kininic [1, 3, 4, 6, 7, 9].

Descoperirea SRAA ocular local a inițiat studii experimentale și clinice în vederea elucidării rolului acestuia în etiologia și patogeneză afecțiunilor oculare, precum glaucom, retinopatia diabetică, degenerescența maculară le-

gată de vârstă, retinopatia prematură etc. Glaucomul, cu numeroasele sale subtipuri, este o patologie responsabilă de afectarea neurodegenerativă a nervilor optici și axonilor celulelor ganglionare a retinei cu orbire ireversibilă. Se consideră, că glaucomul afectează la nivel global circa 80 de milioane de oameni în 2020, dar numărul acestora este probabil mult mai mare datorită faptului că boala poate fi asimptomatică pentru o lungă perioadă de timp. Etiologia multifactorială (vârsta, rasa, istoricul familial, diabetul, pseudoexfolierea, miopia) și patogeniza complexă (creșterea presiunii intraoculare, leziunile structurilor nervoase) a glaucomului necesită dezvoltarea de noi terapii eficiente în încetinirea progresiei bolii, inclusiv pentru controlul presiunii intraoculare (PIO) și elaborarea agenților neuroprotectori. S-a sugerat că SRAA ocular joacă un rol în reglarea PIO, deoarece poate modifica dinamica umorii apoase (UA). În acest context, preparatele cu influență asupra SRAA, inclusiv inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocantele receptorilor angiotensinici (BRA), prezintă un interes deosebit în cazul dezvoltării glucomului pe fundalul maladiilor cardiovasculare, diabetului zaharat. S-a estimat, că administrarea sistemică și topică a medicamentelor antihipertensive cu acțiune asupra SRAA, IECA și BRA, pot reduce PIO [3, 4, 6, 7].

Prezența și transcrierea activă a genelor care codifică proteinele SRAA, în cadrul diferitelor tipuri de țesut ocular, sunt dovezi suplimentare ale unui astfel de sistem local în

Efectul benefic al BRA s-a estimat a fi cauzat de creșterea fluxului uveoscleral, precum și de preîntâmpinarea degenerării celulelor ganglionare ale retinei independent de proprietățile lor de scădere a PIO. S-a demonstrat că candesartanul, administrat oral, protejează și previne pierderea progresivă a morții celulelor ganglionare retiniene la șoarecii cu glaucom normotensiv și la șobolanii cu glaucom cronic. Tratamentul cu losartan a fost descris pentru a exercita efecte neuroprotectoare asupra celulelor ganglionare ale retinei la șoarecii cu PIO crescută. Într-un studiu experimental s-a constatat că administrarea sistemică a losartanului, irbesartanului și telmisartanului a micșorat TA, în timp ce PIO a fost semnificativ redusă de irbesartan și telmisartan, dar nu de losartan, probabil din cauza dozelor non-echipotente. Un alt studiu imunohistochimic a demonstrat, că doar telmisartanul a redus fluorescența în stratul celular ganglionar retinal. Concomitent s-a dovedit, că administrarea sistemică a aldosteronului a provocat o pierdere progresivă dependentă de doză a celulelor ganglionare ale retinei, iar utilizarea spironolactonei, a îmbunătățit supraviețuirea celulelor ganglionare retiniene, independent de orice efecte asupra PIO. Capacitatea dublă a BRA de a reduce PIO și de a acționa ca agenți neuroprotectori este promițătoare în tratamentul glaucomului [5, 6, 7].

Blocanții receptorilor angiotensinici administrați oral scad PIO. Administrarea topică poate reduce efectele secundare sistemice și poate fi eficientă pentru tratamentul glaucomului. Studiile experimentale au demonstrat, că administrarea irbesartanului și candesartanului sub formă de picături oftalmice a creat concentrații suficiente în segmentul anterior al ochiului cu micșorarea PIO, efect similar cu timololul, beta-adrenoblocant. Autorii au concluzionat, că BRA pot fi considerate o nouă clasă de preparate antiglaucomatoase [8].

S-a constatat, că reglarea receptorilor AT_1 este asociată cu creșterea PIO, iar blocarea semnalizării receptorilor AT_1 cu candesartan previne eficient moartea neuronală a retinei. Candesartanul în doza de 1 mg/kg/zi, în modelul experimental de glaucom, a demonstrat efecte neuroprotectoare împotriva ischemiei retinei. S-a arătat că candesartanul provoacă o scădere a PIO timp de 5 ore la subiecți sănătoși fără a influența TA. Concomitent preparatul micșora TA doar la persoanele hipertensive, rezultate ce sugerează că mecanismul nu este mediat de o scădere a TA, ci mai degrabă este mai specific. Astfel, s-a ajuns la concluzia că tratamentul cu candesartan oferă un efect neuroprotector independent de reducerea PIO [11].

S-a constatat, că activarea receptorilor AT_1 stimulează transducția semnalului factorului de creștere transformator-beta (TGF β) cu intensificarea formării matricii extracelulare, ce contribuie la patogeneză glaucomului. Blocantele receptorilor angiotensinici inhibă această activare, ce contribuie la micșorarea PIO și neuroprotecție. Proprietățile farmacologice ale BRA, precum și afinitatea față de receptori, reducerea ratei receptorilor și agonismul invers, ar putea determina eficacitatea în tratarea glaucomului [4, 5].

Administrarea sistemică a BRA a determinat concentrații relevante de losartan, irbesartan și telmisartan în ochi, creier și plasmă. Toate BRA au redus TA, iar PIO a fost micșorată semnificativ de irbesartan și telmisartan, dar nu de losartan. Telmisartanul a demonstrat capacitatea de a reduce semnalizarea TGF β . Reducerea semnalizării TGF β observată în stratul celulelor ganglionare ale retinei sugerează că BRA pot traversa bariera hemato-retiniană cu realizarea de efecte neuroprotectoare. Astfel, s-a concluzionat, că telmisartanul, BRA cu efecte duale de micșorare a PIO și a TGF β , poate fi considerat ca terapie patogenetică în tratamentul glaucomului [4].

Variațiile proprietăților farmacologice ale BRA pot duce la diferențe în efectele fiziologice. Irbesartanul are cea mai mare afinitate pentru receptorii AT_1 comparativ cu losartanul, iar telmisartanul este cel mai lipofil BRA cu cel mai mare potențial de distribuție în țesuturi. Studiile comparative au constatat, că concentrațiile tisulare ale telmisartanului, inclusiv în ochi, au fost cu un ordin mai mare decât celelalte BRA. Acest lucru este în concordanță cu lipofilitatea compusului, care poate facilita pătrunderea barierelor de sânge/retină și sânge/UA și poate atinge concentrații mari și poate explica eficacitatea telmisartanului atât la scăderea PIO, cât și la interacțiunea cu celulele ganglionare ale retinei. Pacienții cu glaucom ar putea fi tratați cu doze orale de BRA, o comoditate care poate duce la o mai bună complianță a pacientului în comparație cu picăturile pentru ochi. Alternativ, într-o abordare medicală personalizată, pacienții cu hipertensiune sistemică și glaucom ar putea alege BRA în loc de sau în asociere cu IECA pentru tratarea hipertensiunii arteriale în timp ce primesc beneficii suplimentare pentru tratarea glaucomului [4, 5].

Presiunea intraoculară este controlată de echilibrul dintre secreția și drenajul UA, iar drenarea este realizată de celulele trabeculare umane (CTU), situate în unghiul iridocorneal. Creșterea PIO se crede că se bazează pe disfuncția sau rezistența crescută a CTU la scurgerea UA. Modificările citopatologice cauzate de expresia și activitatea factorilor de stres oxidativ, disfuncția normală a CTU poate duce la o creștere a PIO. S-a raportat că rețeaua trabeculară are niveluri ridicate de metaboliți ai peroxidării lipidelor și un număr mare de aducți ai ADN-ului. Oxidarea și deteriorarea biomoleculară a CTU au fost considerate cauza obstrucției fluxului UA. În fibroza pulmonară, epilepsia, hipertensiunea arterială, ateroscleroza, boala Parkinson și moartea subită, stresul oxidativ joacă un rol important și se crede, de asemenea, că este asociat cu multe tulburări oftalmice, cum ar fi degenerescența maculară legată de vârstă, cataractă și glaucom. În mai multe celule oculare, inclusiv celule epiteliale corneene, CTU, celule epiteliale pigmentare retiniene și celule ganglionare retiniene, poate surveni stresul oxidativ. Disfuncția indusă de stresul oxidativ al CTU poate suprima scurgerea UA, poate duce la creșterea patologică a PIO și glaucom. Progresia glaucomului a fost legată de stresul oxidativ, care poate rezulta din scăderea expresiei și activității proteinelor antioxidante. În ultimii ani mai multe publicații au documentat că

depozitele crescute de matrice extracelulară în CTU sunt responsabile pentru creșterea PIO. Speciile reactive de oxigen (SRO) modifică funcția fiziologică a rețelei trabeculare și sunt responsabile pentru semnalizarea celulară, inclusiv TGF- β cu diferite citokine și factori de creștere. S-a arătat că TGF- β sunt prezenți în mediul ocular al oamenilor, iar conținutul de TGF- β crește în UA în timpul îmbătrânirii și glaucomului [2].

Concluzii

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron sistemic și ocular prin proteinele, proteazele și receptorii specifici joacă un rol primordial în dezvoltarea și progresia bolilor oculare, inclusive glaucom. Blocantele receptorilor angiotensinici (losartan, irbesartan, candesartan, telmisartan etc.) pot manifesta efecte benefice în tratamentul glaucomului în funcție de proprietățile farmacocinetice (lipofilitate, distribuție) și farmacodinamice (afinitatea față de receptori). Preparatele, de rând cu reducerea presiunii intraoculare, manifestă efecte neuroprotectoare față de celulele ganglionare ale retinei cu preîntâmpinarea progresiei proceselor neurodegenerative în glaucom. Administrarea sistemică și/sau locală a blocantelor receptorilor angiotensinici poate fi considerată ca o terapie antiglaucomatoasă de perspectivă datorită capacității preparatelor de a crea concentrații efective în mediile și țesuturile oculare.

Bibliografie

- Almeida LF., Tofteng SS., Madsen K., Jensen BL. Role of the renin-angiotensin system in kidney development and programming of adult blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Mar 27;134(6):641-656.
- Chen H.Y., Chou H.C., Ho Y.J. et al. Characterization of TGF- β by Induced Oxidative Stress in Human Trabecular Meshwork Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jan 13;10(1):107. doi: 10.3390/antiox10010107.
- Choudhary R., Kapoor MS., Singh A., Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol*. 2017 Oct 20;29(1):7-16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009.
- Hazlewood R.J., Chen Q., Clark F.K. et al. Differential effects of angiotensin II type I receptor blockers on reducing intraocular pressure and TGF β signaling in the mouse retina. *PLoS One*. 2018 Aug 9;13(8):e0201719. doi: 10.1371/journal.pone.0201719.
- Hazlewood R.J., Kuchtey J., Wu H.J., Kuchtey R.W. Telmisartan Reduces Axon Degeneration in Mice With Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 May 11;61(5):51. doi: 10.1167/iovs.61.5.51.
- Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Ocular renin-angiotensin system with special reference in the anterior part of the eye. *World J Ophthalmol* 2015; 5(3): 110-124.
- Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Local ocular renin-angiotensin-aldosterone system: any connection with intraocular pressure? A comprehensive review. *Ann Med*. 2020 Aug;52(5):191-206. doi: 10.1080/07853890.2020.1758341.
- Lorenzo-Soler L., Olafsdottir O.B., Garhöfer G. et al. Angiotensin Receptor Blockers in cyclodextrin nanoparticle eye drops: Ocular pharmacokinetics and pharmacologic effect on intraocular pressure. *Acta Ophthalmol*. 2020 Nov 16. doi: 10.1111/aos.14639.
- Povlsen AL., Grimm D., Wehland M. et al. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. *J Clin Med*. 2020 Jan 18;9(1).
- White A.J., Cheruvu S.C., Sarris M. et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015 Mar;16(1):59-66. doi.org/10.1177/1470320314549791.
- Yang H., Hirooka K., Fukuda K., Shiraga F. Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a rat model of chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Dec;50(12):5800-4. doi: 10.1167/iovs.09-3678.
- Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008; 2: 81-84.