

П.А. Бездетко, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней Харьковского национального медицинского университета

Нейропротекторное лечение глаукомы

Глаукома (или, как ее называли ранее, «болезнь аристократов») не щадит ни богатых, ни бедных, и до настоящего времени остается одной из основных причин, приводящих к инвалидности и неизлечимой слепоте. Сохранение зрительных функций не гарантирует ни наличие огромного арсенала гипотензивных препаратов, ни успешное проведение современных микроинвазивных хирургических вмешательств, особенно если их выполняют на поздних стадиях заболевания.

В настоящее время около 10-15% больных глаукомой даже при условии адекватного лечения обречены на слепоту. Так, недавняя серия крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований представила информацию о том, что достижение целевого внутриглазного давления (ВГД) не является синонимом стабилизации прогрессирования глаукомы. Во многих случаях глаукома прогрессирует даже на фоне сохранения целевого ВГД: например, в исследовании CNTG у 12-18% пациентов с глаукомой отмечалось ее прогрессирование на фоне 30% снижения ВГД, в исследовании EMGT у 45% пациентов, у которых было достигнуто снижение среднего ВГД на 25%, в течение 6 лет наблюдалось прогрессирование заболевания.

Глаукома является наиболее распространенной оптической нейропатией (ОН) и лидирует в структуре причин слепоты. Она характеризуется патологической дегенерацией ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), структурными повреждениями в головке зрительного нерва. В результате гибели нейронов при глаукоме возникает дефект слоя нервных волокон сетчатки, истончение нейроретинального ободка с экскавацией диска зрительного нерва (ДЗН) и необратимой потерей его волокон. Дегенерация нейронов при глаукоме не ограничивается сетчаткой, изменяются также нейроны латерального коллатерального тела и зрительной коры. Патологические явления усугубляются изменениями окружающих тканей, что вызвано активацией глиальных клеток, прежде всего астроцитов. Они начинают вырабатывать различные патологические субстанции, например эндотелин, суживающий сосуды, а также матриксные металлопротеиназы (ферменты, расщепляющие внеклеточный матрикс), что приводит к исчезновению последнего и замещению его другим субстратом. Это явление получило название «ремоделирование тканей». Именно этот процесс лежит в основе изменений решетчатой мембраны склеры при глаукоме, а также в основе самой сути глаукомного поражения — формирования глаукомной экскавации ДЗН. Кроме того, активированные астроциты продуцируют синтезу оксида азота (NO) и тем самым секретируют NO, который легко диффундирует в окружающие ткани, включая аксоны. При одновременном усилении образования кислорода в аксонах создаются условия для синтеза достаточно агрессивной молекулы — пероксинитрита. Последний проникает через аксоны вглубь сетчатки, провоцируя гибель ГКС, а распространение пероксинитрита по направлению к мозгу приводит к потере клеток в наружных коллатеральных телах.

Глаукомное поражение является следствием умеренной, но рецидивирующей реперфузии (восстановление кровообращения после его снижения в результате колебаний офтальмотонуса), что ассоциируется с усилением окислительного стресса и повышением уровня свободных радикалов, в частности супероксида. Наиболее ранние патологические изменения при глаукоме проявляются структурным повреждением митохондрий и гибелью клеток.

Важно подчеркнуть, что как механическое сдавление аксонов при глаукоме с высоким ВГД, так и ишемия при глаукоме с нормальным ВГД могут приводить к сопоставимой активации астроцитов.

Связано это с тем, что механизмы реперфузии и сопряженного с ней повреждения включаются как при флуктуации повышенного ВГД, когда происходит нарушение ауторегуляции кровообращения глаза (при глаукоме с высоким ВГД), так и при колебаниях офтальмотонуса, когда он относительно невысок (при нормотензивной глаукоме), когда также имеет место сосудистая дисрегуляция. Данная концепция объясняет, почему отсутствует жесткая грань между нормотензивной глаукомой и глаукомой с высоким ВГД.

Итог патологических механизмов один — формирование глаукомного поражения.

Проблемы, связанные с эффективностью лечения глаукомы, порождают вопрос: «Есть ли другие методы лечения этой болезни, не связанные со снижением ВГД?». В настоящее время ответа на него нет, но последние научные достижения в области лечения других нейродегенеративных заболеваний в сочетании с более глубоким пониманием механизмов развития глаукомы могут ускорить поиск терапевтических решений. Эти потенциально новые методы лечения направлены на предотвращение и блокирование гибели нейронов (нейропротекцию).

Каким образом нейропротекторы могут быть использованы для лечения глаукомы? Robert W. Nickells предположил, что эта болезнь имеет три отдельных этапа, которые тесно связаны между собой, как ряд домино (рис. 1)

Первый этап характеризуется повышением ВГД, что приводит к молекулярным

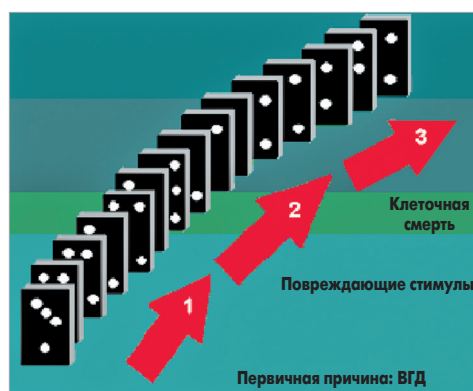


Рис. 1. Этапы развития глаукомной нейропатии по Robert W. Nickells

изменениям в ГКС, решетчатой пластинке и окружающих тканях.

Также отмечается поражение зрительного нерва. В настоящее время показано, что состояние ГКС зависит от целого ряда нейротрофинов, в особенности от нейротрофического фактора (BDNF). В результате повышения ВГД происходит блокировка ретроградного потока BDNF и аксоноплазматического транспорта на участке решетчатой пластинки. На сегодняшний день не установлено, как долго ГКС могут выжить без BDNF, но тесты, проведенные на культуре клеток, показывают, что этот период составляет всего лишь несколько дней.

Второй этап повреждения, связанный с глаукомой, — это освобождение экзотоксинов, способных вызывать повреждение клеток. ГКС высокочувствительны к цитотоксическому эффекту глутамата. В последнее время установлено наличие повышенного уровня глутамата в стекловидном теле у людей, больных глаукомой, и обезьян с экспериментальной глаукомой. Хотя в количественном выражении его показатели были небольшими,

аналогичной концентрации оказалось достаточно, чтобы вызвать прогрессирующую гибель ГКС у крыс, подвергавшихся хроническому воздействию глутамата. В настоящее время не известно, что стимулирует увеличение продукции данного вещества при глаукоме; предполагают, что на этот процесс влияет ишемия нейронов. Возможно также, что любое повреждение может вызвать высвобождение глутамата. Поскольку свободные радикалы кислорода нарушают процесс абсорбции глутамата астроцитами, значительным повышением концентрации глутамата сопровождается также окислительный стресс.

Третий этап — гибель клеток. Существует множество потенциальных причин инициации патологического процесса, однако общим в патогенезе глаукомы считается запуск воспалительного каскада, который приводит к ускоренному апоптозу ГКС. Много исследователей согласны с мнением, что в механизме гибели ГКС (апоптоза) принимают участие как механические, так и сосудистые факторы. Механические факторы связываются, в первую очередь, с повышением ВГД, что приводит к блокаде аксоплазматического тока и прекращению поступления нейротрофических веществ. Сосудистые факторы провоцируют снижение перфузионного давления, недостаточность ауторегуляции и вазоспазм. В результате всего возникает ишемия области головки зрительного нерва, что приводит к уменьшению количества аденозинтрифосфата, повышению уровня глутамата, активации N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, увеличению поступления ионов кальция в клетки, фрагментации ДНК и, как следствие, к апоптозу клетки. Суммарная схема поражения зрительного нерва при глаукоме представлена на рисунке 2.

Нейротропная терапия при глаукоме

Есть множество фармакотерапевтических агентов, воздействующих на различные молекулярные пути, ведущие к гибели клеток. В совокупности эти вещества называются нейропротекторами. Если сравнить прогрессирование глаукомы с рядом домино, можно рассматривать снижение ВГД как устранение основополагающего повреждающего фактора первоначального падения домино.



П.А. Бездетко

Допускают, что при раннем воздействии на ВГД можно заблокировать прогресс всей цепной реакции, однако на практике гипотензивная терапия демонстрирует переменный успех. Но тем не менее в основе нейропротекторного лечения глаукомы лежит снижение ВГД до целевого. Уровни целевого ВГД в зависимости от стадии глаукомы представлены в таблице 1.

На сегодняшний день для обеспечения оптимального эффекта гипотензивного лечения глаукомы необходимо использовать препараты, позволяющие снижать ВГД на 25% и более.

В целом термин «нейропротекция», часто используемый в неврологической практике, трактуется как «мероприятия, направленные на предотвращение каскада реакций, вызывающих поражение нейронов». По мнению ряда исследователей, нейропротекцию при глаукоме можно разделить на прямую и непрямую. Препараты, оказывающие прямое нейропротекторное действие, непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва и препятствуют их гибели; непрямые нейропротекторы влияют на различные факторы риска повреждения нервных клеток (повышение ВГД, ухудшение кровообращения в конкретной области и другие состояния, которые усугубляют явления ишемии в зоне головки зрительного нерва).

Нейрофизиологические исследования последних лет позволили выделить фармакологические препараты, обеспечивающие прямое нейропротекторное действие: блокаторы кальциевых каналов — БКК (нифедипин, флунаризин, бетаксолол); антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин); антиоксиданты (лютеин, зеаксантин, витамины С и Е, экстракты гинкго билоба); средства, способствующие повышению продукции BDNF (бримонидин, цилиарный нейротрофин и др.) и цитомедины.

БКК, контролируя поступление ионов кальция внутрь ГКС и эндотелия сосудов, реализуют прямое нейропротекторное действие и обеспечивают вазоселективный

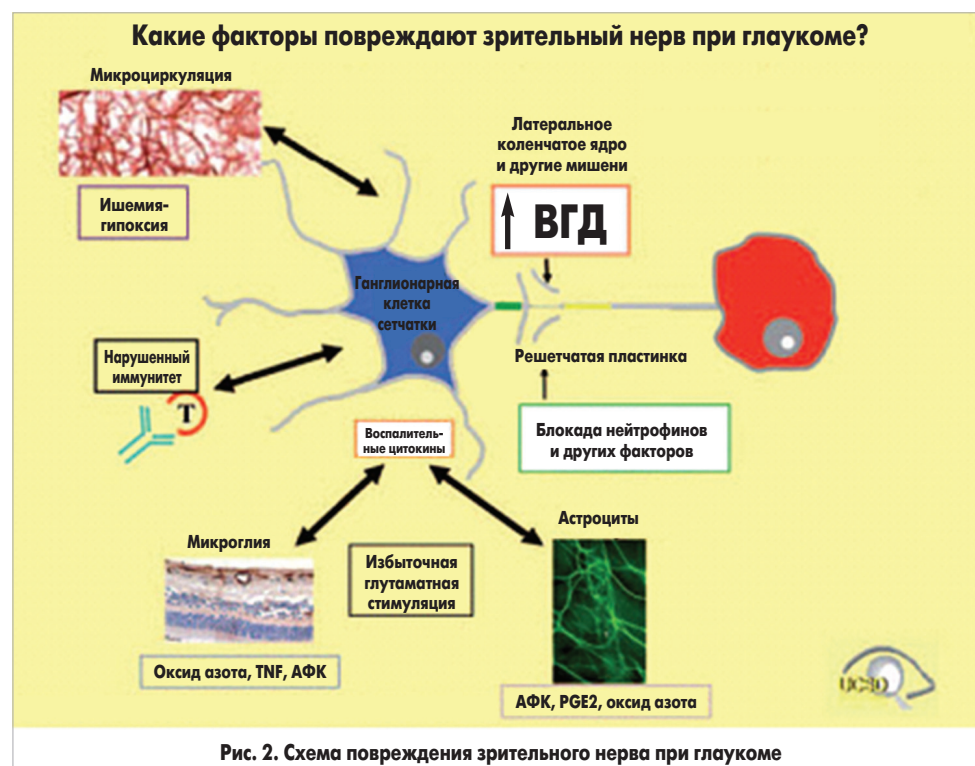


Рис. 2. Схема повреждения зрительного нерва при глаукоме

Таблиця 1. Уровни целевого ВГД в зависимости от стадии глаукомы

Стадия	Предлагаемый верхний предел целевого ВГД, рассчитанный на основе продолжительности жизни, ее качества и факторов риска для прогрессирования заболевания	Исследования
Подозрение на наличие глаукомы с необходимым лечением	24 мм рт. ст. с 20% снижением от исходного уровня	OHTS EGPS
Ранняя	20 мм рт. ст. с 25% снижением ВГД от исходного уровня	EMGTS CIGTS
Умеренная	17 мм рт. ст. с 30% снижением ВГД от исходного уровня	CNTGS AGIS
Выраженная	14 мм рт. ст. с 30% снижением ВГД от исходного уровня	AGIS Odberg

эффект (что можно рассматривать как не-прямое нейропротекторное влияние).

Системное и местное применение БКК в комплексном лечении больных глаукомой создает условия для длительной защиты ГКС на уровне их соматической мембраны от разрушительного действия ишемии, обеспечивая более устойчивое равновесие морфофункционального состояния зрительного анализатора у больных глаукомой (З.Ф. Веселовская, Н.Н. Веселовская, 2011).

Мемантин оказывает модулирующее (на глутаматергическую систему, являясь неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов), патогенетическое (на дегенеративные процессы в центральной и периферической нервной системе) и нейропротекторное действие; регулирует ионный транспорт, блокируя кальциевые каналы; нормализует мембранный потенциал; улучшает процесс передачи нервного импульса. Клинические исследования по применению данного препарата в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой были проведены Ю.С. Астаховым и соавт. (2004). Ученые наблюдали улучшение функциональных показателей и результатов исследования зрительных вызванных потенциалов мозга на фоне 3-недельного применения мемантина. К сожалению, в Украине данный препарат не зарегистрирован. В качестве альтернативы можно использовать цитиколин, обладающий прямым нейропротекторным эффектом.

Прямое нейропротекторное действие оказывают цитомедины, или пептидные биорегуляторы, эффективность которых в лечении глаукоматозной ОН была показана в работах Ю.С. Астахова и соавт. (2005), В.Н. Алексеева и соавт. (2006), Е.А. Егорова и соавт. (2006) и В.П. Еричева и соавт. (2006).

Одной из нейропротекторных стратегий, рассматривающихся на современном этапе в качестве лечения глаукомы, является предоставление различных источников BDNF для ГКС. Ее эффективность уже была доказана в эксперименте на крысах. Интравитреальные инъекции экзогенного BDNF и других факторов роста значительно снижают скорость гибели клеток ганглия после проведения невротомии.

Для предотвращения оксидативного стресса целесообразно применение антиоксидантов. Одним из лидеров этого направления лечения в офтальмологии является Окювайт® Комплит (омега

3 жирные кислоты, лютеин и зеаксантин, цинк, витамины С и Е).

Синтез оксида азота, его взаимодействие с супероксидом и образование пероксинитрита рассматриваются как один из ключевых механизмов апоптоза ГКС при глаукоме. Этот процесс может быть ингибирован блокаторами NO-синтазы. Применение селективного блокатора нейрональной NO-синтазы имидазола продемонстрировало клинический успех в клинике ишемических поражений мозга. Условно селективная блокада индукцибельной NO-синтазы аминуганидином также оказывает мощное нейропротекторное действие даже в условиях повышенного ВГД. Данный препарат предложен А. Neufeld в 2004 г. в качестве нейропротектора в лечении глаукоматозной ОН. Исходя из позиций признаваемой в настоящее время важной роли NO в патогенезе данной патологии, указанное направление нейропротекторного лечения глаукомы представляется перспективным.

Непрямая нейропротекция предполагает снижение влияния любых факторов риска, провоцирующих прогрессирование глаукоматозной ОН: снижение повышенного ВГД, улучшение кровообращения в системе зрительного нерва и сетчатой оболочке, нормализацию артериального давления, лечение аутоиммунных заболеваний и гормональных нарушений. Непрямое нейропротекторное действие оказывают гипотензивные препараты, лазерные и хирургические вмешательства, реваскуляризирующие операции, а также ряд лекарственных средств (ангиопротекторы, спазмолитики, анаболические стероиды, биостимуляторы и адаптогены, нейротропные препараты и др.). На основании имеющихся данных нами была разработана оригинальная схема лечения глаукоматозной ОН (табл. 2)

В качестве препаратов для непрямого нейропротекции возможно применение антигипоксантов, статинов и ангиопротекторов.

Данную схему можно использовать не только для лечения больных глаукоматозной ОН, но и у пациентов с нейропатией зрительного нерва другого генеза.

Если принять во внимание, что главным условием проведения нейропротекторной терапии является стойкая нормализация офтальмотонуса, то наиболее предпочтительным в лечении глаукомы будет препарат, одновременно снижающий ВГД и обладающий прямым

Таблиця 2. Оригинальная схема лечения глаукоматозной ОН

Препарат	Доза	Курс лечения
БКК Нимфедипин Нимодипин	10 мг, по 1 таблетке 1 р/сут	От 2 нед до 1 мес
Антагонисты NMDA-рецепторов Цитиколин Бримонидин BDNF-фактор Кортексин	500 мг, по 1 таблетке 2 р/сут По 1 капле 2 р/сут	Минимальный курс – 45 дней
Бримонидин	Содержимое флакона (5 мл) растворяют в 1-2 мл 0,5% раствора новокаина или 0,9% NaCl. Парабульбарно По 1 капле 2 р/сут (с интервалом 12 ч)	В течение 10 дней
Антиоксиданты Окювайт® Комплит	По 1 капсуле 1 р/сут во время приема пищи	Минимальный курс – 1 мес

нейропротекторным действием на клеточном уровне. Бримонидин можно отнести к прямым нейропротекторам двойного механизма действия:

- повышение уровня BDNF;
- антагонист NMDA-рецепторов.

Выраженный нейропротекторный эффект БКК обеспечивается прямым влиянием на нейроны (блокада кальциевых каналов соматической мембраны нервных клеток) и дополнительным вазоселективным влиянием. Накоплено большое количество данных о сосудистых эффектах бетаксолола. Суммируя результаты исследований, можно сделать следующие выводы. Во-первых, бетаксолол увеличивает скорость линейного кровотока в сосудах сетчатки и ДЗН. Во-вторых, он расширяет мелкие артерии и артериолы сетчатки и ДЗН у животных и человека.

Прямое нейропротекторное действие простагландинов связывают с блокадой индукцибельной NO-синтазы. Экспериментальные исследования по определению количества выживших в условиях действия глутамата ГКС показали: применение латанопроста защищает нейроны от проникновения в них ионов кальция,

что также свидетельствует о прямом нейропротекторном действии данного препарата, имеющем дозозависимый характер (N. Odani, 2007). В эксперименте выявлена антиоксидантная активность латанопроста (Н.И. Курышева и соавт., 2004). Доступны публикации об антиагрегантных и вазодилатирующих свойствах данного препарата (О. Ман, 2000). Все это свидетельствует о возможном прямом нейропротекторном действии латанопроста.

Нейропротекторное действие бримонидина реализуется благодаря различным механизмам: торможению высвобождения глутамата, регулированию притока кальция к ГКС, модуляции NMDA-рецепторов, регуляции BDNF-фактора. Благодаря двойному (гипотензивному и нейропротекторному) действию препарат может быть успешно использован в лечении глаукомы. Обобщив данные, представленные выше, были выделены препараты для местного применения, обладающие комбинированным нейропротекторным действием (табл. 3).

Статья печатается в сокращении.



Таблиця 3. Гипотензивные препараты для местного применения, обладающие комбинированным нейропротекторным действием

Препарат / механизм нейропротекции	Блокада кальциевых каналов	Повышение уровня BDNF-фактора	Блокада NMDA-рецепторов	Антиоксидантное: ингибирование NO-синтазы	Усиление кровотока в центральной артерии сетчатки и задних длинных цилиарных артериях
Бетаксолол	+				+
Бримонидин		+	+		+
Простагландины				+	+

Люксфен® - BRIMONIDIUM

2мг/мл - 5мл краплі очні

БІЛЬШЕ, НІЖ КЕРУВАННЯ ГЛАУКОМОЮ

КОНТРОЛЬ
зниження внутрішньоочного тиску на 20-30%*

ЗАХИСТ
клінічно доведена пряма нейропротекція ГКС**

по 1 краплі 2 рази на день
корекція дози для людей літнього віку не потрібна



ЄВРОПЕЙСЬКИЙ БРИМОНІДИН В ЕКОНОМІЧНО ВИГІДНІЙ УПАКОВЦІ***

Скорочена інформація про препарат ЛЮКСФЕН® / LUXFEN® (бримонідин) краплі очні 2 мг/мл по 5 мл. Показання: відкритокутова глаукома або підвищений ВОТ. Монотерапія у пацієнтів, яким протипоказано застосування місцевих β-блокаторів. У складі комплексної терапії з іншими препаратами для зниження ВОТ, коли монотерапія не дає бажаного результату. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин препарату; дитячий вік; період вагітності та годування груддю. Одночасне застосування з інгібіторами MAO та антидепресантами, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад, із трициклічними антидепресантами та міансеріном). Побічні реакції: подразнення очей, розпливчасте бачення, очна алергічна реакція, фотофобія, ерозія рогівки та кератопатія, сухість в очах, блідість кон'юнктиви, порушення зору, кон'юнктивіт, ірит, м'яз, іридоцикліт, свербіж повік; відчуття серцебиття/аритмії (у тому числі брадикардія та тахікардія), АГ, артеріальна гіпотензія; головний біль, сонливість, запаморочення; симптоми заворування верхніх дихальних шляхів, сухість слизової оболонки носа, диспное; втома, астения. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АБ «Санітас» Каунас, Литва. Повна інформація про лікарський препарат знаходиться в інструкції з медичного застосування. Інформація для працівників медичної та фармацевтичної сфер. Призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики Р.П. МОЗ України № UA/11660/01/01 від 09.08.2011

ТОВ «ВАЛЕАНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ»
вул. Професора Підвисоцького, 6-В, Київ, 01103, Україна
тел. +38 044 459 04 84

