

Антиоксиданты в лечении и профилактике сухой формы возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы

Т.Е. Егорова

Институт клинической и доклинической экспертизы лекарственных средств ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва

Antioxidants in treatment and prophylaxis of dry type of age-related macular degeneration. Literary review

Т.Е. Егорова

Institute of clinical and preclinical study of drugs FGU NC ESMP of Roszdravnadzor, Moscow

Review is devoted questions of pathogenesis and treatment of dry type of age-related macular degeneration.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением макулярной зоны, приводящее к снижению остроты зрения и выпадению центральных участков поля зрения. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [3].

Частота пораженности населения ВМД увеличивается с возрастом. Так, в возрастной группе от 65 до 74 лет она составляет 15%, от 75 до 84 лет – 25%, а среди лиц старше 85 лет – 30%. Поражение парного глаза происходит в течение 5 лет после первого [1].

Социально–медицинская значимость этой патологии обусловлена быстрой потерей центрального зрения и утратой общей трудоспособности [2]. У лиц работоспособного возраста первичная инвалидность вследствие ВМД наблюдается в 11% случаев, а среди пожилых лиц старше 60 лет – в 28% случаев [4].

Наиболее распространенной клинической формой ВМД является неэкссудативная, или «сухая» форма, встречающаяся в 90% случаев.

По классификации Wisconsin (1991, США) выделяют следующие клинические формы неэкссудативной ВМД: твердые друзы; мягкие друзы; дегенерация ретинального пигментного эпителия (РПЭ), которая включает в себя гиперпигментацию, гипопигментацию и мелкие очаги атрофии РПЭ; географическая атрофия, представляющая собой обширные зоны гипо- и депигментации с полным отсутствием РПЭ и хориокапилляров [13].

Хронический дегенеративный процесс при ВМД затрагивает пигментный эпителий сетчатки (ПЭС), мембрану Бруха и хориокапиллярный слой.

ПЭС принимает участие в метаболизме витамина А, синтезе меланина, транспорте веществ между фоторецепторами. Одной из важнейших функций ПЭС является участие в фагоцитозе, лизисе и удалении сбрасываемых дистальных сегментов фоторецепторов.

Существенная роль в патогенезе ВМД принадлежит повреждающему действию на сетчатку окислительных процессов.

Сетчатка постоянно подвергается сочетанному воздействию света и кислорода, что создает идеальные условия для синтеза свободных радикалов; также она содержит в большом количестве чувствительные к окислению полиненасыщенные жирные кислоты. Также особенностью сетчатки является высокая чувствительность к гипоксии [9]. Под действием кислорода в результате цепи биохимических реакций образуются свободные радикалы, играющие важную роль в развитии ВМД. Перекисное окисление липидов приводит к появлению больших молекулярных цепочек, которые не распознаются ферментами ПЭС, не подвергаются

распаду и накапливаются, постепенно приводя к образованию друз.

Друзы чаще образуются в макулярной области, чем в парамакулярной или перипапиллярной областях [11,14]. Они могут быть единичными и множественными, различаться по размеру, форме, степени выстояния и сопутствующим изменениям ПЭС. Границы друз могут быть четкими и нечеткими, в зависимости от степени разрушения пигментного эпителия.

В системе защиты сетчатки от фототоксичной коротковолновая часть спектра видимого света, инфракрасных и ультрафиолетовых лучей участвуют роговица, хрусталик, макулярный пигмент, меланин.

По данным гистологического исследования, макулярные пигменты расположены в слое волокон Генле или аксонов фоторецепторов. «Желтый» макулярный пигмент состоит из лютеина и зеаксантина и осуществляет как активную (нейтрализует действие свободных радикалов), так и пассивную защиту сетчатки (ограничивает голубой свет, вызывающий фотоокислительное повреждение, активируя на дорецепторном уровне фильтр для голубого света). Существуют данные, что лютеин и зеаксантин располагаются не только перед фоторецепторами в качестве пассивного оптического фильтра. Они обнаружены, хотя и в меньших концентрациях, в наружном сегменте фоторецепторов [18].

Для лечения и профилактики прогрессирования сухой формы ВМД и при высоком риске развития заболевания с целью нормализации обменных процессов в сетчатке рекомендуют проводить курсы антиоксидантной терапии. Среди соединений, способных защитить сетчатку от окислительного стресса и развития ВМД, особая роль отводится каротиноидам. Около 50 каротиноидов обнаружены в желто-оранжевых фруктах и темно-зеленых овощах. Их поступление в организм напрямую связано с питанием, так как в организме человека они не синтезируются. В плазме человека в значительных количествах содержится 6 каротиноидов: α - и β -каротин (из моркови), β -криптоксантин (из цитрусов), ликопин (из томатов), лютеин (из шпината) и зеаксантин (из кукурузы). В сетчатку транспортируются только лютеин и зеаксантин, где они формируют «желтый» макулярный пигмент или макулярный ксантофилл [18,20].

Положительное влияние антиоксидантов на плотность макулярного пигмента было зафиксировано в нескольких исследованиях.

Так, в исследовании LUNA была рассмотрена динамика состояния макулярного пигмента при ежедневном назначении комплекса, включавшего 12 мг лютеина, 1 мг зеаксантина, 120 мг витамина С, 17,6 мг витамина Е, 10 мг цинка и 40 мг селена в течение 6 мес. Были получены результаты, свидетельствующие о влиянии антиоксидантов на увеличение толщины макулярного пигмента [19].

По данным исследования POLA, также наблюдался защитный эффект лютеина и зеаксантина в отношении сетчатки у пациентов с ВМД [7].

В исследовании, проведенном в 2004 г. Johncon E.J. и соавт., было отмечено положительное влияние на состояние макулярного пигмента при приеме лютеина в дозах 12 мг ежедневно в течение 4 мес. [12].

Было проведено исследование для изучения эффективности длительного приема Окувайта лютеина, в состав которого входят лютеин, зеаксантин, витамины, цинк и селен у 108 пациентов с ВМД в возрасте 51–87 лет. Наблюдение проводилось в течение 6 мес. Прием ежедневной дозы лютеина 12 мг и зеаксантина 1 мг способствовал увеличению плотности макулярного пигмента на 0,5. Эффект сохранялся в течение 9 мес. после прекращения приема препарата и поддерживался обычной сбалансированной диетой [21].

Согласно данным исследования AREDS, прием высоких доз специфической антиоксидантной добавки, содержащей аскорбиновую кислоту (500 мг), витамин Е (400 МЕ), β -каротин (15 мг) в сочетании с высокой дозой цинка (80 мг в виде цинка оксида) и 2 мг меди в виде оксида меди, сопровождался 25%-ным снижением частоты развития поздней стадии ВМД этого заболевания, а риск потери остроты зрения на 3 и более строчек снизился на 19% [5,6].

В исследовании CAREDS (Carotenoids in Age-Related Eye Disease) участвовало 1787 женщин в возрасте от 50 до 79 лет. Анализ данных показал, что диета, богатая лютеином и зеаксантином, может предотвращать развитие умеренно выраженной ВМД у женщин моложе 75 лет [15].

Также отмечалось, что немаловажная роль в защите сетчатки от токсического поражения отведена ионам цинка [16,18,20]. По данным исследований, цинк препятствует накоплению кадмия в пигментном эпителии сетчатки и предотвращает его токсическое действие. Была проведена сравнительная оценка влияния цинка и магния, однако

Таблица. 1. Состав лютеинсодержащих препаратов

	Окувайт Лютеин	Лютеин комплекс	Фокус	Витрум Вижн
Лютеин, мг	3,0	2,0	2,0	2,5
Зеаксантин, мг	0,25	–	–	0,5
Ликопин, мг	–	–	1	–
β -каротин, мг	–	1,3	3	1,5
Цинк, мг	2,5	5	15	5
Селен, мкг	10	15	–	–
Медь, мг	–	0,5	–	1
Таурин, мг	–	50	–	–
Витамин В ₂	–	1,7	–	–
Витамин А	–	0,5	–	–
Витамин Е, мг	4,4	15	10	36
Витамин С, мг	30	–	70	225
Экстракт черники, мг	–	130	50	–

протективный эффект цинка был более очевидным [16].

Существуют данные, свидетельствующие о необходимости дополнительного приема ликопина, который также предупреждает последствия окислительного стресса [8,17]

Также в лечении сухой формы ВМД используют препараты, содержащие экстракт черники. В плодах черники в высокой концентрации содержатся антоцианоиды, обладающие противовоспалительным и антиоксидантным действием, улучшающие реологические свойства крови и снижающие сосудистый тонус. Антоцианоиды регулируют биосинтез коллагена, способствуют восстановлению окисленного родопсина и улучшению трофики сетчатки за счет коррекции микроциркуляции, транскapиллярного обмена и восстановления тканевых механизмов защиты.

В настоящее время в РФ зарегистрированы витаминно-минеральные комплексы, содержащие каротиноиды и микроэлементы, предназначенные для профилактической и заместительной терапии при сухой форме ВМД.

Согласно рекомендациям Российского экспертного совета по ВМД 2009 г., содержание в препарате лютеина должно быть минимум 2 мг, так как суточная доза для профилактики ВМД в группе риска составляет не менее 6,0 мг. Эффективность усвоения и действия повышают ликопин и β -каротин. Важно получение достаточного количества микроэлементов, в первую очередь таких, как цинк – более 10 мг в день.

Наиболее соответствуют этим требованиям лютеинсодержащие препараты Окувайт Лютеин компании «Chauvin Ankerpharm», Германия, Фокус компании «АКВИОН», Россия, Лютеин-Комплекс компании «Экомир», Россия, Витрум Вижн «Unipharm Inc.», США.

Состав лютеинсодержащих препаратов приведен в таблице 1.

Заместительная терапия для профилактики и лечения сухой формы ВМД должна применяться у лиц старше 50 лет, а при наличии факторов риска (курение, избыточный вес, отягощенный анамнез, экстракция катаракты) и ранее. Однако следует помнить, что препараты, содержащие β -каротин, нельзя назначать курящим пациентам, так как он способствует увеличению риска развития рака легких. Назначение длительной терапии требует индивидуального подхода и оценки всех возможных факторов риска для пациента.

Литература

1. Журавлева Л.В., Бойко Э.В., Чурилова И.В. и др. // VI Всероссийская школа офтальмол.: Сб. науч. тр. – М., 2007. – С. 275–283.
2. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. – 3-е изд., стер. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 152 с.
3. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России. – Материалы VII съезда офтальмологов России. – М., 2000. – С.209–214.
4. Нащенкова О.В. Медикаментозное лечение возрастных макулярных дегенераций // III Всероссийская школа офтальмол.: Сб. науч. тр. – М., 2004. – С. 281–289.
5. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related

- cataract and vision loss: AREDS report No. 9. // Arch Ophthalmol. 2001;119:1439–1452.
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. // Arch Ophthalmol. 2001;119:1417–1436.
7. Delcourt C, Carriere I, Delage M, et al, POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. // Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47:2329–2335.
8. Devaraj S; Mathur S; Basu A; Aung HH; Vasu VT; Meyers S; Jialal I A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress. J Am Coll Nutr. 2008; 27(2):267–73
9. Floyd R.A., Carney J.M. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress // Ann. Neurol. – 1992. – Vol.32 Suppl. – P. 22–27.
10. Gass J.D. Choroidal neovascular membranes their visualization and treatment // Trans.Am.Acad. Ophthal. Otolaryng. – 1973. Vol. 77 – P. 310–320.
18. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.S. age-related macular degeneration. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. – 238 p.
11. Hanutsaha P., Guyer D. R., Yannuzzi L.A., et al. Indocyanine-green videoangiography of drusen as a possible predictive of exudative maculopathy // Ophthalmology. – 1998. Vol. 105. – Vol. 1632–1636.
12. Johnson EJ; Chung HY; Caldarella SM; Snodderly DM; Jean Mayer J. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. Am J Clin Nutr. 2008; 87(5):1521–9
13. Klein R., Davis M.D., Magli V.L., et al. Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System. Madison: Department of Ophthalmology University of Wisconsin School of Medicine, 1991 // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98. – P. 1128–1134.
14. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Wang J.J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study // Ophthalmology. –
15. Moeller SM; Parekh N; Tinker L; Ritenbaugh C; Blodi B; Wallace RB; Mares JA; Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. Arch Ophthalmol. 2006; 124(8):1151–62
16. Satarug S; Kikuchi M; Wisedpanichkij R; Li B; Takeda K; Na-Bangchang K; Moore MR; Hirayama K; Shibahara S Prevention of cadmium accumulation in retinal pigment epithelium with manganese and zinc. Exp Eye Res. 2008; 87(6):587–93
17. Stahl W; Sies H. Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. Biochim Biophys Acta. 2005; 1740(2):101–7
18. Tan JS; Wang JJ; Flood V; Rochtchina E; Smith W; Mitchell P Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2008; 115(2):334–41
19. Trieschmann M; Beatty S; Nolan JM; Hense HW; Heimes B; Austermann U; Fobker M; Pauleikhoff D. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. Exp Eye Res. 2007; 84(4):718–28
20. Wills NK; Ramaniyam VM; Kalariya N; Lewis JR; van Kuijk FJ Copper and zinc distribution in the human retina: relationship to cadmium accumulation, age, and gender. Exp Eye Res. 2008; 87(2):80–8
21. Zeimer M; Hense HW; Heimes B; Austermann U; Fobker M; Pauleikhoff D [The macular pigment: short- and intermediate-term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co-antioxidants. The LUNA Study] Ophthalmology. 2009; 106(1):29–36