УДК 617.7–007.681–085.216.84
DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.5–8

Нейропротекторное лечение глаукомы

М.С. Пнюхтина, Д.А. Хван, Н.В. Филина

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Одна из важнейших проблем в офтальмологии – лечение пациентов с первичной глаукомой. В настоящее время около 10–15 % больных глаукомой, даже при условии адекватного лечения, обречены на слепоту. Нормализация внутриглазного давления является непременным, но не гарантирующим стабилизацию глаукомного процесса условием. Важное значение придается нейропротекторной терапии, направленной на сохранение еще не погибших, но уже испытывающих губительное влияние ишемии аксонов ганглионарных нервных клеток. Рассмотрены группы препаратов и методов лечения, обладающих нейропротекторным действием при глаукоме, и проблемы, возникающие у практикующего врача при назначении нейропротекторов.

Ключевые слова: *глаукомная оптическая нейропатия, нейропротекторы*

Глаукома – одно из наиболее частых заболеваний, приводящих к слепоте вследствие неуклонного прогрессирования и рефрактерности к терапии. На протяжении ряда последних десятилетий проведены многочисленные исследования по выявлению причин глаукомы и разработке методов борьбы с ней. Особое значение здесь придавалось нейропротекторной терапии [6]. Вместе с тем, несмотря на определенные успехи, около 10–15 % больных глаукомой даже в условиях адекватного лечения обречены на слепоту.

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 [6, 8, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн, причем в ближайшие десять лет оно увеличится еще на 10 млн. Основными патогенетическими звеньями этого заболевания считаются повышение офтальмотонуса и специфическая оптическая нейропатия, поэтому в основе медикаментозного лечения глаукомы лежит нормализация внутриглазного давления и защита нейронов сетчатки и зрительного нерва от повреждающих факторов [6, 14]. Многообразие современных гипотензивных препаратов позволяет надежно контролировать уровень внутриглазного давления, однако вопрос об эффективной нейропротекции до сих пор остается открытым.

Нейропротекция подразумевает защиту сетчатки и волокон зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов, в первую очередь ишемии. 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 [4, 14, 16].

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 патогенеза заболевания, данные препараты необходимо использовать у всех пациентов с глаукомой [4, 8, 10, 14, 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, метилэтилпиридинол, глутатион, супероксиддисмутаза, 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 [6, 9, 12, 16–18].

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,

Пнюхтина Мария Сергеевна – ординатор кафедры офтальмологии и оториноларингологии ТГМУ; e-mail: mariyadoc_3101@mail.ru

атеросклероз, изменение реологических свойств крови, ангиоспазм) [8, 16, 17].

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, 12, 16].

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.

При нейропротекторном лечении могут быть уместны такие корректоры метаболизма, как «Таурин», «Адрузен цинко», «Миртилене форте», «Инозин», «Аевит» [17, 19]. Относительно недавно рядом исследователей было показано нейропротекторное действие гистохрома — производного хининов, обладающего антигеморагическим, антигипоксическим и антиоксидантными свойствами [8, 11, 15]. 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 и раннем послеоперационном периоде совместно с магнитотерапией позволяет улучшить зрительные функции и стабилизировать патологический процесс [4, 6–9, 11, 15].

Также положительно зарекомендовал себя витамин Е (α-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 [4, 17, 19].

Нейропротекторы в лечении глаукомы применяются совместно со средствами, улучшающими глазную гемодинамику. К последним относятся вазодилататоры – препараты, усиливающие кровоток в ишемизированных тканях: дротаверин, папаверин, аминофиллин, никошпан, пентоксифиллин, дипиридамол и декстран. Среди препаратов, влияющих на глазную микроциркуляцию, особый интерес представляет экстракт Гингко 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 [7, 10, 16].

Доказано нейропротекторное действие многих гипотензивных препаратов: β-блокаторов, ингибиторов карбоангидразы, простагландинов, α_2-стимуляторов. Детально изучен селективный β-блокатор «Бетаксолол», отмечена его способность улучшать кровоток в головке зрительного нерва, блокируя кальциевые каналы [8, 20–22]. 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 применяется с нейропротекторной целью, он повышает напряжение углекислоты в сосудах глаза, способствует вазодилатации [8, 10, 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 [8–10, 14].

Поскольку нейропротекторное лечение глаукомной оптической нейропатии должно быть непрерывным, преимущество здесь имеют препараты, необладающие 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).

Широкое распространение в лечении глаукомной оптической нейропатии получили цитомедины – «Ретиналамин» и «Кортексин». «Ретиналамин» – комплекс пептидов, выделенный из сетчатки телят. Он регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции ее клеточных элементов, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, усиливает активность ретинальных макрофагов, стимулирует репаративные процессы. «Кортексин» обладает тропным действием в отношении коры головного мозга и регулирует процессы метаболизма как в ней, так и в зрительном нерве и нейронах сетчатки [1–3, 14, 16].

Сегодня большинство офтальмологов придерживается точки зрения, что при лечении глаукомы более предпочтительна «адресная» доставка лекарственных препаратов [2, 4, 6, 9, 10, 13]. 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 [4, 6]. Большое распространение в последние годы получили способы введения лекарственных препаратов с использованием физиотерапевтических процедур (электрофореза, фонофореза), усиливающих проникновение этих веществ в ткани глаза [6, 8, 12, 16]. На основе клинико-экспериментальных исследований 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. Использование пищевых добавок в лечении глаукомной оптической нейропатии теоретически может рассматриваться в двух основных направлениях. Во-первых, это влияние на процессы апоптоза фибробластов и ремоделирование соединительной ткани. В этом отношении показаны пищевые добавки, содержащие антиоксидант глутатион. Во-вторых, это влияние на метаболизм эластина, что особенно актуально для поддержания свойств слезы в зоне решетчатой пластинки. Здесь следует упомянуть такой важный антиоксидант, как убихинон, или коэнзим Q10. Это вещество действует на уровне ферментного комплекса митохондрий, защищая дезоксирибонуклеиновую кислоту от повреждений, вызванных окислительным стрессом [4, 6, 8, 17].

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. Исключение составляет глаукома с нормальным давлением, в основе патогенеза которой лежит сосудистая дисрегуляция. При данной форме глаукомы в нейропротекторной терапии большое внимание должно быть уделено назначению блокаторов кальциевых каналов и средств, регулирующих функцию сосудистого эндотелия (нифедипин). В целом нейропротекторное лечение должно включать в себя один из первичных нейропротекторов (глицин, препараты магния [и др.].) и комбинацию препаратов, относящихся к вторичным нейропротекторам различных механизмов действия. В лечении эндотелиальной дистрофии весьма полезно назначение «Актовегина» (после консультации невролога) [4, 6, 8, 10, 16].

Проблема как нейропротекторной терапии глаукомы в целом, так и первичной нейропротекции заключается в том, что предполагаемый препарат должен воздействовать на пораженные ганглиозные клетки сетчатки, и это воздействие должно быть своевременным. Иными словами, встает вопрос о доступе лекарства к сетчатке и о времени назначения этого лекарства [5, 8, 11, 15, 16]. Другой проблемой можно назвать наличие побочных действий у препаратов, относящихся к группе первичных нейропротекторов. Еще сложнее решить вопрос о показаниях к назначению данных препаратов при глаукоме – заболевании с хроническим течением, требующем постоянного лечения. Несмотря на это, именно прямая нейропротекция представляется наиболее перспективным направлением в терапии глаукомы [4, 10, 16]. Следует отметить, что далеко не все из перечисленных выше лекарственных препаратов могут быть использованы при глаукоме, так как не имеют в инструкции записи – «применение в офтальмологии».

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 [4, 6, 8, 10, 16].

Литература / References

1. Алексеев В.Н., Козлова Н.В. Применение ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой // Национальный журнал глаукома. 2013. № 1. С. 49–52.
Alekseev V.N., Kozlova N.V. Retinalamin application in patients with primary open-angle glaucoma // National Journal glaucoma. 2013. No. 1. P. 49–52.
2. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В. [и др.]. Опыт применения «Ретиналамина» в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. 2013. № 2. С.45–48.

Astakhov Yu.S., Butin Ye.V., Morozova N.V. [et al.]. An experience of Retinalamin use in glaucomatous optic neuropathy and age-related macular degeneration // Ophthalmology Journal. 2013. No. 2. P. 45–48

3. Астахов Ю.С., Кирьянова В.В., Максимов А.В. [и др.]. Оценка нейропротекторного действия препарата «Ретиналамин» при лечении первичной открытоугольной глаукомы 1–2-й стадии методом эндоназального электрофореза // Офтальмологические ведомости. 2010. № 4. С. 61–65.
Astakhov Yu.S., Kiryanova V.V., Maksimov A.V. [et al.]. Retinalamin neuroprotective action assessment in treatment of primary open-angle glaucoma stages 1–2 by endonasal electrophoresis // Ophthalmology Journal. 2010. No. 4. P. 61–65.
4. Бездетко П.А. Нейропротекторное лечение глаукомы // Офтальмология – наука – практика. 2014. № 17. С. 26–27.
Bezdetko P.A. Neuroprotective treatment of glaucoma // Ophthalmology – Science – Practice. 2014. No. 17. P. 26–27.
5. Даутова З.А., Митрофанова Н.В. Применение препарата «Эмоксипин» в комплексном лечении глаукомы // Практическая медицина. 2016. № 2. С. 150–156.
Dautova Z.A., Mitrofanova N.V. Application of the drug Emoxipine in the complex treatment of glaucoma // Practical Medicine. 2016. No. 2. P. 150–156.
6. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 279 с.
Egorov E.A., Astakhov Y.S., Shuko A.G. National Glaucoma Guidelines. Moscow: GEOTAR Media, 2011. 279 p.
7. Егорова Т.Е. Возможности применения «Танакана» в офтальмологии. Обзор литературы // Клиническая офтальмология. 2009. № 4. С. 148–150.
Egorova T.E. Possibilities of usage Tanakan in ophthalmology. Literary review // Clinical ophthalmology. 2009. No. 4. P. 148–150.
8. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпрессинформ, 2006. С. 95–121.
Kurysheva N.I. Glaucoma optical neuropathy. Moscow: MEDpress Inform, 2006. P. 95–121.
9. Курышева Н.И. Вторичная нейропротекция при глаукоме // Медицинский совет. 2008. № 3–4. С. 76–77.
Kurysheva N.I. Secondary neuroprotection in case of glaucoma // Medical Council. 2008. No. 3–4. P. 76–77.
10. Михальский Э.А., Лысяк И.В. Методы лечения глаукомной оптической нейропатии // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. № 2. С. 126–129.
Mikhalsky E.A., Lysyak I.V. Methods of glaucoma optic neuropathy treatment // Far East Medical Journal. 2009. No. 2. P. 126–129.
11. Мищенко Н.П., Федореев С.А., Догадова Л.П. Препарат «Гистохром» для офтальмологии // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2004. № 3. С. 111–119.
Mishchenko N.P., Fedoreev S.A., Dogadova L.P. The drug Histochrome in ophthalmology // Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences. 2004. No. 3. P. 111–119.
12. Полунин Г.С., Нуриева С.М., Баяндин Д.Л. [и др.]. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва // Вестник офтальмологии. 2000. № 1. С. 15–18.
Polunin G.S., Nuriyeva S.M., Bayandin D.L. [et al.]. Determination of the therapeutic efficacy of the domestic drug "Semax 0.1 %" for diseases of the optic nerve // Annals of Ophthalmology. 2000. No. 1. P. 15–18.
13. Рожко Ю.И., Кривун А.О. Нейропротекторное действие кортексина и ретиналамина в лечении пациентов с открытоугольной глаукомой // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 1. С. 131–135.
Rozhko Yu.I., Krivun A.O. Neuroprotective action of cortecsin and retinalamin in treatment of patients with open-angle glaucoma // Kuban Scientific Medical Bulletin. 2011. No. 1. P. 131–135.
14. 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.
Suhareva L.A., Dushin N.V., Nazarova V.S. Neuropeptides' effect on visual functions in glaucomatous neuropathy // National Journal glaucoma. 2008. No. 1. P. 33–36.
15. Тедеева Н.С.,Мельников В.Я., Догадова Л.П. Применение гистохрома в офтальмологии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 17–21.
Tedeeva N.S., Melnikov V.Ya., Dogadova L.P. Using of histochrom in ophthalmology // Pacific Medical Journal. 2014. No. 4. P. 17–21.
16. Усова Л.А., Харченко Л.Н., Ченцова О.Б. Медикаментозное лечение первичной глаукомы: учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2014. 20 с.
Usova L.A., Kharchenko L.N., Chentsova O.B. Medical treatment of primary glaucoma. Moscow: MONIKI, 2014. 20 p.
17. Филина А.А. Антиоксидантная терапия глаукомы в свете современных данных // Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: мат. Всерос. науч.-практ. конф. М., 1999. С. 325–328.
Filina A.A. Antioxidant therapy of glaucoma in the light of modern data // Glaucoma at the turn of the millennium: results and prospects. Moscow, 1999. P. 325–328
18. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. СПб.: Фолиант, 2000. 48 с.
Khavinson V.H., Trofimova S.V. Peptide bioregulators in ophthalmology. St. Petersburg: Folio, 2000. 48 p.
19. 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.
Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V. [et al.]. Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine // Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2016. No. 3. P. 4–10.
20. Gross R., Hensley S., Gao F. Retinal ganglion cell dysfunction induced by hypoxia and glutamate: potential neuroprotective effects of beta-blockers // Surv. Ophthalmol. 1999. Vol. 43 (Suppl.). P. 162–170.
21. 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. Vol. 33. P. 153.
22. 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. Vol. 86, No. 11. P. 1236–1239.

Поступила в редакцию 22.03.2018.

NEUROPROTECTIVE THERAPY FOR GLAUCOMA

M.S. Pnyukhtina, D.A. Khvan, N.V. Filina

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary. One of the most important problems in ophthalmology is a treatment of patients with primary glaucoma. Nowadays about 10–15 % patients with glaucoma, even with appropriate treatment, are doomed to be blind. Normalization of intraocular tension is obligatory but does not guarantee the stabilization of glaucoma development. Neuroprotective therapy is believed to be important and aimed at preserving not dead but destructed with the ischemia of the axons of the ganglionic nerve cells. The groups of drugs and methods of treatment possessing neuroprotective action in glaucoma, and the problems that arise with the practicing physician in the appointment of neuroprotectors, are examined.
Keywords: *glaucomatous optic neuropathy, neuroprotectors*

Pacific Medical Journal, 2018, No. 2, p. 5–8.