

Электроретинография и статическая периметрия в определении фармакокинетики и фармакодинамики нейропротекторных препаратов

А.С. Дикая, Л.П. Догадова, В.Я. Мельников, Е.А. Абдуллин

Владивостокский государственный медицинский университет

Electroretinography and static perimetry in the study of neuroprotector's pharmacokinetics and pharmacodynamics

A.S. Dikaya, L.P. Dogadova, V.Ya. Melnikov, E.A. Abdullin

Vladivostok State Medical University

Purpose: to evaluate influence of neuroprotectors on retinal electrogenesis with the help of electroretinography (ERG).

Materials and methods: 88 patients (181 eyes) with I–III stages of glaucoma were included into the study. Period of observation lasted 6 months. First group (n=39) received betaxolol, second (n=53) – tanakan by 1 tablet 3 times per day, third one (n=31) – combination of betaxolol instillations and tanakan, fourth one (n=23) – fenotropil by 1 tablet 1 time a day. Control group included 35 patients. Standard ophthalmologic examination was carried out in 1 and 10 days of study, Electroretinographic studies of various types were performed in 1,5,10 days and 1, 3 months.

Results and conclusion: betaxolol turned out to effect ERG indices dependent for macular photoreceptors and cones; tanakan influences inner retinal layers, fenotropil have effect on cones and inner layers.

Основное патологическое состояние при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), требующее диагностики, динамического наблюдения и терапии – глаукомная оптическая нейропатия (ГОН). ГОН включает потерю ганглионарных клеток и их аксонов, развивающуюся после поражения колбочкового аппарата и приводящую к слепоте у 5,2 млн. человек в год (Алексеев В.Н., 2007, Либман Е.С., 2006, Quigley Н.А., 2006).

«Идеальные» средства диагностики при ПОУГ, поиск которых постоянно ведется, должны отражать изменение функционального состояния зрительного анализатора, так как известно, что изменению анатомических структур любого органа предшествуют функциональные нарушения.

Внедрение современных методик (оптического когерентного томографа, конфокального сканирующего офтальмоскопа, сканирующей лазерной поляриметрии) в основном позволяет регистрировать динамику анатомических изменений в зрительном нерве и слое нервных волокон сетчатки (Куроедов А.В., 2005).

Функциональные нарушения отражают следующие методики: визометрия, визоконтрастометрия, кинетическая, статическая периметрия, измерение фосфена, лабильности зрительного нерва, измерение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), электроретинография, электроокулография.

Визометрия является субъективным, достаточно грубым, имеющим мало градаций методом динамического исследования. Визоконтрастометрия – метод более тонкий, но субъективный, сложный для понимания пожилым пациентами (Коскин С.А., 2006).

Несомненна важность в оценке динамики глаукомного процесса принадлежит исследованию центрального поля

зрения, но, по мнению ряда авторов, суть раннего выявления глаукомы и отражения динамики состоит в «допериметрических» изменениях, то есть еще в доклинических проявлениях (Алексеев В.Н., 2004, Еричев В.П., 2004, Шамшинова А.М., 2006).

Измерение фосфена, лабильности зрительного нерва, КЧСМ – методы субъективные, в которых невозможно отразить тонкую динамику процесса.

В последние годы в диагностике ПОУГ стали использоваться электрофизиологические методики.

Электроретинография (ЭРГ) – метод объективный, не зависит от возрастных особенностей пациента, позволяет отслеживать функциональные нарушения. Современные публикации указывают на значение при ПОУГ патологических изменений осцилляторных потенциалов, макулярной ЭРГ на красный, зеленый стимул, колбочковой ЭРГ, паттерн ЭРГ, ЭРГ на длительный стимул при глаукомном процессе (Важенков С.Н., 2008, Шамшинова А.М., Казарян А.А., 2006, 2007).

Параллельно с поиском ранних причин заболевания ведется интенсивная разработка вопросов лечения с целью профилактики дальнейшего развития глаукомной оптической нейропатии. В связи с этим изучение препаратов, воздействующих на «клетки–мишени», защищающие нейроны от гибели и претовращающие ГОН, становится актуальным, важным и необходимым в комплексном лечении глаукомы.

Единственным неоспоримым для контроля в процессе лечения ПОУГ фактором является внутриглазное давление (ВГД), и в последнее время предложено множество лекарственных средств для местного применения. Данная гипотензивная терапия приравнивается к непрямой нейропротекции (Егоров Е.А., 2007, Ермакова В.Н., 2006, Егорова Т.Е., 2007, Куроедов А.В., 2007 и др.). При этом некоторые препараты обладают и прямыми нейропротекторными свойствами (бетаксолол, простагландины). Непосредственно влияют на течение ГОН и некоторые пептидные биорегуляторы, антиоксиданты (Гусев Е.А., 1999, Ставицкая Т.В., 2004).

В качестве предположительно непрямых нейропротекторов предлагается множество лекарственных средств, имеющих общетерапевтическое значение (ноотропил, кавинтон, мексидол, фенотропил, танакан, семакс и другие).

Целью настоящей работы явилась оценка метода электроретинографии и статической периметрии для выявления способности нейропротекторных препаратов влиять на электрогенез сетчатки, взаимосвязь этих изменений с показателями статической периметрии, а также обнаруженные степени и уровня этого воздействия.

Задачи исследования

1. Исследовать и проанализировать различные варианты записи ЭРГ у пациентов, получающих нейропротекторную терапию в динамике.

2. Выявить возможные «точки приложения» препаратов на различные слои сетчатки.

3. Проанализировать соответствие динамических изменений электроретинограммы и статической периметрии; подтвердить способность электроретинограммы выявлять «допериметрические» изменения.

Материалы и методы

В исследование включено 88 человек (181 глаз), проходящих обследование и лечение в глазной клинике ВГМУ г. Владивосток. Возраст – 47–73 года. Стадии глаукомы – I–III. Исключались пациенты, принимавшие системные –блокаторы, имевшие сахарный диабет и выраженные нарушения мозгового либо сердечного кровообращения. Срок наблюдения пациентов составил 6 месяцев.

Больные были разделены на 5 групп: применявшие селективный б–блокатор бетаксолол постоянно (1 группа, n=39), стандартизованный экстракт гинко–билоба EGb 761 «танакан» 1 т. 3 раза в день, курс – 3 месяца (2 группа, n=53), сочетание этих препаратов (3 группа, n=31), ноотропный препарат N–карбамоил–метил–4–фенил–2–пирролидон «фенотропил» курсом 1 месяц 1 т. 1 раз в день (4 группа, n=23). Контрольная группа – пациенты, не получавшие нейропротекторной терапии (5 группа, n=35).

Лечение проводили исключительно пациентам с нормальным ВГД (не более 19–20 мм рт.ст). Больные, получавшие простагландины, исключались ввиду предполагаемого дополнительного нейропротекторного действия препаратов. На 1–й и на 10–й день выполнялся стандартный комплекс обследований. На 1, 5, 10–й день лечения и через 1, 3 месяца проводились различные методики ЭРГ (электроретинограф MBN, Россия; максимальная ЭРГ в мезопических условиях с помощью гангфельд линзы, фликер 30 гц ЭРГ в фотопических условиях, запись осцилляторных потенциалов в мезопических условиях, локальная макулярная ЭРГ на красный, зеленый, синий стимул), статическая периметрия (компьютерный периметр Octopus; надпороговая стратегия).

Результаты

Выявлено изменение показателей электроретинограммы и статической периметрии при применении препаратов в течение 6 месяцев. Обнаружено различное воздействие препаратов на электрогенез, различное время появления эффекта и разная реакция ретинографического ответа на фоне отмены препаратов.

При применении пациентами только бетаксолола выявлено увеличение характеристик максимальной ЭРГ (увеличение амплитуды а–волны на $15,5 \pm 3,2$ мкВ) – 89% глаз, локальной макулярной ЭРГ на красный стимул (увеличение амплитуды а–волны на $5,2 \pm 1,3$ мкВ) – 87%, ритмической ЭРГ (увеличение амплитуды волны макс–мин на $12,4 \pm 2,4$ мкВ) – 91%, незначительный рост осцилляторного индекса.

Данный эффект появляется через 1,3 месяца применения, до этого времени показатели ретинограммы практически не меняются. Уменьшение MD (среднее отклонение общей светочувствительности) на статической периметрии через 6 месяцев в среднем составило $3,2 \pm 2,1$ ДБ.

Во второй группе пациентов (применение «танакана») после 1,5 месяцев отмечалась незначительная депрессия показателей ЭРГ (снижение осцилляторного индекса, амплитуда фликер 30 Гц ЭРГ) – 75,4% глаз. Затем, после 2 месяцев применения выявлено значительное увеличение осцилляторного индекса (увеличение на $4,5 \pm 1,2$ Ед) – 93% глаз, незначительная положительная динамика показателей, отвечающих за колбочковый аппарат. Максимальный эффект наблюдался через 3 месяца. Показатели работы колбочкового аппарата улучшаются у 76% глаз (увеличение амплитуды волны макс–мин Фликер 30 гц ЭРГ на $8,9 \pm 1,3$ мкВ) через 2,8 месяца применения «танакана». Уменьшение MD через 6 месяцев в среднем составило $4,2 \pm 2,8$ ДБ.

При резкой отмене вазоактивного препарата «танакан» обнаружена депрессия осцилляторных потенциалов в среднем на 41,2% через 5 дней после отмены. В группе пациентов, у которых танакан отменялся постепенно (снижая дозу на одну таблетку в течение недели), данного эффекта не выявлено (табл. 1).

Отдельного рассмотрения заслуживает 3–я группа пациентов, в которой назначались постоянные инстилляции бетаксолола и 3–месячные курсы «танакана» с постепенной отменой. Выявлен кумулятивный эффект действия препаратов на электрогенез сетчатки и показатели статической периметрии. MD начинает меняться через 1,5 месяца. После 3 месяцев лечения динамика MD составляет $6,6 \pm 2,1$ ДБ. В данной группе пациентов нет «электроретинографического синдрома отмены», постепенно увеличиваются показатели максимальной ЭРГ, фликер 30 Гц ЭРГ, осцилляторных потенциалов, достигая максимума через 3 месяца применения.

Выявлена корреляция изменения MD и показателей электрогенеза, а именно осцилляторных потенциалов и «b»–волны максимальной ЭРГ (корреляционная связь средней степени). При этом улучшение показателей статической периметрии наступает в среднем на 1,1 месяца позже, чем показателей ЭРГ.

Отмечена различная реакция ЭРГ и показателей статической периметрии в зависимости от стадии ПОУГ. При I–II стадии показатели электрогенеза более восприимчивы к различной нейропротекторной терапии; не отреагировало на лечение во всех группах 12% глаз. При III–IV стадии не отреагировало 34% глаз.

В группе пациентов, которым назначался «фенотропил» выявлено увеличение амплитуды фликер 30 Гц ЭРГ и осцилляторного индекса. Данное влияние на электрогенез появляется в среднем через 15 дней. Эффект препарата коррелирует с возрастом пациента. Выраженный эффект наблюдается у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) – 86% глаз. В возрасте менее 50 лет препарат оказывает положительное действие на электрогенез и MD только у 25% глаз.

Таблица 1. Динамика осцилляторного индекса у пациентов с различными схемами назначения «Танакана» (мкВ)

Схема лечения	Исходные значения	10 дней	1 месяц	3 месяца	4 месяца	6 месяцев
«Танакан» 1 т. 3 р. в день, отмена в один день (n=23)	$8,3 \pm 2,2$	$7,6 \pm 1,3$	$8,5 \pm 1,6$	$11,7 \pm 2,1$	$6,9 \pm 3,2^*$	$8,5 \pm 2,1$
«Танакан» 1 т. 3 р. в день, отмена постепенная (n=23)	$8,9 \pm 1,2$	$7,9 \pm 2,4$	$9,0 \pm 1,4$	$12,1 \pm 3,1$	$11,8 \pm 2,7^*$	$10,9 \pm 1,3$

*– $p < 0,05$

Во всех группах достоверное увеличение показателей ЭРГ (амплитуда фликер 30 Гц ЭРГ, осцилляторный индекс) на глазах с остаточными функциями не сопровождается увеличением показателей статической периметрии. При III–IV стадиях ПОУГ амплитуда осцилляторных потенциалов «b»-волны максимальной ЭРГ улучшалась после трех месяцев нейропротекции у 66% глаз, амплитуда фликер 30 Гц ЭРГ у 76% глаз, показатели периметрии (MD) у 12% глаз.

Выводы

1. Препараты, используемые для лечения пациентов (танакан, бетаксолол), имеют различные «точки приложения» на сетчатке и различные сроки проявления эффекта. Бетаксолол обладает свойством влиять на характеристики ЭРГ, отвечающие за фоторецепторы макулярной области, колбочковый аппарат; «танакан» же в большей степени воздействует на внутренние слои сетчатки, увеличивая осцилляторный индекс. «Фенотропил» воздействует на колбочковый аппарат и внутренние слои.

2. При резкой отмене «танакана» возникает депрессия осцилляторных потенциалов («электроретинографический синдром отмены»), постепенное снижение дозы приема не влияет на показатели ЭРГ.

3. При совместном применении бетаксолола в каплях и танакана в таблетках в течение 3 месяцев обнаружен кумулятивный эффект, который сохраняется до 6 месяцев после отмены при условии постоянных инстилляций бетаксолола.

4. Из всех исследуемых препаратов наиболее быстрый эффект наблюдается у «фенотропила» (через 10 дней у 76% глаз, через 1 месяц у 84% глаз).

Обнаружен незначительный эффект «фенотропила» у молодых пациентов (до 50 лет) и выраженный у пожилых (старше 60 лет).

5. На ранних стадиях глаукомы (I–II) показатели статической периметрии (MD) коррелируют с осцилляторным индексом и амплитудой «b»-волны максимальной ЭРГ (корреляционная связь средней степени). При III–IV стадии улучшение ответа фоторецепторов и внутренних слоев сетчатки, зафиксированное на электроретинограмме не приводит к увеличению показателей светочувствительности сетчатки (MD).

6. Отмечено, что при всех стадиях ПОУГ есть возможность частичного восстановления активности нейронов, что выражается в увеличении ответа фоторецепторов и глубоких слоев. При этом не происходит увеличения светочувствительности сетчатки на статической периметрии.