

## НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЛАУКОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Национальный Центр офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** глаукома, нейропротекция

Глаукома является одной из тяжелых патологий органа зрения. Среди причин слепоты и слабовидения данное заболевание находится на втором месте.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной формой у белого и африканского населения, в то время как закрытоугольная глаукома более распространена в азиатских странах [1, 2]. Согласно мета-анализу 2004г., основанному на исследованиях населения, только на Североамериканском континенте ПОУГ поражает более двух миллионов человек, и ожидается, это число увеличится до более чем трех миллионов к 2020 г. из-за старения населения [3]. Считается, что ПОУГ имеет наследственный характер, хотя ряд внешних факторов также могут вносить свой вклад в развитие болезни [4]. Офтальмогипертензия, или повышение внутриглазного давления (ВГД), признана одним из главных факторов риска развития глаукомы, но само по себе оно недостаточно для развития нейропатии. Остальные факторы риска включают пожилой возраст, семейный анамнез, центральную толщину роговицы менее 555 мкм, миопию высокой степени и мигренозные головные боли [5-7].

Глаукому можно обозначить как мультифакторное хроническое заболевание, которое сопровождается тремя основными проявлениями: периодическим или постоянным повышением внутриглазного давления, атрофией зрительного нерва с экскавацией и характерными изменениями поля зрения [8, 9].

На ранних стадиях ПОУГ обычно протекает бессимптомно. В некоторых случаях болезнь может протекать незаметно вплоть до развития необратимых изменений в зрительном нерве, приводящих к выпадением периферического поля зрения. Без лечения происходит дальнейшее прогрессирование оптиконеуропатии, приводящее к необратимой слепоте. Большая часть антиглаукомной терапии по-прежнему направлена на снижение ВГД и замедление прогрессирования заболевания, хотя известно, что у многих пациентов снижение ВГД само по себе не предотвращает развития оптиконеуропатии и выпадения полей зрения. Более того, подтверждено, что гибель ганглиозных клеток сетчатки продолжается, несмотря на снижение ВГД [10, 11]. Таким образом, терапия, направленная только на снижение ВГД, может оказаться недостаточной у некоторых пациентов с глаукомой.

Лечение глаукомы, направленное на предотвращение гибели нейрональных клеток, называется нейропротекцией [12]. Многообразие современных гипотензивных препаратов позволяет надежно контролировать уровень внутриглазного давления, однако вопрос об эффективной нейропротекции до сих пор остается открытым.

Нейропротекторная терапия направлена на коррекцию метаболических нарушений, возникающих при глаукоме в головке зрительного нерва, улучшение местной микроциркуляции и трофики тканей, нормализацию реологических свойств крови. Нейропротекторные препараты подразделяют на две группы – прямого и непрямого действия [13-15].

Нейропротекторы прямого действия непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва за счет блокирования прямого повреждения клеток продуктами перекисного окисления липидов. Поскольку нейропротекторы прямого действия влияют на основные звенья заболевания, данные препараты необходимо использовать у всех пациентов с глаукомой [9, 13-16].

Прямые нейропротекторы подразделяются на первичные и вторичные. Прямым эффектом обладают так называемые первичные нейропротекторы, действие которых направлено на прерывание самых ранних процессов ишемического каскада: препараты, блокирующие NMDA-рецепторы (ремацемид, препараты магнезии, лубелузол, глицин, элипродил, мемантин), и антагонисты потенциалзависимых кальциевых каналов (нимодипин, дародипин, цереброкаст). Вторичные нейропротекторы также обладают прямым действием, однако оно направлено на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов. К препаратам

этой группы относятся антиоксиданты (эбселен, токоферол, метилэтилпиринол, глутатион, супероксид-дисмутаза, каталаза, танакан, имидазол), нейропептиды (семакс, церебролизин), регуляторы рецепторных структур (ганглиозиды), пептидные биорегуляторы (ретиналамин, кортексин) и статины. Наконец, к особой терапевтической стратегии можно отнести назначение препаратов, улучшающих регенераторно-репаративные процессы в нервной ткани (пирацетам, пикамилон, цитиколин), и некоторых других средств [8, 9, 15, 17-19].

Прямые нейропротекторы блокируют основные факторы повреждения клеток, обусловленные ишемией, такие как продукты перекисного окисления липидов, свободные радикалы, ионы  $Ca^{2+}$ , ацидоз. Непрямые же нейропротекторы влияют на различные механизмы и состояния, увеличивающие риск повреждения клеток (снижение перфузионного давления, атеросклероз, изменение реологических свойств крови, ангиоспазм) [9, 15, 18].

Необходимо отметить, что прямая нейропротекция до сих пор недостаточно активно применяется при глаукоме. Вызвано это рядом обстоятельств, в том числе и малой осведомленностью офтальмологов о спектре современных неврологических препаратов и механизмах их действия. Относительно недавно стал использоваться препарат «Семакс», который применяется в качестве нейропротектора в лечении глаукомной оптической нейропатии – он повышает пластичность и выживаемость нейронов в условиях гипоксии [9, 15, 17].

Для коррекции метаболизма используют антиоксиданты (эмоксипин, мексидол, аскорбиновую кислоту, витамин Е, рутин, кварцетин, лютеин-комплекс). Данные препараты обладают антиагрегационными и ангиопротективными свойствами. Помимо антигипоксического влияния они также снижают проницаемость сосудистой стенки, вязкость и свертываемость крови, усиливают фибринолиз, улучшают микроциркуляцию, защищают сетчатку от повреждающего действия света и способствуют рассасыванию внутриглазных кровоизлияний [20].

При нейропротекторном лечении могут быть уместны такие корректоры, как «Таурин», «Адрозин», «Миртиллен форте», «Инозин», «Аевит» [19, 22]. Относительно недавно рядом исследователей было показано нейропротекторное действие гистохрома – производного хининов, обладающего антигеморагическим, антигипоксическим и антиоксидантными свойствами [9, 21, 23]. Гистохром относится к нейропротекторам прямого действия. Он может перехватывать свободные радикалы, а также улучшать энергетический обмен в тканях и реологические свойства крови в зоне ишемии. В ряде работ было продемонстрировано, что комплексное лечение первичной открытоугольной глаукомы с применением гистохрома в ходе синусотрабекулэктомии в раннем послеоперационном периоде совместно с магнитотерапией позволяет улучшить зрительные функции и стабилизировать патологический процесс [8, 9, 14, 22-24].

Также положительно зарекомендовал себя витамин Е ( $\alpha$ -токоферола ацетат), который защищает сетчатку от светового повреждения, а нейроны – от патологического действия реперфузии. Особенно он эффективен в сочетании с витаминами группы В и витамином С. Витамин Е также обладает способностью снижать внутриглазное давление [14, 18, 21]. Нейропротекторы в лечении глаукомы применяются совместно со средствами, улучшающими глазную гемодинамику. К последним относятся вазодилататоры – препараты, усиливающие кровоток в ишемизированных тканях: дроваверин, папаверин, аминофиллин, никошпан, пентоксифиллин, дипиридамола и декстран. Среди препаратов, влияющих на глазную микроциркуляцию, особый интерес представляет экстракт Гинкго билоба, который повышает периферическую и ретробульбарную циркуляцию, улучшает состояние поля зрения при нормотензивной глаукоме, служит «ловушкой» для свободных радикалов, включая оксид азота, а также ингибирует его продукцию [8, 15, 16]. Доказано нейропротекторное действие многих гипотензивных препаратов:  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов карбоангидразы, простагландинов,  $\alpha_2$ -стимуляторов. Детально изучен селективный  $\beta$ -блокатор «Бетаксолол», отмечена его способность улучшать кровоток в головке зрительного нерва, блокируя кальциевые каналы [9, 25–27]. Блокаторы кальциевых каналов можно рассматривать как потенциальные нейропротекторы, вазоактивные вещества и средства, способные снижать офтальмотонус. Отрицательной стороной препаратов этой группы можно назвать побочные эффекты, связанные, прежде всего, со снижением артериального давления (особенно диастолического). Вследствие этого ухудшается перфузия зрительного нерва, происходит усиление кровотечений, возникает риск коронарной недостаточности. Ингибитор карбоангидразы «Косопт» успешно применяет-

ся с нейропротекторной целью, он повышает напряжение углекислоты в сосудах глаза, способствует вазодилатации [9, 15, 16]. Результаты недавних исследований показали высокую нейропротекторную эффективность простагландинов, что объясняется их выраженным гипотензивным, антиагрегантным и вазодилатирующим действием. В последние годы в литературе появились публикации о положительном действии «Верапамила» на патологические звенья глутамат-кальциевого каскада [9, 13, 16]. Поскольку нейропротекторное лечение глаукомной оптической нейропатии должно быть непрерывным, преимущество здесь имеют препараты, не обладающие противопоказаниями и способные действовать превентивно (т.н. вторичные нейропротекторы). Из этой группы средств наиболее перспективны антиоксиданты и нейропептиды. Последние характеризуются комплексным действием (нейротрофическим, иммуномодуляторным и антиоксидантным).

В конце XVII века физиологом Броун-Секаром впервые была предпринята попытка использовать эндогенные физиологически активные вещества для лечения различных заболеваний. Он использовал экстракты из семенных желез различных животных в качестве омолаживающего средства. В дальнейшем для лечения различных заболеваний начали применять вещества полипептидной природы, полученные из различных органов и тканей (головного и костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, легких, печени, вилочковой железы, сетчатки и др.). Эти вещества получили название пептидных биорегуляторов или цитомединов и являются щелочными полипептидами, имеющими молекулярную массу от 1 тыс. до 10 тыс. Да. Их получают из различных тканей с помощью метода кислотной экстракции с последующей очисткой от балластных веществ. Данный метод получения исключает возможность переноса вирусов и протоонкогенов, что обеспечивает безопасность применения данных веществ в клинической практике. Независимо от того, из каких органов и тканей они были получены, цитомедины влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, состояние системы гомеостаза, перекисное окисление липидов и другие защитные и физиологические реакции организма. Это действие выражено в разной степени и зависит от применяемой дозы. Цитомедины, получаемые из тканей головного мозга и сетчатки, обладают функцией нейропептидов и участвуют в регуляции деятельности нервной ткани. Изучение возможности применения нейропептидов в офтальмологии началось в 1987 г. В настоящее время используются такие нейропептиды, как Ретиналамин и Кортексин производства ООО «Герофарм», Россия.

Кортексин – комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Согласно инструкции по медицинскому применению он относится к фармакологической группе «нотропное средство», обладает антиоксидантным, ноотропным, нейропротекторным, тканеспецифическим действием и рекомендуется для применения в неврологии.

Препарат Ретиналамин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, с молекулярной массой не более 10 000 Да. Согласно инструкции по медицинскому применению от 17.02.16, препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза. Механизм действия Ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов. Препарат показан при ряде патологий сетчатки, а также при компенсированной ПОУГ, с парабульбарным или внутримышечным введением по 5 мг 1 раз в сутки, курс лечения составляет 10 дней. Препарат растворяют в 1-2 мл воды для инъекций, 0,9% раствора натрия хлорида или 0,5% раствора прокаина (новокаина).

Сегодня большинство офтальмологов придерживается точки зрения, что при лечении глаукомы более предпочтительна «адресная» доставка лекарственных препаратов [8, 9, 14, 16, 28, 29]. Необходимо отметить, что особенности анатомии глазного яблока и зрительного нерва не позволяют путем введения препаратов традиционными методами быстро создать оптимальную концентрацию лекарства в пораженных тканях [8, 14]. Большое распространение в последние годы получили способы введения лекарственных препаратов с использованием физиотерапевтических процедур (электрофореза, фонофореза), усиливающих проникновение этих веществ в ткани глаза [8, 9, 15, 17]. На основе клинико-экспериментальных ис-

следований разработана методика сквозной трофической склерэктомии, которая заключается в доставке лекарственных препаратов непосредственно к сосудистой оболочке, что приводит к их быстрому поступлению во внутренние структуры глаза [9].

В литературе широко обсуждается вопрос о диете и применении пищевых добавок в лечении глаукомы. Антиоксиданты, столь важные для нейтрализации свободных радикалов, в большом количестве содержатся в продуктах питания. В этой связи чрезвычайно полезны черный и особенно зеленый чай, кофе, черный шоколад и красное вино. Указанные продукты богаты полифенолами – важными «ловушками» свободных радикалов [30-32].

#### **Заключение**

Нейропротекторное лечение при глаукоме должно носить непрерывный характер. Частота проведения курсов определяется стадией заболевания и скоростью прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, а также наличием факторов риска этого прогрессирования. На сегодня не существует четких рекомендаций к нейротропной терапии при различных формах глаукомы.

В настоящее время в медикаментозном лечении глаукомы необходимо комбинировать местную гипотензивную (снижать внутриглазное давление до целевых значений) и нейропротекторную терапию. Четкие показания и схема проведения этой терапии на сегодня еще не разработаны. Это обусловлено отсутствием правильно организованных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований нейропротекторов при глаукоме. В то же время современное понимание тонких механизмов развития глаукомной оптической нейропатии и богатый опыт применения нейропротекторов при неврологических заболеваниях со сходным патогенезом открывают широкие перспективы в научном поиске новых путей нейропротекторного лечения в офтальмологии. Успехи, уже достигнутые в этом направлении, позволяют надеяться, что нейропротекция займет достойное место в лечении первичной глаукомы.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Bonomi L. Epidemiology of angle-closure glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scand. Suppl.*, 2002, v.236, p.11-13.
2. Tielsch J.M., Sommer A., Katz J. et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma // *The Baltimore Eye Survey. Jama* 1991, v.266(3), p.369-374.
3. Friedman D.S., Wolfs R.C., O'Colmain B.J. et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States // *Arch. Ophthalmol.* 2004, v.122(4), p.532-538.
4. Hunter D.J. Gene-environment interactions in human diseases // *Nature reviews Genetics*, 2005, v.6(4), p.287-298.
5. Armaly M.F., Krueger D.E., Maunder L. et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. // *Arch. Ophthalmol.*, 1980, v.98(12), p.2163-2171.
6. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial // *Arch. Ophthalmol.*, 2002, v.120(10), p.1268-1279.
7. Anderson D.R., Drance S.M., Schulzer M. et al. Collaborative NormalTension Glaucoma Study G. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma // *Am. J. Ophthalmol.*, 2003, v.136(5), p.820-829.
8. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАРМедиа, 2011. 279 с.
9. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпрессинформ, 2006, с.95–121.
10. Cockburn D.M. Does reduction of intraocular pressure (IOP) prevent visual field loss in glaucoma? // *Am. J. Optom. Physiol. Optics.*, 1983, v.60(8), p.705-711.
11. Brubaker R.F. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture // *Am. J. Ophthalmol.*, 1996, v.121(5), p.473- 483.

12. Levin L.A. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy // *Surv. Ophthalmol.*, 1999, v.43(1), p.98-101.
13. Сухарева Л.А., Душин Н.В., Назарова В.С. Влияние комплекса нейропептидов на стабилизацию зрительных функций при глаукоматозной оптической нейропатии с компенсированным внутриглазным давлением // *Национальный журнал глаукома*. 2008, №1, с.33–36.
14. Бездетко П.А. Нейропротекторное лечение глаукомы // *Офтальмология – наука – практика*, 2014, №17, с.26–27.
15. Усова Л.А., Харченко Л.Н., Ченцова О.Б. Медикаментозное лечение первичной глаукомы: учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2014, 20 с.
16. Михальский Э.А., Лысяк И.В. Методы лечения глаукомной оптической нейропатии // *Дальневосточный медицинский журнал*, 2009, №2, с.126–129.
17. Полуниин Г.С., Нуриева С.М., Баяндин Д.Л. и др. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва // *Вестн. офтальмол.*, 2000, №1, с.15–18.
18. Филина А.А. Антиоксидантная терапия глаукомы в свете современных данных / *Мат. Всерос. науч.-практ. конф.: Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы* М., 1999, с.325–328.
19. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. СПб.: Фолиант, 2000, 48 с.
20. Даутова З.А., Митрофанова Н.В. Применение препарата «Эмоксипин» в комплексном лечении глаукомы // *Практическая медицина*, 2016, № 2, с.150-156.
21. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. и др. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*, 2016, №3, с.4–10.
22. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Догадова Л.П. Препарат «Гистохром» для офтальмологии // *Вестн. Дальневосточного отделения Росс. акад. наук*, 2004, №3, с.111–119.
23. Тедеева Н.С., Мельников В.Я., Догадова Л.П. Применение гистохрома в офтальмологии // *Тихоокеанский медицинский журнал*, 2014, №4, с.17–21.
24. Егорова Т.Е. Возможности применения «Танакана» в офтальмологии. Обзор литературы // *Клинич. офтальмол.*, 2009, №4, с.148–150.
25. Gross R., Hensley S., Gao F. Retinal ganglion cell dysfunction induced by hypoxia and glutamate: potential neuroprotective effects of beta-blockers // *Surv. Ophthalmol.*, 1999, v.43(1), p.162–170.
26. Hollo G., Whitson J., Faulkner R. Betaxolol distribution to the retina, optic nerve head and choroids of the human eye following chronic topical administration of Betoptic // *Ophthalmic. Res.*, 2001, v.33, p.153.
27. Liu C.J., Ko Y.C., Cheng C.Y. Effect of latanoprost 0,005% and brimonidine tartrate 0,2 % on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.*, 2002, v.86(11), p.1236–1239.
28. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В. и др. Опыт применения «Ретиналамина» в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации // *Офтальмол. ведомости*, 2013, №2, с.45–48.
29. Рожко Ю.И., Кривун А.О. Нейропротекторное действие кортексина и ретиналамина в лечении пациентов с открытоугольной глаукомой // *Кубанский научный мед. вестн.*, 2011, №1, с.131–135.
30. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. [и др.]. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине // *Ж. фундаментальной мед. и биол.*, 2016, №3, с.4-10.
31. Hollo G., Whitson J., Faulkner R. Betaxolol distribution to the retina, optic nerve head and choroids of the human eye following chronic topical administration of Betoptic // *Ophthalmic. Res.* 2001, v.33, p.153.
32. Liu C.J., Ko Y.C., Cheng C.Y. Effect of latanoprost 0,005 % and brimonidine tartrate 0,2 % on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.*, 2002, v.86(11), p.1236-1239.

## QLAUKOMA ZAMANI NEYROPROTEKTOR TERAPİYA (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan*

**Açaq sözlər:** *qlaukoma, neyroproteksiya*

### XÜLASƏ

Məqalə oftalmologiyanın mühüm problemlərindən biri olan birincili qlaukoma ilə olan pasiyentlərin müalicəsinə həsr olunmuşdur.

Hal-hazırda 10-15%-ə yaxın qlaukomalı xəstə, hətta adekvat müalicə şərtlətlərində korluğa düşər olur.

Gözdaxili təzyiqin normallaşdırılması qlaukoma prosesinin sabitləşməsi üçün əvəzolunmazdır, lakin zəmanət vermir. Qanqlionar sinir hüceyrələri aksonlarının işemiyası təsirinə məruz qalmış, lakin hələ məhv olmamış hüceyrələrin qorunmasına yönəlmiş neyroprotektor terapiyasına böyük əhəmiyyət verilir. Qlaukoma zamanı neyroprotektor təsirə malik bir qrup preparatlar və müalicə metodları nəzərdən keçirilmişdir.

Kadimova F.E., Akhmedova A.D., Ibragimova S.N., Pirmetov M.N.

## NEUROPROTECTION IN GLAUCOMA (LITERATURE REVIEW)

*National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan*

**Key words:** *glaucoma, neuroprotection*

### SUMMARY

The article is devoted to one of the most important problems in ophthalmology - the treatment of patients with primary glaucoma.

Currently, about 10-15% of patients with glaucoma, even with adequate treatment, are doomed to blindness. Normalization of IOP is an indispensable, but not a guarantee condition for the stabilization of the glaucomatous process. Great importance is attached to neuroprotective therapy aimed at preserving the not yet dead, but already suffering the detrimental effect of ischemia of the axons of the ganglion nerve cells. The group of drugs and methods of treatment with a neuroprojection effect in glaucoma are considered.

### Для корреспонденции:

*Кадымова Фирангиз Эмир кызы, доктор философии по медицине, ведущий научный сотрудник отдела Глаукома Национального Центра Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой*

*Адрес: AZ1000, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15.*

*Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37*

*Email: oftal.jurnal@mail.ru*