

Марченко Л.Н., Далидович А.А., Федулов А.С., Батютова А.В., Джумова А.А.  
БГМУ, Минск  
3-я ГКБ, Минск

# Применение Сермиона при патологии зрительного нерва и сетчатки

Поступила в редакцию 12.05.2010

## Резюме

Представлены данные о механизмах действия препарата Сермион (ницерголин) и современные взгляды на задачи и возможности нейроретинопротекторной терапии при патологии зрительного нерва и сетчатки. Оценены возможности применения Сермиона при оптикоретинальной патологии с изложением результатов собственных наблюдений по его использованию.

## ■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболевания зрительного нерва и сетчатки разнообразны по происхождению и клиническим проявлениям, а потери зрения связаны с повреждением первого, второго и третьего нейронов зрительного анализатора. Любая патология, независимо от этиологии, наносит обратимый или необратимый «удар» по зрительным нейронам. Недавние достижения в изучении нейродегенеративных заболеваний головного мозга и глаза привели к появлению метода лечения, направленного на блокирование гибели нейронов – нейропротекцию. Надежды на улучшение исходов заболеваний зрительного нерва и сетчатки находятся в области применения препаратов, оказывающих протекторное действие на нервную ткань [1].

Среди ведущих факторов патогенеза оптикоретинальных заболеваний такие нарушения гомеостаза сетчатки и зрительного нерва, как ишемия, активация свободнорадикального окисления, ионный дисбаланс, накопление эксайтотоксичных аминокислот и другие чаще всего являются причиной повреждения [2]. От результатов коррекции этих изменений во многом зависит темп прогрессирования заболеваний и скорость развития необратимых изменений. Нейроны погибают не сразу, а через определенное время, после полной нейротрофической де-

приваации, что дает возможность для фармакологического вмешательства с целью повышения их резистентности и блокирования повреждающего действия. Проведенные исследования позволили выявить существенное положительное воздействие нейропротекторной терапии на динамику постишемических, невритических, глаукомных изменений в зрительном нерве и при воспалительных и дистрофических заболеваниях сетчатки [3].

Среди средств, которые обладают комплексным нейропротекторным действием, привлекает внимание препарат Сермион (ницерголин) (Pfizer), производное алкалоида спорыньи. Первоначально Сермион разрабатывался как средство, воздействующее на сосуды, и использовался для лечения цереброваскулярных заболеваний. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин демонстрирует широкий спектр влияний на разнообразные клеточные и молекулярные механизмы развития заболеваний на сосудистом, тромбоцитарном и нейронном уровнях [4].

Сермион используется в терапии многих болезней: деменции, цереброваскулярных нарушений, патологии периферических сосудов, вестибулярных изменений центрального генеза и т.д. [5]. До сих пор его реже применяют в лечении глазной патологии и далеко не всегда в оптимальных дозировках.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить, по данным специальной литературы, возможность клинического использования препарата Сермион в комплексной терапии заболеваний зрительного нерва и сетчатки, а также проанализировать собственные результаты его применения у пациентов с первичной глаукомой.

## ■ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРМИОН

Сермион обладает комплексным вазоактивным действием как на центральном, так и на периферическом уровнях, оказывает  $\alpha_1$ -блокирующее действие, в том числе и на артерии, стенки которых повреждены. Он позволяет сохранять баланс между сосудосуживающими и сосудорасширяющими механизмами. В исследованиях показано, что ницерголин противодействует сосудосуживающему эффекту норадреналина, как на здоровые, так и на поврежденные сосуды [6]. Он значительно влияет на центральную гемодинамику, улучшая церебральный кровоток, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, увеличивает линейную скорость кровотока, нормализует артериальное давление [7].

Исследования выявили присутствие  $\alpha$ -рецепторов в структурах глаза: хориоидеи, радужной оболочке, цилиарном теле, сетчатке. Поскольку Сермион связывается с  $\alpha_1$ -адренорецепторами сетчатки, то препарат оказывает вазодилатирующее действие на ретинальные кровеносные сосуды [8].

Было показано, что при инсульте и гипоксии головного мозга Сермион улучшает церебральный метаболизм, стимулирует захват и по-

Препарат замедляет прогрессирование нейродегенеративных заболеваний.

Мета-анализ Cochrane Collaboration подтверждает безопасность Сермиона в диапазоне доз от 30 до 60 мг в день [15].

следующую утилизацию глюкозы и кислорода, повышает оксигенацию, синаптическую пластичность, играет важную роль в ограничении очага повреждения [9].

Исследования, проведенные на животных, акцентируют внимание на преимуществах использования Сермиона в офтальмологической практике, поскольку в них установлены защитные воздействия препарата против повреждения сетчатки при тяжелой гипоксии [10]. Он улучшает передачу нервного импульса и обладает нейротрофическим действием, усиливая выделение нервного фактора роста [11].

Препарат оказывает благоприятное влияние на сигнальную трансдукцию за счет повышения обмена фосфоинозитида и уровня активности протеинкиназы C, воздействует на преобразование нейронных сигналов, влияя на обмен протеина C, его длительное применение улучшает холинергическую функцию, восполняя дефицит ацетилхолина у пожилых лиц [12].

Как известно, адгезивные и антиагрегантные факторы находятся в равновесии в здоровом кровеносном русле. В пожилом возрасте при сосудистой патологии (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, атеросклерозе) происходит значительное снижение выработки антиагрегантных метаболитов:  $PGI_2$  и эндотелиального фактора расслабления сосудов (EDRF). Агрегаты тромбоцитов содержат коллаген, фактор активации тромбоцита (PAF), аденозиндифосфат (ADP), адреналин, арахидоновую кислоту. Ницерголин подавляет действие адреналина на тромбоциты в крови у пациентов с патологией периферических артерий [13]. Он прикрепляется к  $\alpha$ -1-рецепторам тромбоцитов, ингибируя агрегацию. Препарат снижает вероятность тромбообразования в мелких сосудах, капиллярах, что предотвращает ишемию тканей.

Исследования дозозависимых эффектов позволили определить, что оптимальной дозой его применения является 60 мг в день (по 30 мг 2 раза в день) [14]. Препарат может назначаться длительно, при некоторых соматических заболеваниях – до 6-12 месяцев.

Положительные результаты применения Сермиона в офтальмологии приведены в работе П.А. Бездетко с соавт. [16]. Терапия атрофий зрительного нерва различного генеза высокими дозами препарата (по 10 мг 3 раза в сутки в течение 21 дня) оказалась эффективной в улучшении и стабилизации зрительных функций у больных с данной патологией.

Среди заболеваний зрительного нерва особой тяжестью отличается глаукома, которая является одной из основных причин слепоты. Нарушения циркуляции крови в передней части зрительного нерва многие исследователи считают причинным фактором развития глаукомной оптиконейропатии. Повышение ВГД приводит к нарушению аксоплазматического тока в нервных волокнах и кровотока в сосудах, питающих зрительный нерв. Возникающая ишемия обуславливает изменения в нервной ткани и распад зрительных функций. Известно, что при ишемии происходят изменения в системе допаминергической трансмиссии. Protti R. с соавт. показали, что ницерголин индуцирует обмен допамина, а, следовательно, может быть полезен в лечении глаукомы [17].

При глаукоме изменяются механизмы регуляции кровотока. У ряда больных изменяется реакция эндотелия на вазоактивные факторы, выявлены аномалии реологии крови с увеличением вязкости и по-

нижением деформируемости эритроцитов. При длительном приеме нитратов по поводу системных болезней, не связанных с глаукомой, у них заметно расширяются ретинальные вены. Это свидетельствует о гиперчувствительности вен сетчатки глаукомных больных к терапии нитратами [18].

Помимо повреждения ретинальных ганглиозных клеток, глаукома также воздействует на постретинальные структуры, включая латеральное колленчатое тело и первичную зрительную кору (ЗК). В них развивается нейрональная дегенерация [19]. Подтверждением тому служат данные МРТ об изменениях в головном мозге пациентов с глаукомой. Они свидетельствуют о наличии как неспецифических патоморфологических паттернов: снижении плотности ЗК, признаков ишемического поражения (типа «small artery diseases») и уменьшении объема белого вещества, участвующего в проведении зрительного восприятия, так и об уменьшении размеров латерального колленчатого тела [20].

Вся совокупность имеющихся на сегодняшний день представлений о патогенезе глаукомной оптиконеуропатии, данные нейровизуализации подтверждают необходимость проведения системной нейропротекторной терапии, направленной на нейродегенеративные процессы в различных компартментах зрительного пути. С учетом механизмов действия Сермиона на сосудистом, тромбоцитарном и нейронном уровнях, показано его применение при глаукоме с нейропротекторной целью.

Несколько открытых исследований больных с открытоугольной глаукомой по оценке эффективности ницерголина в качестве сопутствующей терапии к основному лечению  $\beta$ -адреноблокаторами показали существенное улучшение паттерновой ЭРГ и вызванных зрительных потенциалов [21]. 30 пациентов с открытоугольной глаукомой получали 30 мг препарата 2 раза в день в течение 30 дней. У больных отмечено повышение ретинальной функции с улучшением нейрональной проводимости по зрительным путям при отсутствии побочных эффектов. Таким образом, Сермион следует использовать в медикаментозном лечении глаукомы в качестве дополнения к гипотензивной терапии.

Было выявлено, что изолированное лечение  $\beta$ -блокаторами снижает уровень глюкозы, пирувата, цитрата и АПФ. Сермион повышает уровень клеточного метаболизма и предотвращает биохимические повреждения, вызванные бета-блокаторами, увеличивая поглощение и использование глюкозы нервными клетками, а также синтез РНК и протеинкиназы С. Учитывая отмеченное влияние бета-блокаторов на обменные процессы, показано одновременное применение препарата Сермион для поддержания метаболизма клеток.

Появляется все больше клинических доказательств эффективности Сермиона в лечении других заболеваний зрительного нерва и сетчатки. Так, в открытом долгосрочном исследовании продемонстрирована эффективность препарата в лечении 213 пациентов с окклюзией сосудов сетчатки, дистрофией и воспалением ретины, а также оптиконеуропатиями при приеме 10 мг 3 раза в день в течение 14 дней, затем по 5 мг 3 раза в день [22].

Развитие возрастной макулярной дистрофии связано с утолщением мембраны Бруха, что приводит к недостаточному поступлению

Глаукома – это нейродегенеративное заболевание не только зрительного нерва, но и всего зрительного анализатора.

кислорода к клеткам пигментного эпителия сетчатки; у трети больных с данной патологией развивается неоваскуляризация, в возникновении которой имеют значение явления гипоксии в тканях. В инициации миопической макулопатии также задействованы гипоксические изменения, связанные со значительным растяжением заднего полюса глаза со снижением уровня кровотока. Патогенез этих двух дистрофических заболеваний дает основания для назначения ницерголина с целью коррекции выявленных нарушений. При тромбозах вен сетчатки, диабетической ретинопатии и передней ишемической оптиконейропатии имеются выраженные ишемические изменения с гемокоагуляционными отклонениями, которые целесообразно купировать Сермионом. Невриты зрительного нерва и хориоретиниты сопровождаются разрушением гематофтальмических барьеров с нарушением метаболизма нервной ткани зрительного нерва и сетчатки, что также обосновывает применение ницерголина.

Это послужило основанием для проведения собственных исследований по применению Сермиона у больных с различной оптикоретинальной патологией. В данной публикации приводим результаты лечения ницерголином пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Под наблюдением было 26 больных (45 глаз) с I и II стадиями ПОУГ с прогрессирующей глаукомной оптиконейропатией. Пациенты контрольной группы получали курс лечения в виде парабальбарных инъекций 1% эмоксипина по 1 мл №10, внутривенно – эмоксипин 3% по 5 мл №10 и актовегин по 4 мл №10 либо диавитол по 5 мл №10; перорально – пирацетам по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 месяца. Больным основной группы дополнительно назначался Сермион по 30 мг 2 раза в день в течение 30 дней с дальнейшим переходом на последовательный прием препарата сначала в дозе 10 мг, а затем по 5 мг суммарно в течение четырех недель.

Проведенная терапия оказалась эффективной в обеих группах, применение двух протоколов лечения привели к стабилизации данных статической периметрии (программа Central 30-2 Threshold Test). Разница в показателях была статистически недостоверной в абсолютных цифрах, однако обращало на себя внимание, что в группе больных, дополнительно принимавших Сермион, она стала превышать исходный показатель.

Полученные результаты с тенденцией к повышению светочувствительности сетчатки следует, очевидно, рассматривать как показание к пролонгации приема Сермиона до нескольких месяцев, как это рекомендуется при общих нейродегенеративных заболеваниях. Оптимальные сроки назначения препарата, а также рациональные схемы сочетания инъекционного введения и перорального применения требуют индивидуального подхода. Необходимо отметить, что возможность перорального приема является особенно привлекательной для длительного лечения такого сложного и инвалидирующего заболевания, как глаукома.

Оценку эффективности выполняли через 1 месяц после окончания курса лечения.

**Таблица 1**  
**Динамика светочувствительности глаз (в децибелах) у больных первичной глаукомой в центральном поле зрения**

Исследуемый показатель	Обследуемые группы			
	Контрольная		Основная	
	до	после лечения	до	после лечения
Общая средняя светочувствительность	1780,6±15,2	1755,7±12,6	1723,3±14,2	1801,5±9,6
	p <sub>1</sub> >0.5		p <sub>1</sub> >0.05	
	p <sub>2</sub> >0.05			

p<sub>1</sub> – при сравнении показателей внутри группы до и после лечения

p<sub>2</sub> – при сравнении показателей контрольной и основной групп после лечения

## ■ ВЫВОДЫ

1. Многосторонний фармакологический профиль препарата Сермион определяет его клинический потенциал в нейропротекторной терапии различной оптикоретинальной патологии. Целесообразно его применение в лечении глаукомной, невритической и передней ишемической оптиконеуропатий, возрастной макулярной дистрофии, миопической макулопатии, тромбозах вен сетчатки, диабетической ретинопатии и хориоретинитах.
2. При прогрессирующей глаукомной оптиконеуропатии применение Сермиона в течение восьми недель на фоне традиционной нейропротекторной терапии повысило светочувствительность сетчатой оболочки.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Марченко Л.Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. – Минск. – УП «ИВЦ Минфина». – 2003. – 365 с.
2. Nickells R.W. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death // Survey of Ophthalmology. – 1999. – Vol. 43. – Suppl.1. – No 6. – P. 151-161.
3. Schwartz M., Yoles E. Optic nerve degeneration and neuroprotection: implications for glaucoma // European J. of Ophthalmol. – 1999. – Vol. 9. – (Suppl.1). – P. 9-11.
4. Winblad B. Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therap. Use of Nicergoline // Clin Drug Invest. – 2008. – Vol. 8. – No 9. – P. 533-552.
5. Скугаревский О.А. Восстановление когнитивного резерва при деменциях позднего возраста: доказательства нейропсихиатрической эффективности препарата Сермион // Психиатрия. – 2009. – (03). – №1. – С. 1-7.

6. Chandra P. The effect of nicergoline and other vasoactive substance on molecular biological processes in the brain // In Heidrich H editor, Springer-Verlag. – 1985. – Berlin. – P. 119-130.
7. Ищенко М.М. Влияние ницерголина на системную и церебральную гемодинамику. // Лік справа. – 1992. – No 10. – С. 100-102.
8. Lograno M.D., Tricarico D., Masciopinto V. et al. Specific binding of nicergoline on an  $\alpha_1$ -like adrenoreceptor in the rat retina // J. Pharm. Pharmacol. – 2000. – Vol. 52. – No 2. – P. 207-211.
9. Miccheli A. et al. Glucose entry in neuronal and astrocytic intermediary metabolism. // Brain Res. – 2003. – Vol. 966. – No 1. – P. 116-25.
10. Blasco G., Traversa U., Drago F. Effects of nicergoline on rabbit electroretinogram during recovery after ischemia in light and dark // Pharmacol. Res. – Vol. 36. – No 5. – P. 363-368.
11. Nishio et al. Repeated injections of nicergoline increase the nerve growth factor level. // Jpn. J. Pharmacol. – 1998. – Vol.76. – No 3. – P. 321-233.
12. McArthur R.A., Carfagna N., Banfi L., et al. Effects of nicergoline on age-related decrements in radial maze performance and acetylcholine levels // Brain Res. Bull. –1997. – Vol.43. – No 3. – P. 305-311.
13. Pogliani E., Della Volpe A., Ferrari R., et al. Inhibition of human platelet aggregation by oral administration of nicergoline a double-blind study.// Farmaco (Prat).- 1975.- Vol.30. –No 12.- P. 630-640.
14. Bes A., Orgogozo J.M., Poncet M., et al. A 24 month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study off the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. //Eur. J. Neurol. -1999.- Vol. 6.-No3.-313-322.
15. Winblad B. et al. Terap. Use of Nicergoline. //Clin. Drug Invest. -2008. –Vol. 28.- No9. – P. 533-552.
16. Бездетко П. Применение Сермиона в высоких дозах у больных с атрофией зрительного нерва. //Клін. Досл.УМЧ – 2000. – №6 (20) – XI/XII. С.43-45.
17. Protti R. Et al. Evaluation of the efficacy of nicergoline on blood flow and ocular function. // Acta Ophthalmol Scand. – 1998.- 227 Suppl. – P42-45.
18. Cioffi G.A. // European J. of Ophthalmol. – 2001. – Vol.45.- (Suppl.3). – P. 325 – 331.
19. Gupta N., Greenberg G., de Tilly L.Noel, Gray B., Polemidiotis M., Yucel Y.H. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. Br.J.Ophthalmology 2009; 93: 56-60.
20. А.С.Федулов, Ю.И.Рожко, Л.Н.Марченко, М.Г.Молочников, А.А.Далидович. Нейровизуализационные паттерны головного мозга при глаукоме// Офтальмология в Беларуси. – 2010. – №1. – С. 75-83
21. Parisi V. Effects of nicergoline on the retinal and cortical electrophysiological responses in glaucoma patients. // Pharmacol Res.- 1999.- Vol.40.-No3.- 249-55.
22. Hasslinger C. Long-Term Study with Nicergoline in Ophtalmological Practice.// In Heidrich H editor, Springer-Verlag, 1985. – Berlin.- P.119-130.

Жабоедов Г.Д., Петренко О.В., Пархоменко Е.Г., Жабоедов Д.Г.  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Применение БАД Окувайт Лютеин® при миопии у детей и подростков

### Резюме

В течение многих лет проблема близорукости стоит в центре внимания офтальмологов. При прогрессировании эта аномалия рефракции служит причиной значительного и стойкого снижения зрительных функций и развития дистрофических заболеваний сетчатки. Как известно, в прогрессировании близорукости важную роль играет нарушение антиоксидантного статуса. Снижение при миопии антиоксидантных резервов связано с нарушением метаболизма витаминов А, Е, С, каротиноидов и оксикаротиноидов – лютеина и зеаксантина, микроэлементов. В данной работе изучали влияние витаминно-минерального комплекса Окувайт Лютеин на функциональное состояние сетчатки у детей и подростков с миопией высокой степени. Полученные данные свидетельствовали о положительном влиянии препарата Окувайт Лютеин на функциональное состояние сетчатки, что выражалось в повышении остроты зрения, увеличении фовеальной светочувствительности, положительной динамике электрофизиологических показателей центральных отделов сетчатки.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

В течение многих лет проблема близорукости стоит в центре внимания как практических врачей-офтальмологов, так и ученых. Постоянно возрастающая зрительная нагрузка на близком расстоянии, в том числе раннее обучение дошкольников, массовое использование компьютеров, приводит к росту количества больных миопией (25-40% населения планеты) [1]. Высокая осложненная миопия остается одной из основных причин детской инвалидности [2]. При прогрессировании эта аномалия рефракции служит причиной значительного и стойкого снижения зрительных функций и развития дистрофических заболеваний сетчатки. В связи с этим представляется актуальным поиск новых методов и лекарственных препаратов, позволяющих улучшить функциональное состояние сетчатки, в частности, ее центральной зоны у больных с миопией.

Как известно, в прогрессировании близорукости не последнюю роль играет нарушение антиоксидантного статуса, поэтому успеш-