

Пептиды кортексин и ретиналамин в нейропротекторной терапии глаукомы

Марченко Л.Н.¹, Рожко Ю.И.², Кривун А.О.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

■ **Обследованы пациенты с открытоугольной глаукомой I-III стадии для определения нейропротекторного действия препаратов Ретиналамин и Кортексин. Терапия состояла из парабулбарных инъекций Ретиналамина и внутримышечных инъекций Кортексина. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Объективными морфометрическими и электрофизиологическими методами установлено, что при применении пептидов увеличивается толщина слоя нервных волокон сетчатки, площадь нейроретинального пояса, амплитуда и латентность а- и в-волн электроретинограммы. Профиль эффективности, безопасности и переносимости препаратов позволяет предполагать, что они хорошо подходят как средства первого ряда для различных терапевтических модальностей при глаукоме.**

Ключевые слова: нейропротекция, Кортексин, Ретиналамин, глаукома

PEPTIDES CORTECSIN AND RETINALAMIN IN NEUROPROTECTIVE TREATMENT OF GLAUCOMA

L. Marchenko¹, Yu. Razhko², A. Krivun²

¹ Belarus State Medical University

² The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

Patients with open-angle glaucoma of I-III stages were recruited into the study for definition of neuroprotective action of Cortecsin and Retinalamin preparations. The therapy was

consisted of parabolbar injections of Retinalamin and intramuscular injections of Cortecsin. The time of observation was 6 months. Using morphometric and electrophysiological studies it was confirmed that the thickness of nerve fibers layer of retina, the area of neuroretinal zonule, the amplituden and latency of a- and b-waves of electroretinogram increase and the diameter of excavation decreases. The profile of effectiveness, safety and acceptability of the preparations allows assuming that they are right as means of the first row for various therapeutic modalities in patients with glaucoma.

Key words: neuroprotection, Cortecsin, Retinalamin, glaucoma

Согласно современным представлениям о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), основной клинической характеристикой заболевания является наличие глаукомной оптиконеуропатии. Следствием постановки диагноза ПОУГ должно быть принятие решения о назначении адекватной нейропротекторной терапии (НПТ). Значительное расширение спектра НПТ лекарствами нового поколения различных фармакологических групп и фиксированных комбинаций препаратов обусловили удлинение периода медикаментозной терапии у большого процента больных с ПОУГ.

До недавнего времени в нашей стране препаратами первой линии выбора в лечении глаукомы были антиоксиданты, средства антиэксайтотоксического действия, блокаторы Са-каналов. Появление на фармакологическом рынке РБ пептидных препаратов

(Кортексин и Ретиналамин) расширило возможности НПТ [1].

Кортексин обладает тропным действием в отношении коры головного мозга и регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления в коре, зрительном нерве и нейронах сетчатки. Ретиналамин уменьшает деструктивные изменения в пигментном эпителии сетчатки, модулирует активность клеточных элементов сетчатки, улучшает эффективность функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, стимулирует фибринолитическую активность крови и оказывает иммуномодулирующее влияние [2, 3].

Действие цитомединов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клетки. После экзогенного введения полипептидов происходит выброс эндогенных регуляторных пептидов, для которых введенный пептид является индуктором. Эффект пептидного каркаса приводит к пролонгированию эффекта цитомединов, который сохраняется даже после полного разрушения первоначального индуктора [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить нейропротекторное действие пептидов Ретиналамин и Кортексин у пациентов с ПОУГ I-III стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в 2009 г. в исследование рекрутировано 39 пациентов с ПОУГ I-III стадии (78 глаз) в возрасте от 40 до 56 лет (48; 42-53), из них 13 женщин (33,3%) и 26 мужчин (66,7%). Больным НПТ не проводилась в течение минимум 3 мес. При диагностике в глазах одного пациента разных стадий ПОУГ их относили в соответствующие группы.

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный диагноз ПОУГ,
- нормализованное внутриглазное давление (ВГД),

- рефракция не выше $\pm 5,0$ дптр,
- наличие письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения:

- диабетическая ретинопатия,
- оптиконейропатии неглаукомного генеза,
- макулярная дистрофия,
- выраженная патология хрусталика,
- лечение иными препаратами с НПТ действием,
- аллергические реакции на исследуемые препараты.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Визометрия, авторефрактометрия, тонография, статическая автоматическая периметрия (САП), оптическая когерентная томография (ОКТ), сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП), электроретинография (ЭРГ).

Повторные исследования проводили на 10 день применения препаратов и через 1, 3 и 6 месяцев после завершения курса лечения.

Схема терапии

Всем больным проведена стандартная схема терапии, которая состояла из 10 билатеральных парабальбарных инъекций Ретиналамина в дозе 5 мг и 10 внутримышечных инъекций Кортексина в дозе 10 мг («ГЕРО-ФАРМ», Россия).

Корректность данной схемы лечения продиктована В.Н. Алексеевым с соавт., которые изучали влияние пептидов на глаукомный процесс, как в эксперименте, так и в клинике. В их исследовании приняли участие 120 больных ПОУГ I-III стадии, разделенных на 3 группы: 1 группа получала парабальбарные инъекции Ретиналамина и внутримышечные инъекции Кортексина, 2 группа – Ретиналамин в субтеноново пространство, 3 группа – Кортекин в субтеноново пространство. Авторы пришли к выводу, что максимальный эффект зарегистрирован при *комбинированном лечении*, положительный длительный результат получен даже при III стадии ПОУГ [5].

В исследовании Ю.В. Налобновой с соавт. по изучению эффективности Ретиналамина при глаукоме, проведенном в соответствии с международными требованиями с использованием слепого плацебо-контролируемого

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациентов (Ме)

Показатель	Стадия ПОУГ (глаза)		
	I, n=19	II, n=51	III, n=8
Возраст, лет	45,00	49,00	54,50
Острота зрения, ед.	1,00	0,80	0,30
Рефракция, (±) дптр	0,75	0,25	1,00
Р0, мм рт.ст.	17,25	16,35	16,15
Диаметр диска, мм	1,99	1,83	2,00
Диаметр экскавации, мм	0,52	0,82	1,50
Площадь диска, мм ²	2,29	2,28	2,30
Площадь экскавации, мм ²	0,60	1,07	1,30
Площадь НРП, мм ²	2,10	0,92	0,80
Э/Д по вертикали	0,34	0,58	0,71
СНВС верх, мкм	100,50	73,25	65,30
СНВС низ, мкм	96,40	71,75	62,25
СНВС висок, мкм	82,40	79,50	60,25
СНВС нос, мкм	91,50	78,00	59,00
СНВС по кругу, мкм	69,45	60,95	50,20

метода, анализ полученных результатов показал положительную динамику зрительных функций только в группе больных, которым вводился Ретиналамин. В группе контроля клинически значимых изменений отмечено не было [6]. Выводы авторов позволили нам не использовать контрольную группу.

Оценку результатов лечения проводили в зависимости от:

- выраженности нейропротекторного действия,
- длительности сохранения клинического эффекта,
- наличия местного и общего побочного действия.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы STATISTICA 8.0. Для сравнения результатов лечения на различных сроках наблюдения использовался критерий Вилкоксона. Параметры представлены в формате медианы (Ме), нижнего и верхнего квартиля (Q_{25} , Q_{75}). Критический уровень значимости различия между показателями при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика в трех группах представлена в таблице 1. Из нее видно, что средний возраст больных с далеко зашедшей стадией был выше в среднем на 9 лет в сравнении с пациентами с начальной стадией глаукомы ($p < 0,001$), что соответствует прогредиентному течению заболевания.

Группы были сопоставимы по рефракции и ВГД. Результаты ОКТ и СЛП соответствовали стадии глаукомы. Диаметр диска во всех группах обследованных не отличался. Отношение экскавация/диск (Э/Д) увеличивалось с повышением стадии заболевания от 0,30 до 0,71. Площадь нейроретинального пояса (НРП) была наименьшей (0,80 мм²) в глазах с III стадией глаукомы.

Толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), измеренная ОКТ, была наибольшей в верхнем квадранте при I стадии и наименьшей – в назальном при III стадии. СНВС, измеренный СЛП, отличался от данных предыдущего метода из-за разных областей сканирования и варьировал в среднем от 50,20 мкм при III до 69,45 мкм при I стадии ПОУГ.

Отмечена положительная динамика остро-

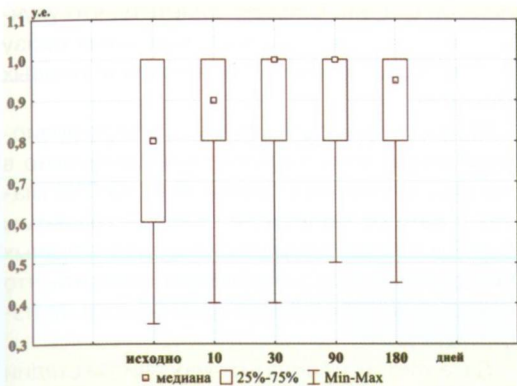


Рисунок 1. Значение остроты зрения при развитой стадии ПОУГ

ты зрения с коррекцией в трех группах. В глазах с I стадией глаукомы показатель был максимальным и через 6 месяцев наблюдения. В глазах с III стадией через 3 месяца после курса лечения визус был выше исходного на 31,1% (0,39 единиц). Динамика показателя при II стадии ПОУГ показана на рисунке 1, из которого видно, что острота зрения значительно повысилась к концу курса лечения до 0,90 ($p=0,018$) и оставалась стабильно высокой в течение 6 месяцев.

Оценены морфометрические параметры диска зрительного нерва на фоне НПТ. Диаметр диска служил контролем для дислокации референтных точек для конгруэнтных во времени измерений. Отмечена тенденция к уменьшению диаметра экскавации в глазах с I и III стадией. При II стадии глаукомы он снизился на 9,8% до 0,74 мм к 30 дню наблюдения ($p=0,033$), и изменение оставалось значимым после 6 мес. ($p=0,048$). Соотношение Э/Д не имело выраженной динамики ($p>0,05$).

Увеличение площади НРП не достигло значимого уровня при начальной и далеко зашедшей стадии. Однако, как видно из рисунка 2, при развитой стадии глаукомы НРП стал увеличиваться в конце курса лечения, достигая максимума к 1 месяцу, и волнообразно снижаясь к 6 мес. наблюдения. На 10 день НПТ при II стадии зафиксировано

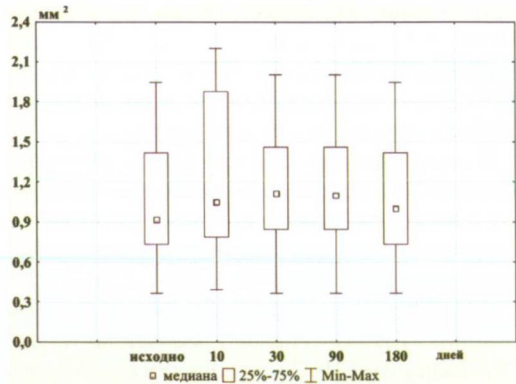


Рисунок 2. Площадь НРП при развитой стадии ПОУГ

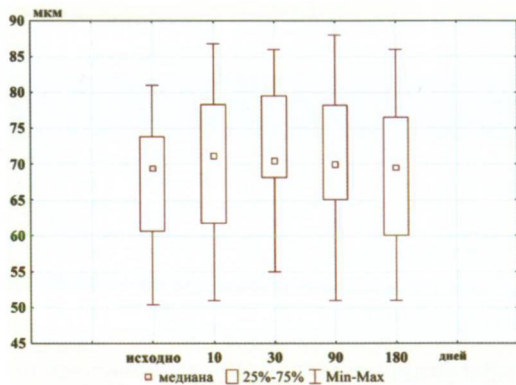


Рисунок 3. Средняя толщина СНВС при развитой стадии ПОУГ

максимальное увеличение верхнего квартильного интервала и Q_{75} . Через месяц после лечения площадь НРП была выше исходной на 19,6% и составила 1,10 мм² ($p=0,027$).

Наибольший интерес представляла динамика толщины СНВС в перипапиллярной области, измеренная двумя методами. Так при I стадии документировано ее увеличение в 13 глазах (68,4%), но оно не было значимым. Только к 3 мес. наблюдения установлено увеличение СНВС в назальном квадранте (до 98,4 мкм) на уровне тенденции статистической значимости ($p=0,067$), сохраняющееся на

протяжении 6 месяцев. В глазах со II стадией ПОУГ ОКТ зафиксировано повышение толщины СНВС на 10-30 день НПТ во всех квадрантах, однако, по показателю медианы результат не был пролонгированным (рис. 3).

В свою очередь, область СНВС, сканированная СЛП, показала значимое увеличение толщины слоя нервных волокон при развитой стадии заболевания, начиная с 3 месяца наблюдения ($p=0,026$).

В 3 (37,5%) глазах при далеко зашедшей стадии глаукомы отмечено уменьшение средней толщины СНВС к концу срока наблюдения. Некоторое ухудшение показателей при III стадии свидетельствует о развитии уже запущенного процесса апоптоза в ретинальных ганглиозных клетках (РГК). Необходимо начинать НПТ на ранних стадиях заболевания.

Таблица 2.
Исходные показатели общей ЭРГ (Me)

Показатель	Стадия ПОУГ		
	I, n=19	II, n=51	III, n=8
a1, латентность, мс	16,70	16,60	12,00
a2, латентность, мс	23,00	22,60	18,00
b1 латентность, мс	32,75	34,30	31,20
b2 латентность, мс	37,35	37,40	35,30
a1, амплитуда, мкВ	13,35	12,85	13,45
a2, амплитуда, мкВ	10,10	9,66	11,43

Регистрация общей ЭРГ выполнялась по принципам и стандартам, рекомендуемым ISCEV. Исходные данные представлены в таблице 2, из которой следует, что средние показатели находились в пределах возрастной нормы.

Анализ ЭРГ во всех группах во время исследования выявил полиморфность данных. Показатели электроретинограммы не были патологическими, что объясняется тем, что при заболеваниях зрительного нерва ЭРГ, как правило, нормальна. В результате проведенной НПТ увеличилась функциональная активность всех слоев сетчатки, в большей степени фоторецепторов. При начальной стадии глаукомы увеличение амплитудных показателей не превышало 1-7%, что свидетельствует об отсутствии нарушений синаптической передачи в патогенезе заболевания

на этой стадии. Следует отметить, что улучшение показателей происходило как сразу после курса лечения, так и течение первых месяцев.

Максимальное улучшение электрофизиологических показателей было выявлено в глазах с развитой стадией. В 4 (50,0%) глазах с далеко зашедшей стадией глаукомы было установлено улучшение амплитудных показателей, при этом следует отметить, что показатели латентности практически не изменились.

Латентность b1-волны при развитой стадии заболевания до лечения – 34,30 мс, после курса лечения она увеличилась на 8,6% и составила 37,25 мс ($p=0,046$), через 1 месяц после лечения она была выше исходной на 10,1% и составила 37,76 мс ($p=0,034$). Через 3 месяца показатель в среднем вернулся к исходному уровню (до 33,95 мс).

При II стадии ПОУГ амплитуда a1-волны до лечения составила 12,85 мкВ, через месяц после лечения она увеличилась на 9,1% и составила 14,00 мкВ, через 3 месяца она была выше исходной на 7,3% – 13,79 мкВ ($p<0,05$).

В 8 (10,3%) глазах в разные сроки наблюдения диагностировано снижение показателей b-волн, однако не всегда угнетение b-волны отражает органические нарушения в сетчатке. Это связано с тем, что фоторецепторы имеют синаптические окончания не на одной, а на нескольких биполярных клетках. Нарушение процессов пространственной суммации в сетчатке, даже при отсутствии в ней выраженных органических изменений, неизбежно отражается на амплитудных параметрах ЭРГ, что приводит к изменению соотношения амплитуд a- и b- волн в общей ЭРГ [7]. Следует отметить, что в нашем исследовании соотношения волн не менялись на всех сроках наблюдения.

Улучшение данных ЭРГ при всех стадиях ПОУГ было стабильным в течение 3 месяцев в 33 (41,3%) глазах и в 10 (12,8%) глазах – в течение 6 мес., что свидетельствует о продолжительности нейропротекторного действия Кортексина и Ретиналамина.

По результатам САП установлено умень-

47-52

шение площади скотом и улучшение светочувствительности сетчатки к концу курса лечения при всех стадиях глаукомы.

Особое внимание уделяли местной переносимости и наличию побочных эффектов при применении Ретиналамина и Кортексина. Лишь у одной пациентки отмечалась местная реакция на парабульбарное введение препарата в виде отека век, который исчезал в течение суток самопроизвольно, что позволило не отказываться от схемы лечения. Описанная в литературе возможность болевых ощущений, нарастающих с последующими инъекциями, не зафиксирована ни в одном случае [3, 8].

Общих побочных явлений при применении препаратов не наблюдали. Напротив, больные отмечали нормализацию слуха, памяти и сна, при мигрени наступала длительная ремиссия.

Из 39 пациентов 31 (79,5%) завершили 6-месячное исследование. После 3-го месяца 4 человека исключены из анализа данных, т.к. прошли повторный курс НПТ. По разным причинам 4 человека не являлись в назначенное для обследования время.

Итак, объективными морфометрическими и электрофизиологическими исследованиями подтверждено, что пептидные препараты Кортексин и Ретиналамин обладают нейроретинотекторным действием: увеличивает толщина СНВС, площадь НРП, амплитуда и латентность а- и b-волн.

Вместе с тем, результаты функционального исследования остроты зрения оказались выше морфометрических как при начальной, так и при развитой и далеко зашедшей стадиях глаукомы. Их не следует связывать с влиянием человеческого фактора на проведение субъективного метода определения остроты зрения. Скорее полученные данные подтверждают, что глаукома – это нейродегенеративное заболевание не только зрительного нерва, но и всего зрительного анализатора. Значит часть аксонов РГК располагается вне глаза, формируя зрительный нерв, хиазму и оптический тракт. ПОУГ, помимо повреждения РГК, также воздействует на постретинальные структуры, включая

латеральные колленчатые тела, таламус и первичную зрительную кору [9]. Следовательно, проведенное нами исследование внутриглазных структурных изменений не отражают в полной мере результаты положительного влияния цитомединов Кортексин и Ретиналамин на зрительный анализатор.

Таким образом, исследование показало, что включение Ретиналамина и Кортексина в лечение ПОУГ оказывает благоприятное действие на выраженность нейрооптикопатии, способствует стабилизации зрительных функций. Установлена безопасность и хорошая переносимость Ретиналамина и Кортексина при лечении у пациентов с ПОУГ, отсутствие у них побочных эффектов.

Препараты Ретиналамин и Кортексин в проведенном исследовании проявили себя как эффективный медикаментозный комплекс при использовании у больных с ПОУГ. Профиль эффективности, безопасности и переносимости препаратов указывает, что они хорошо подходят как средства первого ряда для различных терапевтических модальностей при первичной глаукоме. Объединение нескольких средств различного механизма действия в единую лечебную схему позволяет добиться лучшего терапевтического результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование свидетельствует, что включение Кортексина и Ретиналамина в комплекс лечебных мероприятий при ПОУГ влияет на темпы развития глаукомной оптиконейропатии с частичным восстановлением функции зрительного анализатора, что подтверждается результатами визометрии, САП, ОКТ, СЛП и ЭРГ.

Ретиналамин и Кортексин хорошо переносятся пациентами и безопасны в применении. Препараты в использованных дозировках (5 и 10 мг соответственно) не оказывают отрицательного влияния на общее функциональное состояние организма.

Применение Ретиналамина и Кортексина в комплексной терапии открытоугольной глаукомы является патогенетически обоснован-

ной лечебной технологией, поскольку схема лечения сочетает свойства двух цитомединов различного происхождения. Использование в качестве нейропротекторов пептидных препаратов обеспечивает выраженный и пролонгированный результат и не препятствует применению других лечебных и реабилитационных мероприятий.

Благодарность

Авторы выражают благодарность офтальмологам Ж.И. Ленковой, Д.П. Глушко, Н.А. Ребенок и А.Г. Юрковцу за помощь в сборе клинического материала.

Конфликт интересов

Исследование проведено в соответствии с кодексом этики Хельсинской (1964) и Копенгагенской (1994) деклараций без коммерческой поддержки. Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейроретинопротекторное действие кортексина и ретиналамина в терапии открытоугольной глаукомы / Ю.И. Рожко и [др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 3.
2. Нероев, В.В. Пептиды в нейропротекторной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным офтальмотонусом / В.В. Нероев, В.П. Еричев, Д.Н. Ловпаче // Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии / под ред. И.Б. Максимова, В.В. Нероева. – СПб.: Наука, 2007. – С. 32-37.
3. Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями ПОУГ / В.П. Еричев [и др.] // Глаукома. – 2005. – № 1. – С. 18-24.
4. Хавинсон, В.Х. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии / В.Х. Хавинсон, С.В. Трофимова. – СПб., 2004. – 48 с.
5. Нейропротекция при ПОУГ / В.Н. Алексеев [и др.] // Глаукома: теории, тенденции, технологии: материалы VI Международ. конф., Москва, 5 декабря 2008 г. / редкол.: А.П. Нестеров [и др.]. – М., 2008. – С. 31-45.
6. Применение цитомединов в офтальмологии / Ю.В. Налобнова [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2003. – № 2. – С. 176-178.
7. Шамшинова, А.М. Клиническая физиология зрения / А.М. Шамшинова. – М., 2006. – 956 с.
8. Оценка нейропротекторного действия ретиналамина в лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой / Ю.С. Астахов [и др.] // Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии / под ред. И.Б. Максимова, В.В. Нероева. – СПб.: Наука, 2007. – С. 38-46.
9. Марченко, Л.Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва / Л.Н. Марченко. – Минск: УП ИВЦ Минфина, 2003. – 363 с.