

Анализ клинической эффективности комплексной терапии у пациентов с глаукоматозной оптиконеуропатией

М.А. Фролов¹, П.А. Гончар², В.И. Барашков³, В. Кумар⁴, Н.С. Морозова⁵, А.М. Фролов⁶, К.А. Казакова⁷

Кафедра глазных болезней, медицинский факультет, РУДН
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

В работе приведены современные взгляды и позиции по консервативному лечению пациентов с первичной открытоугольной глаукомой – нейродегенеративной патологией органа зрения. Современная стратегия лечения неоспоримо подтверждает решающее значение по защите зрительного нерва и сетчатки от эксайтотоксического повреждения третьего нейрона и активации свободно – радикальных процессов. Проведено изучение эффективности комбинированной мембранопротекторной и антиоксидантной терапии с применением Цераксона и Актовегина у пациентов с глаукомой на основании клинко–инструментальных исследований. Сочетанная нейропротекция с применением данных средств была более эффективной в сравнении с мононейропротекцией за счёт более быстрого восстановления зрительных функций, периметрических индексов и параметров ретинотомографии.

Ключевые слова: глаукома, Цераксон, цитиколин, Актовегин, нейропротекция, зрительные функции, периметрия, ретинотомография

Проблема разработки стратегии и выбора препарата фармакотерапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является одной из наиболее актуальных и, вместе с тем, самых сложных задач современной офтальмофармакологии [6, 7, 9]. Оптимальным является воздействие на патогенетические механизмы, приводящие к поражению зрительного нерва и развитию глаукоматозной оптиконеуропатии. Большинство исследователей полагает, что при глаукоме ганглиозные клетки сетчатки гибнут от апоптоза [7, 9].

Апоптоз ассоциируется с различными изменениями в митохондриях, включая высвобождение цитохрома С в цитоплазму [1, 3, 13, 15–21]. Bcl-2-родственные белки включены в регуляцию этих изменений путём формирования каналов в мембране, через которые цитохром С поступает в цитоплазму. Bcl-2 кодируется протоонкогеном и является внутриклеточным мембраносвязанным белком, блокирующим апоптоз. Цитохром С необходим для образования апоптосомы, где и происходит активация каспазы-9, которая затем активирует каспазу-3. Так завершается рецепторный путь апоптоза.

На современном этапе также наиболее активно изучаются возможности влияния нейропротекторов на процессы апоптоза, нейрогенеза, нейропластичности, так как именно они определяют уровень восстановления повреждённых нейронов [5, 13–18].

К таким механизмам относятся нейротрофическая дисфункция, нейротрансмиттерный дефицит, эксайтотоксичность и оксидантный стресс. Перед врачом всегда стоит задача выбора наиболее эффективного для конкретного пациента вида терапии, предназначенного не только для коррекции зрительных и функциональных нарушений, но и направленного на предупреждение дальнейшего прогрессирования патологического процесса. Учитывая патогенетическую гетерогенность данной патологии и современные принципы её лечения, лекарственная терапия должна обладать комплексным нейропротекторным действием, нейротрофической активностью и препятствовать проявлениям эксайтотоксичности.

Поскольку апоптоз рассматривается в качестве патохимического механизма клеточной гибели, представляет собой фазный процесс и, следовательно, имеет обратимые этапы, возможно рассмотрение

¹ Фролов Михаил Александрович – РУДН, кафедра глазных болезней, заведующий кафедрой, профессор кафедры, frolovma@rambler.ru

² Гончар Пётр Андреевич – РУДН, кафедра глазных болезней, профессор кафедры, 8-495-321-13-23

³ Барашков Владимир Иванович – РУДН, кафедра глазных болезней, профессор кафедры, 8-495-321-13-23

⁴ Кумар Винок – РУДН, кафедра глазных болезней, профессор кафедры, 8-495-321-13-23

⁵ Морозова Наталья Степановна – РУДН, кафедра глазных болезней, соискатель кафедры, 01081994@mail.ru

⁶ Фролов Александр Михайлович – РУДН, кафедра глазных болезней, аспирант кафедры, frolov_sasha@mail.ru

⁷ Казакова Ксения Александровна – РУДН, кафедра глазных болезней, аспирант кафедры, roptomareva_kseni@mail.ru

подходов к фармакологическому вмешательству в его регуляцию. В настоящее время имеются фармакологические агенты, способные эффективно ингибировать апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), индуцированный различными стимулами, однако эти вещества применяются, в основном, в экспериментальных условиях. В лечебных целях применяется ряд веществ, способных предотвратить гибель нейронов. Это ноотропы (пирацетам, фенотропил, цитиколин), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, флунаризин и др.), антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин), антиоксиданты (каталаза, супероксиддисмутаза, витамины С и Е, экстракты Гинкго Билоба, актовегин), нейротрофины, способствующие увеличению уровня нейроэндокринного фактора, вырабатываемого головным мозгом – BDNF (бримонидин, цилиарный нейротрофин и др.), цитомедины (ретиналамин и кортексин) и другие биологически активные вещества [8, 13].

В связи с этим определённые перспективы связаны с дальнейшими клиническими исследованиями препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами, влияющими на метаболические звенья, в которых формируется переход к апоптозу ГКС. Особый интерес в этой связи представляет цитиколин – цитонейропротекторный препарат, активизирующий биосинтез фосфолипидов мембран нейронов, увеличивающий синтез фосфадилхолина и мозговой метаболизм. В эксперименте цитиколин уменьшал апоптоз и увеличивал регенерацию нейроцитов [19]. Единичные публикации зарубежных авторов [21, 22] свидетельствуют о повышении зрительных функций при глаукоме у больных, принимавших цитиколин. На фоне приёма цитиколина повышалась амплитуда вызванных потенциалов и электроретинография.

Эффект усиления лечебных свойств был отмечен при сочетании препаратов Цераксон® и Актовегин® в ходе лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой, что подтверждается данными результатов применения данного сочетания и при другой сосудистой патологии мозга [3, 8, 12].

При гипоксии нарушается стабильность мембран митохондрий, через образующиеся «поры» происходит утечка цитохрома С, который покидая мембраны образует в цитоплазме клетки апоптосомы, обладающие способностью активизировать индуктор апоптоза клетки – каспазу-9, и далее «каскад каспаз».

Ингибирование процессов перекисного окисления липидов под действием Цераксона® усиливается эффектом Актовегина®, активирующего ключевой фермент антиоксидантной защиты – супероксиддисмутаза.

Цель исследования

Изучить эффективность комплексной мембранопротекторной (на модели Цераксона®) и антиок-

сидантной (на модели Актовегина®) терапии у пациентов с глаукоматозной оптической нейропатией.

Материал и методы

Дизайн исследования включал обследование 21 пациента (37 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (11 мужчин и 10 женщин, средний возраст $71,2 \pm 4,8$ года). Диагноз первичной открытоугольной глаукомы у больных был установлен согласно классификации А.П. Нестерова и Е.А. Егорова (2001 г.) и подтверждён данными ретиальной томографии (HRT-III). Первая стадия заболевания имела место на 4 глазах, развитая – на 12, далекозашедшая – на 21. Всем пациентам было проведено комплексное офтальмологическое и инструментальное обследование. Изучение эффективности комплексной терапии цитиколином и актовегином проводилось в рамках открытого сравнительного рандомизированного исследования. Обследование пациентов включало визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию на «Octopus» 101 фирмы INTERZEAG AG (Швейцария), тонометрию, ретино-томографию на аппарате HRT-III (Heidelberg Retina Tomograph III). Проводили общесоматическое обследование больных. Оценка безопасности терапии включала показатели жизненно важных функций пациента и учёт любых нежелательных явлений. У всех больных была сопутствующая соматическая патология: со стороны сердечно-сосудистой системы – у 16 человек, дыхательной системы – у 3, желудочно-кишечного тракта – у 6 человек. Все больные были разделены на 3 клинические группы: 7 человек (I группа), которые получали Цераксон® и Актовегин®, 7 человек (II группа) – препарат Цераксон®, и 7 человек (III группа) – Актовегин®.

Одним из препаратов, обладающих многофункциональными эффектами, является нейрцитопротектор Цераксон®. Исследуемый препарат в РФ прошёл процедуру регистрации в качестве ноотропного лекарственного средства. Цераксон® назначался в дозе 500 мг/сут, Актовегин® в дозе 200 мг/сут в течение 10 дней. Данные препараты вводились внутривенно и строго в соответствии с инструкцией.

Терапия Цераксоном® и Актовегином® продолжалась в течение всего периода наблюдения длительностью 24 месяца, в общей сложности было проведено 4 курса терапии длительностью по 10 дней каждый. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью данных визометрии, периметрических индексов статической автоматической периметрии и показателя ретинотомографии. Результаты терапии оценивались как хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный. Хороший эффект характеризовался повышением остроты зрения и значительным улучшением функциональных показателей периметрии и HRT-III, удовлетворительный эффект – улучшением зрительных и функциональных показателей, а не-

удовлетворительный – отсутствием положительной динамики и даже ухудшением показателей.

Статистическую обработку проводили с использованием персонального компьютера с пакетом математического анализа Excel.

Результаты и обсуждение

Анализ эффективности комплексной терапии Цераксоном® и Актовегином® у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой показал её положительное влияние на зрительные функции у пациентов при различных стадиях на раннем и отдалённом этапах терапии. Нами были выявлены особенности влияния терапии на зрительные и функциональные показатели в зависимости от стадии глаукоматозного процесса и вида терапии. На фоне комплексной терапии улучшение зрительных функций было более выражено при начальной стадии глаукомы. Повышение функциональных показателей примерно одинаковое при развитой и далекозашедшей стадиях глаукомы. В отдалённом периоде наблюдения эффективность комплексной терапии в отношении зрительных функций преобладала также при развитой стадии глаукомы.

На момент завершения 2-х летнего периода наблюдения и терапии у 9 пациентов процент сохранного поля зрения (показатель MS) был достоверно выше у пациентов I группы. Наиболее значимый эффект выявлялся у пациентов сразу после завершения курса терапии. Динамика остроты зрения, периметрических индексов и ретинотомографического параметра mean RNFL представлены на рис. 1–4.

Хороший клинический результат констатирован у 75,9 % больных с глаукомой, в основном это были пациенты с начальной и развитой стадией глаукоматозного процесса. Удовлетворительный эффект наблюдался у 22,8 % пациентов, а неудовлетворительный эффект был отмечен у 1,3 % пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы.

Заключение

Результаты проведённого исследования демонстрируют клиническую эффективность и безопасность комплексной терапии Цераксоном® и Актовегином® у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Длительная курсовая терапия данным сочетанием в большей степени улучшает зритель-

Рис. 1. Динамика остроты зрения у пациентов с глаукомой до и после курса терапии

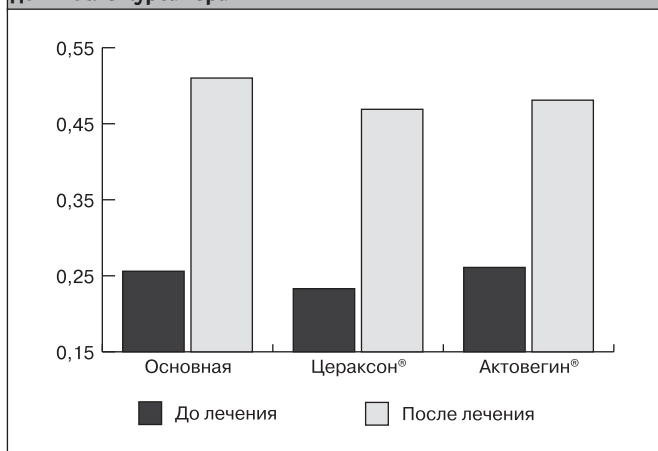


Рис. 3. Динамика периметрического индекса MD до и после курса терапии у пациентов с глаукомой

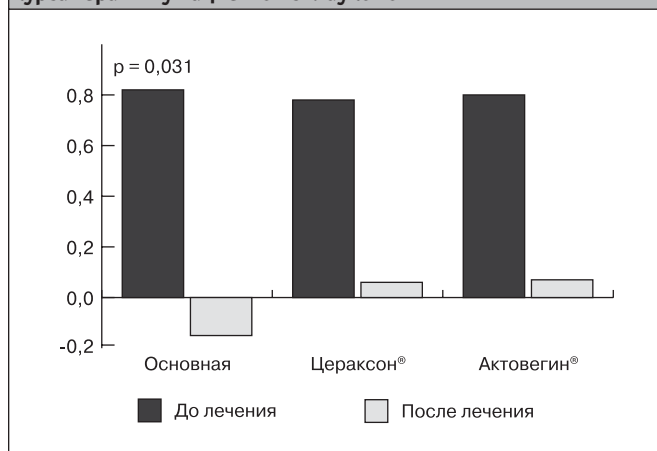


Рис. 2. Динамика периметрического индекса MS до и после курса терапии у пациентов с глаукомой

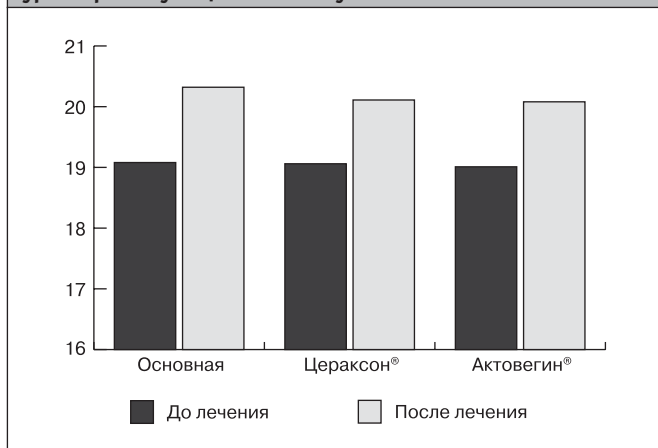
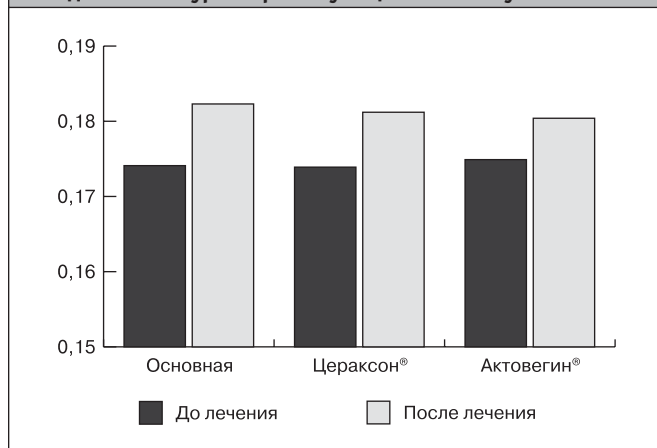


Рис. 4. Динамика ретинотомографического параметра mean RNFL до и после курса терапии у пациентов с глаукомой



ные функции при начальной стадии глаукомы, а восстановление периметрических и ретинотомографических показателей под влиянием комплексной терапии в большей степени происходит при развитой стадии. Комплексная мембранопротекторная и антиоксидантная терапия способствует стабилизации глаукоматозного процесса и замедлению прогрессивности зрительных нарушений у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Литература

- Бойко А.Н., Кабанов А.А. Цитиколин: новые возможности нейропротекции и фармакотерапии при заболеваниях нервной системы // Фарматека. 2007. № 15. С. 57–63.
- Бояринов Г.А., Пенкович А.А., Мухина И.В. Метаболические эффекты нейротропного действия Актовегина в условиях гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. № 2. С. 61–63.
- Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Украинский неврологический журнал. 2007. № 3. С. 65–70.
- Вёрткин А.Л., Наумов А.В. и др. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед // Российский медицинский журнал. 2007. № 15. С. 18–25.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001. 328 с.
- Куроедов А.В., Сольнов Н.М., Кушим З.П., Шишов С.В. Компьютерная ретинотомография в диагностике глаукомы // Окулист. 2002. №9–10. С. 18–19.
- Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия М.: МЕДпресс-информ. 2006. 136 с.
- Мурешану Д.Ф. Комплексный подход в нейропротекции и нейропластичности при лечении инсульта // Международный неврологический журнал. 2007. № 6. С. 63–66.
- Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома, патогенез и принципы лечения // Клиническая офтальмология. 2000. Т. 1. № 1. С. 4–5.
- Пирадов М.А., Румянцев С.А. Нейропротективная терапия в ангионеврологии // Рос. мед. журн. 2005. № 13. С. 980–983.
- Румянцев С.А. Фармакологическая характеристика и механизм действия Актовегина // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. Москва, 2002. С. 3–9.
- Черный В.И., Островая Т.В. и др. О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов при острой церебральной недостаточности различной этиологии // Укр. неврол. журн. 2008. № 1. С. 48–56.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphospho-choline (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res. 2005. Vol. 30(1). P. 15–23.
- Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // Neurology. 1997. Vol. 49(3). P. 671–678.
- Clark W.M., Williams B.J. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // Stroke. 1999. Vol. 30(12). P. 2592–2597.
- Hurtado O., Moro M.A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol. Dis. 2005. Vol. 18(2). P. 336–345.
- Masi I., Giani E., Galli C. Effects of CDP-choline on platelet aggregation and the antiaggregatory activity of arterial wall in the rat // Pharmacol. Res. Commun. 1986. Vol. 8(3). P. 273–281.
- Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. CDP-choline: neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils // J. Neurosci. Res. 1999. Vol. 58(5). P. 697–705.
- Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? // Brain Res. 2001. Vol. 893(1–2). P. 268–272.
- Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. 2008. Vol. 5(4). P. 167–177.
- Sobrado M., Lopez M.G., Carceller F. Combined nimodipine and citicoline reduce infarct size, attenuate apoptosis and increase bcl-2 expression after focal cerebral ischemia // Neuroscience. 2003. Vol. 118(1). P. 107–113.

Clinical efficacy of the combined membrane protection therapy for patients with optic neuropathy

M.A. Frolov¹, P.A. Gonchar², V.I. Barashkov³, V. Kumar⁴, N.S. Morozova⁵, A.M. Frolov⁶, K.A. Kazakova⁷

Department of Ophthalmology
Medical faculty, Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st. 8, Moscow, Russia, 117198

This review presents modern views on conservative treatment of primary open-angle glaucoma – a neurodegenerative eye disease. The modern treatment strategy proves indisputably the great importance of protecting of the optic nerve and retina from cytotoxic damage of the third neuron and activation of free radical processes. We have studied the efficacy of the combined membrane protection and antioxidant therapy of glaucoma with Ceraxon and Actovegin. Combination neuroprotective therapy with these medicines is more effective in comparison with monotherapy. Criteria of efficacy were: visual functions, indexes of perimetry and the results of retina tomography.

Key words: glaucoma, Ceraxon, Citicoline (CDP – choline), Actovegin, neuroprotection, visual function, perimetry, retina tomography.

¹ M.A. Frolov – Peoples, Friendship University of Russia, chair of eye diseases, the professor of chair, frolovma@rambler.ru

² P.A. Gonchar – Peoples, Friendship University of Russia, chair of eye diseases, the professor of chair, 8-495-321-13-23

³ V.I. Barashkov – Peoples, Friendship University of Russia, chair of eye diseases, the professor of chair, 8-495-321-13-23

⁴ V. Kumar – Peoples, Friendship University of Russia, chair of eye diseases, the professor of chair, 8-495-321-13-23

⁵ N.S. Morozova – Peoples, Friendship University of Russia, chair of eye diseases, the competitor of chair, 01081994@mail.ru

⁶ A.M. Frolov – Peoples, Friendship University of Russia, chair of eye diseases, the post-graduate student of chair, frolov_sasha@mail.ru

⁷ K.A. Kazakova – Peoples, Friendship University of Russia, chair of eye diseases, the post-graduate student of chair, ponomareva_kseni@mail.ru