

Нейропротекторная терапия в офтальмологии: тройка лидеров от компании Nikorpharm

Обзор зарубежной литературы

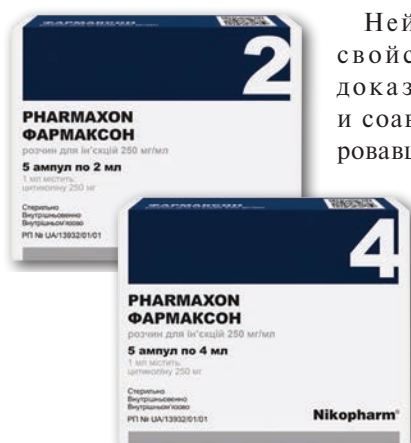
Особенности современных условий жизни, длительное пребывание перед экраном телевизора и монитором ПК, компьютеризация учебных и трудовых процессов, высокая распространенность сосудистых и травматических поражений органа зрения сопряжены с ранним возникновением и стремительным прогрессированием дистрофических, дегенеративных, сосудистых заболеваний глаз у лиц молодого и пожилого возраста.

Предупредить прогрессирующее снижение остроты зрения и не допустить возникновения слепоты можно посредством дополнения стандартной терапии лекарственными средствами нейропротекторного действия, такими как Фармаксон (цитиколин), Никомекс (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и Милдрокард-Н (мельдоний), которые представлены на отечественном фармацевтическом рынке компанией Nikorpharm. Накоплены данные, указывающие на результативность применения этих препаратов в качестве нейропротекторной терапии в офтальмологической практике.

Фармаксон

Особенностью этого препарата является его действующее вещество — цитиколин.

Являясь естественным метаболитом физиологических реакций организма, цитиколин активирует биосинтез структурных фосфолипидов мембран нейронов, увеличивает образование фосфатидилхолина, способствует регенерации нервных волокон зрительного нерва (Roberti G. et al., 2015), стимулирует дофаминергическую систему в головном мозге и сетчатке (Mao J. et al., 2016).



Нейропротекторные свойства цитиколина доказали A. Matteucci и соавт. (2014), анализирувшие состояние культуры клеток сетчатки, полученной от эмбрионов крыс, после их обработки эксайтотоксичным раствором глутамата или помещения культивируемых клеток в среду

с очень высоким содержанием глюкозы. Оказалось, что предварительное введение цитиколина в дозе 100 мкмоль препятствовало повреждению нейрональных клеток и снижало активность процессов апоптоза. В то же время использование чрезвычайно высоких концентраций цитиколина (1000 мкмоль) не сопровождается каким-либо повреждением нейрональных клеток сетчатки.

В другой работе, состоявшей из двух фаз, экспериментальной и клинической, также доказаны нейропротекторные свойства цитиколина. Первоначально G. Roberti и соавт. (2014) вводили 1% и 2% раствор цитиколина в конъюнктивальный мешок мышам линии CD1 на протяжении 3 дней, а затем использовали топический цитиколин (3 р/сут) в составе комбинированной терапии у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на протяжении 2 мес. Анализ результатов экспериментальной фазы исследования при помощи жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии доказал системную абсорбцию препарата. Применение цитиколина у больных ПОУГ сопровождалось улучшением функции ганглионарных клеток сетчатки: уменьшением амплитуды потенциала P50 ($p=0,04$) и увеличением амплитуды P50-N95 ($p<0,0001$) электроретинограмм; выявленная особенность сохранялась даже спустя 30 дней отмывочного периода ($p=0,01$ и $p=0,002$ соответственно).

J. Mao и соавт. (2016) считают, что цитиколин может успешно использоваться в лечении миопии. К такому выводу исследователи пришли, наблюдая за морскими свинками, подвергшимися зрительной депривации. Внутривитреальное введение цитиколина (500 мкг/кг 2 р/сут на протяжении 10 дней) уменьшало степень миопии (от $-3,25\pm 0,77$ до $-0,62\pm 0,47$ D; $p<0,001$) и повышало уровень дофамина в сетчатке (от $0,55\pm 0,21$ до $0,81\pm 0,24$ нг; $p<0,01$).

Результаты многочисленных клинических исследований доказали эффективность цитиколина в лечении офтальмологической патологии. Например, М. Фролов и соавт. (2010), наблюдавшие за состоянием больных ПОУГ, установили, что назначение цитиколина способствует увеличению остроты зрения, улучшению периметрических индексов статической автоматической периметрии, стабилизации показателей ретинометрии.

Исследователи утверждают, что эффективность комбинированной терапии с включением цитиколина превосходит результативность стандартного консервативного лечения глаукомы.

Г. Шкребец и соавт. (2012) успешно использовали цитиколин в лечении молодых лиц, страдавших первичной ювенильной глаукомой, миопией с нормализованным внутриглазным давлением: применение препарата сопровождалось улучшением и/или стабилизацией зрительных функций. Улучшение/стабилизацию электрофизиологических показателей после курсового лечения цитиколином исследователи квалифицировали как «стабилизацию функционального состояния зрительного нерва и внутренних слоев сетчатки, что косвенно можно расценить как благоприятный признак в прогнозе глаукомной оптической нейропатии».

Цитиколин успешно используется в педиатрии. Р. Pawar и соавт. (2014) рандомизировали детей 4-13 лет, страдавших амблиопией, для проведения окклюзионной терапии в сочетании с введением цитиколина или изолированного применения окклюзионной повязки на протяжении 12 мес. По сравнению со стандартным лечением включение цитиколина в состав комплексной терапии амблиопии способствовало улучшению остроты зрения ($p<0,0001$) как у детей младшего возраста (<7 лет), так и у участников более старшего возраста (>7 лет).

Таким образом, Фармаксон (цитиколин) может успешно использоваться в составе комбинированной терапии ПОУГ, первичной ювенильной глаукомы, миопии, амблиопии.

Никомекс

Секрет клинической эффективности препарата Никомекс кроется в многокомпонентном влиянии действующего вещества — этилметилгидроксипиридина сукцината: он является ингибитором перекисного окисления липидов, улучшает процессы метаболизма, повышает устойчивость клеток к гипоксии, обладает мембраностабилизирующим свойством, а также ангиопротекторной и антиагрегационной активностью (Глушенко И. и соавт., 2009).

Этилметилгидроксипиридина сукцинат стимулирует процессы синтеза коллагена, миграции и пролиферации кератоцитов роговицы, ускоряет процесс заживления ее поражений, улучшает качество репарации, снижая риск образования рубцов роговицы и конъюнктивы.



Никомекс рекомендуется использовать для лечения ПОУГ. Яркие примеры успешного клинического применения этого нейропротектора можно найти в работах различных авторов. По данным Е. Тур (2012), введение этилметилгидроксипиридина сукцината в схему комплексного лечения пациентов с ПОУГ оказывает положительное влияние на электрофизиологические пока-

затели состояния зрительного нерва и размеры суммарного поля зрения. Кроме того, применение препарата сопровождается выраженным вазотропным действием, проявляющимся нарастанием скорости кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС) спустя 3 мес после завершения курсового лечения.

Эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении ПОУГ доказана в ряде работ, выполненных под руководством Е. Егорова (2009, 2011). В своем первом исследовании ученые анализировали целесообразность применения указанного препарата в лечении больных глаукомной оптической нейропатией. Авторы доказали, что монотерапия способствовала улучшению остроты зрения на 0,05-0,2 ед. (среднее: 0,064 ед.; $p<0,05$) и расширению периферического поля зрения на $60-110^\circ$ (среднее: $78,3^\circ$; $p<0,05$). Ученые допускают комбинацию этилметилгидроксипиридина сукцината с другими препаратами (винпоцетином, депротеинизированными гемодериватами из крови телят, пентоксифиллином), поскольку такое сочетанное лечение позволяло достичь более значимого клинического эффекта, чем монотерапия: острота зрения возрастала на 0,05-0,3 ед. (среднее 0,08 ед.; $p<0,05$), периферическое зрение расширялось на $80-140^\circ$ ($91,7^\circ$; $p<0,05$).

В еще одной работе Е. Егорова (2011) также принимали участие больные ПОУГ, однако их рандомизировали для внутривенного (в/в) либо внутримышечного введения (100 мг или 300 мг соответственно) этилметилгидроксипиридина сукцината или проведения стандартной терапии на протяжении 14-21 дня (в зависимости от стадии глаукомы). Включение нейропротекторного препарата в схему комплексной терапии сопровождалось увеличением остроты зрения, уменьшением повышенного до лечения порога электрочувствительности и возрастанием сниженной электрической лабильности зрительного нерва. Авторы подчеркнули хорошую переносимость препарата.

Никомекс также может применяться у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: доказано, что по сравнению с поляризующей смесью ежедневное в/в введение 300 мг этилметилгидроксипиридина сукцината курсом 14 дней способствует увеличению остроты зрения на 0,05-0,2 ед. (среднее: 0,064 ед.; $p<0,05$) у геронтологических пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (Евсегнеева И. и соавт., 2014).

Милдрокард-Н

Препарат Милдрокард-Н в качестве активного вещества содержит 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат (мельдоний) и является структурным аналогом цу-бутиробетаина (близкого по строению к основному нейромедиатору сосудистой и нервной систем — ацетилхолину).



Известно, что мельдоний способен ингибировать фермент, ответственный за синтез карнитина, в результате чего в организме уменьшается концентрация последнего и замедляется процесс переноса длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальные мембраны. Одновременно с замедлением метаболизма длинноцепочечных жирных кислот мельдоний уменьшает потребность клеток в кислороде и увеличивает скорость метаболизма углеводов (гликолиза), при котором наблюдается наиболее эффективное образование АТФ в условиях кислородного голодания.

В работе А. Башкатова и соавт. (2016) доказана способность мельдония проникать в склеру глаза человека, что приводит к снижению коэффициента отражения за счет оптической иммерсии, при этом коэффициент диффузии мельдония в склере составлял $(1,31 \pm 0,6) \times 10^6 \text{ см}^2/\text{с}$.

А. Березняков и соавт. (2012) считают патогенетически обоснованным применение мельдония у больных сосудистой оптической нейропатией, а также у пациентов с окклюзией ЦАС и тромбозом центральной вены сетчатки.

Такой вывод ученые сделали в ходе клинического исследования, доказав, что применение мельдония в комплексном лечении окклюзионных поражений сетчатки и зрительного нерва позволяет существенно повысить эффективность лечения и улучшить зрительные функции.

Милдрокард-Н может быть рекомендован не только для лечения окклюзионных поражений сосудов сетчатки, но и для терапии ретинопатий различной этиологии (диабетической, гипертонической), гемофтальма.

Препараты Фармаксон, Никомекс, Милдрокард-Н компании Nikorfarm открывают широкие перспективы в современной нейропротекторной терапии в офтальмологии. Они обладают высокой эффективностью в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний органа зрения, сосудистой оптической нейропатии различного генеза и характеризуются благоприятным профилем безопасности.

Литература

1. Roberti G. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec; 16 (12): 28401-28417. Published online 2015 Nov 30. doi: 10.3390/jjms161226099

2. Mao J. Citicoline retards myopia progression following form deprivation in guinea pigs. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016 Jun; 241 (11):1258-1263. doi: 10.1177/1535370216638773. Epub 2016 Mar 14.

3. Matteucci A. Neuroprotective Effects of Citicoline in Vitro Models of Retinal Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2014 Apr; 15 (4): 6286-6297. Published online 2014 Apr 14. doi: 10.3390/jjms15046286

4. Roberti G. A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2014 May; 62 (5): 549-553. doi: 10.4103/0301-4738.133484

5. Фролов М.А. Влияние цитиколина (CDP - CHOLINE) на зрительные функции и некоторые лабораторные показатели липидного спектра сыворотки крови у больных первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»* № 3 от 16.09.2010: 82.

6. Шкребец Г.В., Должич Г.И. Нейропротекторная терапия в комплексном лечении глаукомной оптической нейропатии при близорукости высокой степени. *Офтальмохирургия* № 1 2012. <http://www.eyepress.ru/article.aspx?10895>

7. Prachee Vasant Pawar. Effectiveness of the addition of citicoline to patching in the treatment of amblyopia around visual maturity: A randomized controlled trial. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Feb; 62 (2): 124-129. doi: 10.4103/0301-4738.128586

8. Глушенко И. и соавт. Средство для профилактики и лечения офтальмологических заболеваний. <http://bd.patent.su/2359000-2359999/pat/servlet/servletcef5.html>

9. Тур Е. Автореферат диссертации по медицине на тему Влияние мексидола на чувствительность зрительного нерва и скорость кровотока в артериях глазного яблока у больных первичной открытоугольной глаукомой. 2012.

10. Егоров Е.А. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»* № 3 от 14.09.2011. http://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Meksidol_v_kompleksnom_lechenii_glaukomy/

11. Егоров Е.А. Применение препарата Мексидол у больных дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаз. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»* №4 от 01.10.2009: 145.

12. Евсегнеева И.В. Применение Мексидола в лечении больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями ЖКТ в сочетании с атеросклерозом брюшной аорты и возрастной макулярной дегенерацией. <http://umedp.ru/articles>

13. Bashkatov A.N., Genina E.A., Kamenskikh T.G., Tuchin V.V. Investigation of Mildronat® Diffusion in Human Eye Sclera. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2016, vol. 16, iss. 3, pp. 167-177. DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-3-167-177.

14. Березняков А. Применение мельдония в лечении нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.* 2012. № 22 (141). Выпуск 20/1.

Подготовила **Лада Матвеева**



ДАЙДЖЕСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Курение во время беременности и вес младенца при рождении ассоциированы с толщиной сетчатки ребенка в будущем

Цель настоящего исследования заключалась в изучении связи между курением матери во время беременности и низким весом ребенка при рождении с изменением толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС).

Ученые проанализировали данные всех детей (n=6090), родившихся в Копенгагене (Дания) в 2000 г. Использовалась информация о весе младенца при рождении, течении беременности и сопутствующих заболеваниях из медицинского реестра актовых записей о рождении. Родители ответили на вопросы анкеты относительно наличия вредных привычек. В качестве первичной конечной точки была принята толщина слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки, определенная методом оптической когерентной томографии.

Общее количество пациентов в популяционном исследовании The Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study составило 1323 человека (средний возраст 11,7 года; 47,8% – мальчики). Согласно анализу, средняя толщина СНВС участников составила $104 \pm 9,6$ мкм. После поправки на различные факторы (пол, возраст, вес при рождении, рост, массу тела, стадию физического развития по Таннеру, длину оси глаза и сферический эквивалент рефракции глаза) было отмечено, что толщина слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки у 227 участников, чьи матери курили во время беременности, была на 5,7 мкм меньше таковой у детей, не подвергшихся воздействию табачного дыма (95% доверительный интервал (ДИ) 4,3-7,1; $p < 0,001$). Ученые также зафиксировали связь между толщиной СНВС и весом новорожденного: так, у пациентов, чей вес при рождении не превышал 2500 г, СНВС был в среднем на 3,5 мкм тоньше, чем у детей с нормальной массой тела при рождении (95% ДИ 0,6-6,3; $p = 0,02$).

С учетом полученных данных можно сделать вывод, что воздействие курения пренатально и низкий вес при рождении независимо связаны с уменьшением толщины СНВС у детей в последующем (в возрасте 11-12 лет). Результаты настоящего исследования подтверждают уже имеющуюся информацию об отдаленных негативных последствиях влияния отрицательных факторов в период внутриутробного развития ребенка на сетчатку глаза и зрительный нерв и в очередной раз свидетельствуют в пользу полного отказа от курения во время беременности.

Ashina H., Olsen E.M. et al. Association of Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Weight With Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children Aged 11 or 12 Years. *JAMA Ophthalmol.* Published online March 2, 2017.

Итоги 5-летнего сравнения эффективности и безопасности дренажей Ahmed и Baerveldt при глаукоме

На ежегодном конгрессе Американского общества глаукомы (г. Коронадо, Калифорния) были представлены результаты сравнительных клинических исследований дренажных систем Baerveldt и Ahmed (Ahmed Versus Baerveldt Comparison – ABC и Ahmed Versus Baerveldt – AVB). Специалисты подвели итоги 5-летнего сравнения и пришли к выводу, что имплантат Baerveldt более эффективен, чем клапан Ahmed, однако сопряжен с повышенным риском развития осложнений.

В исследовании, проведенном под руководством D. Budenz из Университета Северной Каролины, 514 пациентов с рефрактерной глаукомой, у которых трабекулоэктомия не представлялась возможной или не принесла должного результата, были рандомизированы для имплантации дренажа Baerveldt (n=247) или клапана Ahmed (n=267). По окончании 5-летнего периода наблюдения эксперты пришли к выводу, что применение имплантата Baerveldt ассоциировано с более высокой вероятностью достижения хороших клинических результатов в сравнении с клапаном Ahmed (63 vs 51% соответственно; $p = 0,007$). Среднее значение внутриглазного давления (ВГД) в группе имплантата Baerveldt было меньшим, чем в группе клапана Ahmed (13,2 vs 15,8 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,001$), как и среднее число требуемых лекарственных средств для медикаментозной коррекции ВГД (1,5 vs 1,9 соответственно; $p = 0,023$). Однако ученые отмечают, что частота серьезных неблагоприятных исходов в группе имплантата Baerveldt превышала таковую в группе клапана Ahmed (табл.).

По словам авторов, выбор дренажной системы для лечения глаукомы должен зависеть от целевого значения ВГД, соблюдения режима лечения и того, насколько важно понизить ВГД в течение короткого времени. Клапанный механизм имплантата Ahmed предотвращает избыточную фильтрацию водянистой влаги в раннем послеоперационном периоде, тем самым снижая вероятность развития

гипотонии. Стрoение же имплантата Baerveldt не позволяет регулировать отток внутриглазной жидкости в раннем послеоперационном периоде, объем дренируемой переднекамерной влаги может быть ограничен лишь через 6 недель посредством наложения хирургических швов.

Таблица. Неблагоприятные исходы при использовании ABC и AVB					
	Имплантат Baerveldt (n=247)		Клапан Ahmed (n=267)		Значение p
Причина терапевтической неудачи	n	%	n	%	
Гипотония	11	4,0	1	0,4	0,002
Высокое ВГД	56	23,0	112	42,0	<0,001
Выраженная потеря зрения	18	7,0	13	4,9	0,25
Необходимость в удалении имплантата	6	2,0	4	2,0	0,53
Общий итог	91	37,0	130	49,0	0,007

Таким образом, использование дренажной системы Baerveldt позволяет достичь положительного эффекта в большем количестве случаев, но вместе с тем чаще требует дополнительных вмешательств и иногда сопровождается серьезными осложнениями.

Budenz D. et al. Final Data Show Baerveldt Implant More Effective, Less Safe. *Medscape*, 02 March 2017. American Glaucoma Society (AGS) 2017 Annual Meeting. Presented March 2, 2017.

Прием глюкозаминов ассоциирован с повышением ВГД

В онлайн-выпуске журнала Eye были опубликованы результаты недавнего клинического исследования, в очередной раз подтверждающие ассоциацию между применением глюкозамина сульфата, широко используемого в клинической практике для терапии остеоартрита (ОА), и повышением ВГД. Аминомоносахарид глюкозамин входит в состав гликозаминогликанов, содержащихся в хрящевой ткани, сухожилиях, артериях и роговице глаза. Глюкозамин также участвует в поддержании морфологических свойств и функций трабекулярной сети.

В ретроспективном исследовании под руководством Н. Esfandiari приняли участие 88 пациентов с ОА (средний возраст 57,7 года; 76% – женщины), проходивших лечение в ревматологической клинике с июля 2014 по март 2015 года. Из испытания были исключены пациенты с любыми офтальмологическими заболеваниями, способными повлиять на биомеханические свойства роговицы. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 750 мг глюкозамина сульфата или плацебо 3 р/сутки на протяжении 3 месяцев.

Исходное среднее значение ВГД в группе лечения составляло 12,4 мм рт.ст., а в группе плацебо – 13,0 мм рт.ст. ($p = 0,329$). Спустя 1 и 3 месяца терапии данный показатель увеличился до 12,6 и 13,5 мм рт.ст. по сравнению с 12,9 ($p = 0,688$) и 13,0 мм рт.ст. ($p = 0,023$) в группе плацебо соответственно. Повышение ВГД более чем на 2 мм рт.ст. было зарегистрировано у 34% пациентов группы глюкозамина сульфата и 23,5% участников группы плацебо. Средний возраст пациентов, при котором увеличение ВГД на ≥ 2 мм рт.ст. было наиболее характерным, составил 66 лет. Повышенный риск развития офтальмогипертензии не был связан с гендерной принадлежностью, наличием у больных сахарного диабета или сердечно-сосудистых заболеваний. Применение глюкозамина сульфата не вызвало изменений биомеханических параметров корнеосклеральной оболочки глаза: роговично-компенсированного давления, показателя тонометрии, аналогичного результату тонометрии по Гольдману, корнеального гистерезиса и фактора резистентности роговицы.

Эксперты считают, что возрастание ВГД связано с накоплением гликозаминогликанов в юкстаканаликулярной сети, приводящим к сужению трабекулярных пространств. В дополнение высокая концентрация гликозаминогликанов приводит к увеличению осмотического давления жидкости передней камеры глаза, вызывая набухание и уменьшение размера трабекулярных пор.

Ученые отмечают некоторые недостатки данного исследования, в частности указывают на короткий период наблюдения и слишком малое количество участников, однако призывают тщательно мониторировать уровень ВГД во время приема глюкозамина сульфата, особенно у больных с повышенным риском развития глаукомы.

Esfandiari H., Pakravan M. et al. Effect of glucosamine on intraocular pressure: a randomized clinical trial. *Eye* 31, 389-394, March 2017.

Подготовила **Дарья Коваленко**