

Влияние комбинированной нейропротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии на структурные характеристики зрительного анализатора у больных первичной открытоугольной глаукомой

М.А. Фролов, А.А. Джумова, Л.Н. Марченко¹, М.Ф. Джумова¹

Российский университет дружбы народов, Москва;

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Резюме

Цель: оценка нейропротекторного эффекта комбинированного способа лечения глаукомной оптической нейропатии (ГОН) у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материал и методы: под наблюдением находились 76 пациентов (79 глаз). Основную группу составили 40 глаз (комбинированное лечение), контрольную – 39 глаз (синусотрабекуlectомия (СТЭ)). Комбинированная терапия включала хирургическое лечение (СТЭ) и нейропротекторную терапию препаратом Цераксон. Выполнены стандартные офтальмологические обследования и оптическая когерентная томография (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярных волокон.

Результаты: выявлено значимое увеличение общей толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в основной группе с $58,19 \pm 2,61$ до $66,86 \pm 2,82$ мкм ($p < 0,001$) после комбинированного лечения, положительная динамика документирована в течение 6 мес.

Выводы: комбинированное лечение позволяет улучшить структурные параметры у больных глаукомой. Полученный эффект, предположительно, связан с контролем внутриглазного давления (ВГД) и фармакологическими эффектами препарата: нейромедиаторным, нейрометаболическим, ноотропным, антиоксидантным и антигипоксантным.

Ключевые слова: глаукома, нейропротекция, оптическая когерентная томография, Цераксон.

Abstract

M.A. Frolov, A.A. Dzhumova, L.N. Marchenko, M.F. Dzhumova

THE EFFECT OF COMBINED NEUROPROTECTIVE THERAPY OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY ON STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF VISUAL ANALYSER IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Aim: to evaluate the neuroprotective effect of combined treatment of glaucomatous optic neuropathy (GON) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

Material and methods: we evaluated 76 patients (79 eyes). The main group included 40 eyes (combined treatment), and the control group – 39 eyes (trabeculectomy). Combined treatment included trabeculectomy and neuroprotective therapy with Ceraxon. We performed standard ophthalmological examination and optic coherent tomography (OCT) of optic disk and peripapillary nerve fiber layer.

Results: after combined therapy we observed significant increase of RNFL thickness in the main group from 58.19 ± 2.61 to 66.86 ± 2.82 μm ($p < 0.001$); positive tendency was documented within 6 months.

Conclusions: combined therapy allows to improve structural parameters in glaucoma patients. Presumably, mentioned effect is related to capability to control the IOP as well as to pharmacological properties of the medication: neuromediatoric, neurometabolic, nootropic, antioxidative and antihypoxant.

Key words: glaucoma, neuroprotection, optic coherent tomography, Ceraxon.

Для корреспонденции:

Фролов Михаил Александрович – заведующий кафедрой глазных болезней Российского университета дружбы народов, Москва. E-mail: frolovma@rambler.ru

Джумова Анна Анатольевна – аспирант кафедры глазных болезней Российского университета дружбы народов, Москва. E-mail: anna_dzhumova@mail.ru

Марченко Людмила Николаевна – заведующая кафедрой глазных болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск. E-mail: adalidovitch@gmail.com

Джумова Марина Федоровна – доцент кафедры глазных болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск. E-mail: marina_dzhumova@mail.ru

Непосредственной причиной слепоты при глаукоме является глаукомная оптическая нейропатия с апоптозом ганглиозных клеток сетчатки. К основным патогенным факторам при глаукоме относят внутриглазное давление (ВГД), превышающее индивидуальное толерантное, ишемию и гипоксию головки зрительного нерва [6].

Сосудистые и механические факторы являются пусковым моментом апоптоза ганглиозных клеток сетчатки. Снижение ВГД играет решающую роль для стабилизации глаукомного процесса. Хирургическая нейропротекция устраняет первичное повреждение аксонов в результате прямой их компрессии в микротубулах решетчатой пластинки, предотвращает развитие нисходящей и восходящей атрофии зрительного нерва. Однако хирургический способ лечения не решает полностью проблемы терапии глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Нормализация ВГД не во всех случаях приводит к стабилизации зрительных функций у больных глаукомой, отмечается прогрессирование ГОН, то есть давление является псевдонормальным [3]. Первичная глаукома имеет сложный патогенез, заболевание характеризуется гибелью нейронов как в сетчатке, так и в других церебральных отделах зрительного анализатора [7-9].

В работах отечественных и зарубежных авторов анализируются метаболические нарушения, приводящие к развитию апоптоза [4, 5, 7]. Причинами апоптоза считают следующие факторы: эксцитотоксическое воздействие глутамата на клетки, выброс свободных радикалов, токсическое воздействие нитроокислов, прекращение поступления нейротрофина из-за блока ретроградного аксоплазматического транспорта и др. Для защиты зрительного нерва и сетчатки предложено значительное количество нейропротекторов, однако эффективность доказана для ограниченного количества препаратов в небольших клинических исследованиях.

Все вышесказанное подчеркивает актуальность поиска эффективных нейропротекторов для снижения скорости прогрессирования ГОН.

Цель настоящего исследования – оценка нейропротекторного эффекта комбинированного способа лечения глаукомной оптической нейропатии у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Комбинированное лечение ГОН включало хирургическое вмешательство (синустрабекулэктомию (СТЭ)) и нейропротекторную терапию препаратом Цераксон.

Цераксон (цитидин 5'-дифосфохолин, цитиколин или ЦДФ-холин) – нейропротективное средство нового поколения, эффективность и безопасность которого доказаны при различных заболеваниях, обладает многообразными эффектами, включая нейромедиаторные, нейрометаболические и нотропные [1, 2, 10]. Он является предшественником

ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (фосфолипидов). Цераксон улучшает холинэргическую передачу, участвует в биосинтезе фосфатидилхолина, нейромедиатора ацетилхолина. Нейропротективные свойства препарата, проявляющиеся обеспечением сохранности цитоплазматических и митохондриальных мембран, определяются следующими механизмами: ослаблением активности фосфолипазы А₂, ингибированием глутаматиндуцированного апоптоза, активацией биосинтеза лецитина, предотвращением его катаболизма из мембран, стимуляцией синтеза глутатиона и ослаблением процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект), активацией нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз (нормализация процессов тканевого дыхания), поддержанием нормальных уровней кардиолипина и сфингомиелина. Многообразные эффекты Цераксона обосновывают целесообразность его включения в комбинированное лечение.

Материал и методы

Под наблюдением находились 76 больных (79 глаз) с ПОУГ в возрасте от 46 до 82 лет, из них 43 мужчины и 33 женщины. Результаты лечения отслежены в 79 прооперированных глазах (у 3 пациентов прооперированы два глаза). В 36 глазах (45,57%) диагностирована I-II стадия глаукомы, в 43 (54,43%) – III стадия. Пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа (основная, комбинированное лечение) – 39 пациентов (40 глаз) с ПОУГ в возрасте от 46 до 82 лет ($66,12 \pm 1,39$), 21 мужчина (22 глаза) и 18 женщин (18 глаз). Больным 1-й группы проведено комбинированное лечение ГОН – СТЭ и нейропротекторная терапия препаратом Цераксон. Во всех глазах было высокое ВГД (тонометрическое ВГД составило $37,05 \pm 1,08$ мм рт.ст.), что вызывало прогрессирование заболевания. Терапию препаратом Цераксон назначали дифференцированно в зависимости от тяжести глаукоматозного поражения по разработанным нами схемам. Применяли различные дозы и варьировали продолжительностью приема препарата в зависимости от структурных и функциональных нарушений глаза при глаукоме. Больным I-II стадиями глаукомы Цераксон назначали внутривенно капельно по 500 мг (4 мл) 1 раз в сутки в течение 5 дней с последующим переходом на прием препарата внутрь по 200 мг 3 раза в день на протяжении 10 дней, больным III стадией глаукомы назначали Цераксон внутривенно капельно по 1000 мг (4 мл) ежедневно в течение 5 дней с последующим переходом на прием внутрь по 200 мг 3 раза в день на протяжении 15 дней. Повторное обследование больных (2-й визит) проводили после проведенного лечения (через 1 мес. после первого визита) и в динамике через 3 и 6 мес. (3-й и 4-й визиты).

Толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярной зоны до и после лечения у больных основной группы ($M \pm m$), $n=40$

Толщина СНВС, мкм	До лечения		После лечения	
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Общая	58,19±2,61	66,86±2,82**	65,27±2,72**	64,11±2,85**
Верхний квадрант	67,47±4,10	75,62±4,19**	73,57±4,16*	71,52 ±4,18
Носовой квадрант	51,35±2,03	63,52±3,13**	60,85±2,50**	60,72±2,49**
Нижний квадрант	65,20±4,18	73,90±3,68*	71,62±4,02*	71,50±4,0*
Височный квадрант	48,75±2,50	54,42±3,26*	55,25±3,18*	52,62±3,44

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$, достоверность различий при сравнении с первым визитом.

2-я группа (контрольная, хирургическое лечение) – 37 пациентов (39 глаз) с ПОУТ в возрасте 49-80 лет (средний возраст $66,51 \pm 1,35$ года), 15 женщин (16 глаз) и 22 мужчины (23 глаза). Больным 2 группы проведено хирургическое лечение (СТЭ). Во всех глазах было высокое ВГД (среднее тонометрическое ВГД составило $34,69 \pm 0,90$ мм рт.ст.).

Всем больным проводили комплексное офтальмологическое обследование, включающее тонометрию, визометрию, периметрию и оптическую когерентную томографию на приборе «Stratus OCT 3000» (Carl-Zeiss Meditec). Использовали протоколы сканирования «Fast Optic Disc» и «Fast RNFL Thickness 3.4» с анализом полученных данных по протоколам «Optic Nerve Head» и «RNFL Thickness Average». Согласно дизайну исследования, в него не вошли пациенты с диабетической ретинопатией, окклюзией ретинальных сосудов, оптиконеуропатиями неглаукомного генеза, катарактальными изменениями хрусталика, превышающими начальную стадию, клинической рефракцией больше ± 4 дптр.

Для статистического анализа использовали листинги лицензионных программ Microsoft Office и STATISTICA 6.0. Критический уровень значимости различия между группами и взаимосвязь между параметрами при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты

В 1-й группе после проведенного комбинированного лечения ВГД значимо снизилось до $18,80 \pm 0,31$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Во 2-й группе ВГД снизилось до $18,87 \pm 0,32$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Результаты исследования толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВ) перипапиллярной зоны до и в различные сроки после проведенного лечения у больных основной группы представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у больных основной группы общая средняя толщина СНВ перипапиллярной сетчатки после комбинированного лечения значительно увеличилась с $58,19 \pm 2,61$ до $66,86 \pm 2,82$ мкм ($p < 0,001$, 14,9%). Через 3 и 6 мес. общая толщина СНВС изменилась до $65,27$ и $64,11$ мкм ($p < 0,001$ при сравнении с первым визитом, 12,2% и 10,2% соответственно).

Значимое увеличение толщины СНВС установлено во всех квадрантах перипапиллярной сетчатки после лечения. В верхнем квадранте анализируемый показатель увеличился на 12,9 и 5,9% в динамике, что составило $75,62$ ($p < 0,001$), $73,57$ ($p = 0,015$) и $71,52$ мкм ($p = 0,136$). В носовом квадранте – на 23,7; 18,5 и 18,2% ($63,52$; $60,85$ и $60,72$ мкм, $p < 0,001$ для всех посещений). В нижнем квадранте уровень статистической значимости достигнут при всех визитах – $73,90$ ($p = 0,002$), $71,62$ ($p = 0,014$) и $71,50$ мкм ($p = 0,011$). Увеличение волокон в процентном отношении составило 13,3; 9,84 и 9,66%. В височном квадранте толщина СНВС увеличилась до $54,42$ мкм после лечения (11,6%, $p = 0,014$), через 6 мес. составила $52,62$ мкм (7,9%, $p = 0,066$). Таким образом, максимальное увеличение СНВС зафиксировано после лечения, в течение следующих 3 мес. толщина СНВС уменьшалась, через 6 мес. величина анализируемых показателей превышала первоначальное значение, уровень статистической значимости достигнут в носовом и нижнем квадрантах. Мы полагаем, что декомпрессия глаза и нейропротекторная терапия улучшают и стабилизируют состояние нервных волокон у обследованных пациентов. Следует отметить, что не все пациенты отвечали на терапию Цераксоном. У некоторых больных в далеко зашедшей стадии заболевания мы получили хороший результат, у других в развитой стадии – стабилизацию или уменьшение толщины перипапиллярного СНВС.

Сравнительная характеристика структурных параметров ДЗН у больных основной и контрольной групп до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель		До лечения			
		1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Основная группа, n=40	HIRW, мм ²	1,12±0,05	1,24±0,05*	1,22±0,04*	1,21±0,04*
	Э/Д	0,68±0,03	0,62±0,03*	0,62±0,03*	0,64±0,03
Контроль, n=39	HIRW, мм ²	1,14±0,04	1,18±0,04	1,14±0,04	1,14±0,03
	Э/Д	0,65±0,03	0,62±0,03	0,64±0,03	0,64±0,03

Примечание: *р – различие статистически значимо при сравнении с первым визитом.

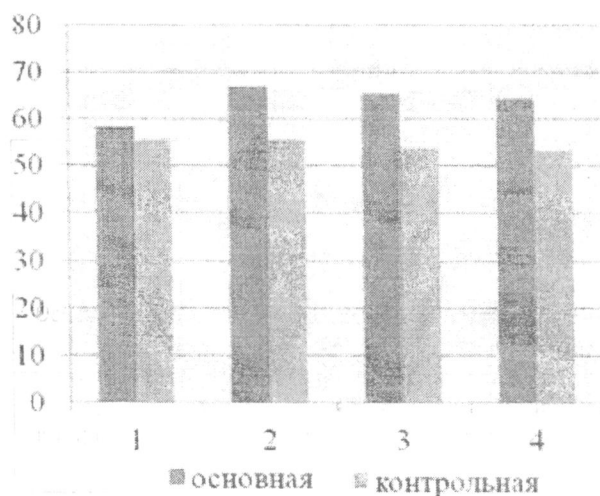


Рис. 1. Динамика средней общей толщины СНВС до (1) и после лечения (2, 3, 4) у больных основной и контрольной групп, мкм

Обследование больных методом ОКТ позволяет выявить перспективные группы для дальнейшего лечения. Для поддержания полученного результата целесообразно проведение повторного курса нейропротекторной терапии Цераксоном через 3-6 мес. у пациентов с положительным результатом.

У больных контрольной группы через 1 мес. после хирургического лечения общая толщина СНВС не изменилась ($55,44 \pm 2,71$ мкм (1 визит), $55,62 \pm 2,83$ мкм (2 визит), $p=0,806$). В последующем через 3 и 6 мес. изменение анализируемого показателя не было значимым ($53,73$ и $53,15$ мкм, $p=0,177$ и $p=0,168$ соответственно). Изменение структурных параметров по квадрантам также не достигло уровня статистической значимости в течение всего периода наблюдения. Таким образом, декомпрессия глаза стабилизировала, но не улучшала состояние СНВ перипапиллярной сетчатки в контрольной группе.

Сравнение общей толщины СНВС перипапиллярной зоны в основной и контрольной группах до лечения показало отсутствие различий между группами ($p=0,466$). Установлены значимые различия анализируемого показателя между основной и контрольной группами как после лечения ($p=0,006$), так и в течение 6 мес. наблюдения ($p=0,007$, четвертый визит).

На рис. 1 представлена динамика общей средней толщины СНВС у больных основной и контрольной групп.

Мы проанализировали структурные параметры диска зрительного нерва: горизонтальную интегрированную ширину ободка (HIRW) и отношение площади экскавации к площади диска зрительного нерва (С/Д, Э/Д) у больных основной и контрольной групп до лечения и в течение 6 мес. после лечения (табл. 2). В основной группе ширина ободка (HIRW) увеличилась после комбинированного лечения с $1,12 \pm 0,05$ мм² до $1,24 \pm 0,05$ мм² ($p=0,040$), через 3 и 6 мес. была выше первоначального значения, составила $1,22$ и $1,21$ мм² ($p=0,018$, $p=0,003$). Уменьшилась площадь экскавации по отношению к площади ДЗН у больных, получавших дополнительное лечение Цераксоном. До лечения величина Э/Д составила $0,68 \pm 0,03$, после лечения уменьшилась до $0,62 \pm 0,03$ ($p<0,001$), оставалась стабильной в течение 3 мес. ($p<0,001$), через полгода снова увеличилась до $0,64 \pm 0,03$ ($p=0,082$).

В контрольной группе после хирургического лечения ширина ободка (HIRW) увеличилась, Э/Д уменьшилась, однако значимых различий между первым и последующими визитами не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, в основной группе произошло частичное восстановление структуры после комбинированного лечения. Увеличение средней толщины СНВ перипапиллярной сетчатки с $58,19$ до $66,86$ мкм связано с дополнительным применением

Цераксона, который потенциально способствует улучшению холинэргической передачи, восстанавливает поврежденные мембраны клеток, ингибирует действие фосфолипаз, уменьшает гипоксию тканей и предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза.

Целесообразно проведение дальнейших исследований по разработке нейропротекторной терапии Цераксоном при глаукоме, необходим индивидуальный подход к подбору доз и длительности лечения, выявление пациентов, которые отвечают на нейропротекторную терапию. Обследование больных методом ОКТ позволяет выявить перспективные группы для дальнейшего лечения.

Пациентов без положительной динамики на терапию Цераксоном необходимо лечить другими нейропротекторами прямого и непрямого действия, так как глаукома – это коллекция болезней, при глаукоме велико влияние и ВГД, и сосудистого, и других факторов. У каждого больного свой клинический профиль, должна быть индивидуальная схема терапии у данного пациента и сроки назначения терапии: 3, 6 мес. или постоянное лечение различными препаратами для сохранения остаточных зрительных функций.

Выводы

1. Комбинированное хирургическое и нейропротекторное лечение позволяет улучшить структурные параметры у больных глаукомой: выявлено достоверное увеличение общей толщины перипапиллярного СНВС с $58,19 \pm 2,61$ до $66,86 \pm 2,82$ мкм ($p < 0,001$) в основной группе после проведенного лечения, положительная динамика документирована в течение 6 мес.

2. Улучшение достигнуто за счет достоверного увеличения толщины СНВС во всех квадрантах перипапиллярной зоны.

3. Положительный эффект, предположительно, связан с контролем ВГД и фармакологическими эффектами препарата: нейромедиаторным, нейрометаболическим, ноотропным, антиоксидантным и антигипоксантным. Сроки и продолжительность повторного лечения необходимо назначать индивидуально.

Литература

1. Бойко А.Н., Кабанов А.А. Цитиколин: новые возможности нейропротекции и фармакотерапии при заболеваниях нервной системы // Фарматека. – 2007. – № 15. – С. 42-48.
2. Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Фарматека. – 2008. – № 8. – С. 20-24.
3. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 352 с.
4. Курьшева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
5. Марченко Л.Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. – Минск: УП ИВЦ Минфина, 2003. – 363 с.
6. Нестеров А.П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности // Вестн. офтальмологии. – 2008. – № 1. – С. 3-5.
7. Flammer J., Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? // Surv. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 52. – Suppl. 2. – P. 162-173.
8. Gupta N., Yucel Y.H. Glaucoma as neurodegenerative disease // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 18. – P. 110-114.
9. Gupta N., Yucel Y.H. What changes can we expect in the brain of glaucoma patients? // Surv. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 52. – Suppl. 2. – P. 122-126.
10. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol. Dis. – 2005. – Vol. 18. – P. 336-345.

Поступила в печать 06.06.2011