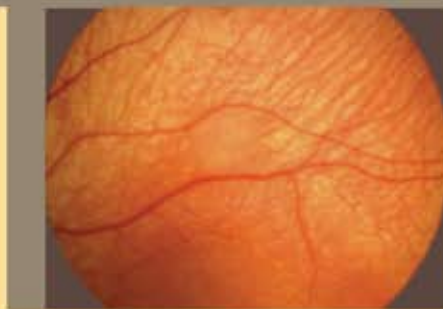


РЕТИНАЛАМИН®

Нейропротекция
в офтальмологии



«Наука»
2007

ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ РЕТИНАЛАМИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Ю.С. Астахов, доктор медицинских наук, профессор;

Е.В. Бутин,

Н.В. Морозова, кандидат медицинских наук;

В.О. Соколов, кандидат медицинских наук

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П.Павлова,

Санкт-Петербург, Россия

Состояние вопроса

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — большая группа заболеваний глаза, характеризующаяся повышением внутриглазного давления за пределы толерантного для зрительного нерва уровня, глаукомной оптической нейропатией и типичным снижением зрительных функций (Нестеров А.П., 2004).

Снижение внутриглазного давления у больных глаукомой не всегда приводит к стабилизации зрительных функций [7], даже несмотря на достаточно низкие величины внутриглазного давления (ВГД).

В связи с этим, весьма важным является поиски новых путей лечения первичной глаукомы. Речь идет не только о снижении внутриглазного давления до уровня более низкого, чем среднестатистическая норма, но и о путях сохранения волокон зрительного нерва или, как это принято называть, о нейропротекторном лечении [6]. Под нейропротекцией понимают способность вещества «защищать» нейроны от воздействия повреждающих факторов, в частности, от ишемии, которая при глаукоме может быть вызвана как повышением ВГД, так и различными сосудистыми факторами [8]. В настоящее время проблема нейропротекции при глаукоме выходит на первый план и широко обсуждается офтальмологами.

Предотвратить гибель ганглиозных клеток (апоптоз) можно снижением ВГД до величины ниже толерантного и применением специальных лекарственных средств, предотвращающих гибель клеток. Существует несколько групп таких лекарственных средств:

- антиоксиданты, препараты антиэксайтотоксического действия,
- блокаторы Са-каналов,
- цитомедины.

В эксперименте изучаются вещества нейротрофического действия и генная терапия.

В последние годы широкое распространение получила терапия, связанная с применением пептидных препаратов в офтальмологии, таких как кортексин, ретиналамин, эпिताламин, которые способствуют сохранению регуляторных механизмов межклеточного взаимодействия в виде восстановления в организме больного синтеза тканеспецифичных белков [5].

Методы исследования

Клинические наблюдения за больными, применявшими нейропротекторные препараты, в основном заключаются в субъективной оценке сохранности зрительных функций и, в первую очередь, поля зрения [3, 4].

В связи с этим, возникает вопрос: как оценить нейропротекторный эффект препарата при глаукоме не только субъективно, но и с помощью объективных методов исследования?

Для достижения этой цели использовались следующие диагностические тесты:

1. Вакуум-компрессионный тест с контролем зрительно вызванных корковых потенциалов (ЗВКП), позволяющий регистрировать зрительные вызванные потенциалы коры головного мозга при исходном ВГД и при искусственном повышении офтальмотонуса на 10 мм рт. ст. до назначения препарата и на фоне его применения [1]. Известно, что увеличение ВГД приводит к увеличению латентности и снижению амплитуды волны Р-100 ЗВКП [2].

Изменения амплитуды и латентности при дозированном повышении ВГД до назначения препарата и на фоне его действия позволяют рассчитать нейропротекторный эффект препарата.

2. Сканирующая лазерная ретинальная томография с помощью прибора фирмы Heidelberg Engineering (HRT-II), позволяющая осуществлять количественный мониторинг морфометрических изменений головки зрительного нерва и слоя волокон ганглиозных клеток сетчатки [9].

Цель исследования

Определение нейропротекторного действия препарата ретиналамин («ГЕРОФАРМ», Россия) у больных с первичной открытоугольной глаукомой I–III стадий.

Ретиналамин назначали в виде парабульбарных инъекций ежедневно по 5,0 мг. Повторные исследования проводились на десятый день применения препарата.

В исследование были включены только пациенты с нормализованным ВГД после лазерной трабекулопластики или других хирургических операций у больных с I, II и III стадиями ПОУГ.

Больного размещали в экранированной камере. Активный электрод (затылочный) накладывали на 1,5–2,0 см выше затылочного бугра над областью проекции зрительной зоны коры головного мозга. Индифферентные электроды помещали на мочках ушей. Исследование «фоновых» ЗВКП проводили монокулярно на стандартную вспышку силой света равной $2\text{cd}/\text{t}^2$, частотой 0,5 Гц. Фиксировались исходные (фоновые) показатели амплитуды и латентности волны Р-100 ЗВКП до индуцированной вакуумкомпрессии.

Оценив исходные данные ЗВКП, и измерив ВГД, пациенту накладывали на склеру снаружи от лимба, вакуумную чашечку-присоску, соединенную с вакуумным насосом. Дозируя уровень вакуума под склеральной чашечкой, регулировали величину ВГД, которая оценивалась стандартным тонометром Маклакова. При этом добивались повышения ВГД на 10 мм рт. ст. от его исходного уровня. Компрессию проводили в течение двух минут, с одновременной регистрацией ЗВКП.

Сравнивали изменения показателей ЗВКП под действием индуцированного — повышенного ВГД у больных с первичной открытоугольной глаукомой I—III стадий до и на фоне инъекций ретиналамина.

Конфокальная сканирующая ретинотомография HRT-II проводилась по стандартной методике, рекомендуемой фирмой Heidelberg Engineering. При анализе лазерной сканирующей конфокальной ретинотомограммы оценивались следующие стереометрические параметры диска зрительно-го нерва (ДЗН) до и на фоне применения препарата:

- площадь нейроретинального ободка;
- объем нейроретинального ободка;
- средняя толщина ретинальных нервных волокон.

Всем пациентам также выполнялось офтальмологическое обследование с использованием следующих методик: авторефрактометрия, визометрия с коррекцией и без коррекции, компьютерная периметрия, тонометрия с тонометром Маклакова, прямая офтальмоскопия, биомикроскопия, гониоскопия с линзой Гольдмана.

Результаты исследования

Для оценки нейропротекторного действия ретиналамина обследовано 37 человек (64 глаза), помимо этого, у 41 человека (65 глаз) с глаукомой проведены морфометрические исследования зрительных нервов до и на фоне лечения ретиналамином (табл. 1).

При сравнении показателей ЗВКП установлено (табл. 1), что на фоне применения ретиналамина повышение ВГД, вызванное вакуум-компрессией приводило к достоверно меньшим изменениям амплитуды и латентности волны Р-100 ЗВКП. Причем, «защитное» действие препарата проявляется во всех стадиях глаукомы.

На рисунках 1 и 2 представлена разница показателей изменений латентности и амплитуды ЗВКП на фоне вакуум-компрессии у пациентов в начальной стадии ПОУГ до и на фоне ретиналамина.

Заштрихованный сектор показывает, насколько уменьшилась разница показателей латентности и амплитуды ЗВКП при вакуум-компрессии до и на фоне ретиналамина. Это уменьшение разницы показателей латентности и амплитуды при вакуум-компрессии до и на фоне лечения препаратом, выраженная в % соотношении, позволяет объективно оценить эффективность препарата.

На рис. 3 приведены сводные данные по эффективности ретиналамина у больных с I—III стадиями глаукомы. Как следует из диаграммы, эффективность ретиналамина на фоне вакуум-компрессии с контролем ЗВКП в начальной стадии глаукомы по латентности составила

Таблица 1

Показатели ЗВКП волны Р-100 на фоне ретиналамина в условиях индуцированной вакуум-компрессии у пациентов с ПОУГ I-III стадий

	ВГД (мм. рт. ст.)	Начальная ПОУГ (n=21)		Развитая ПОУГ (n=19)		Далекозашед. ПОУГ (n=24)	
		Латентн. Р-100 (мс)	Амплитуда Р-100 (мкВ)	Латентн. Р-100 (мс)	Амплитуда Р-100 (мкВ)	Латентн. Р-100 (мс)	Амплитуда Р-100 (мкВ)
До применения препарата							
1. Исходные данные до повышения ВГД	19,9±0,54	117,1±0,16	16,8±0,2	125,1±0,14	11,5±0,2	132,1±0,23	7,3±0,17
2. При вакуумной компрессии	30,5±0,49	124,2±0,29	11,3±0,3	131,9±0,39	7,2±0,16	137,9±0,21	4,0±0,2
Достоверность разности между группами 1-2	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01
Δ 1-2	10,8±0,51	7,1±0,29	5,5±0,24	6,78±0,46	4,14±0,25	5,8±0,16	3,26±0,23
На фоне препарата							
3. На фоне ретиналамина до повышения ВГД	19,6±0,49	117,0±0,2	17,0±0,3	125,0±0,22	11,5±0,21	132,2±0,22	7,6±0,26
4. На фоне ретиналамина при вакуумной компрессии	29,5±0,65	121,2±0,3	14,2±0,3	128,3±0,42	9,8±0,47	135,2±0,19	5,7±0,32
Достоверность разности (t) между группами 3-4	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,05	P<0,05	P<0,01
Δ 3-4	10,1±0,8	4,1±0,39	2,9±0,35	3,38±0,47	1,5±0,54	3,0±0,15	1,8±0,25
Разница (Δ) Δ 1-2 и Δ 3-4	0,7±1,23	3,1±0,51	2,54±0,26	3,4±0,38	2,6±0,37	2,8±0,14	1,43±0,22
Достоверность разности (t) Δ 1-2 и Δ 3-4	Разница не доказана	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01
Эффективность действия препарата в (%)		42,2%	47,3%	50,1%	63,7%	48,3%	44,7%

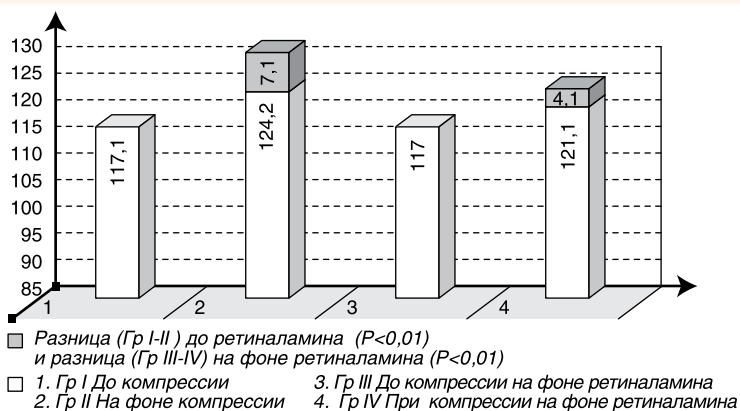


Рис. 1. Разница показателей ЗВКП (латентности) волны P-100 (мсек) до компрессии и при индуцированной вакуум-компрессии до и на фоне ретиналамина в начальной стадии ПОУГ

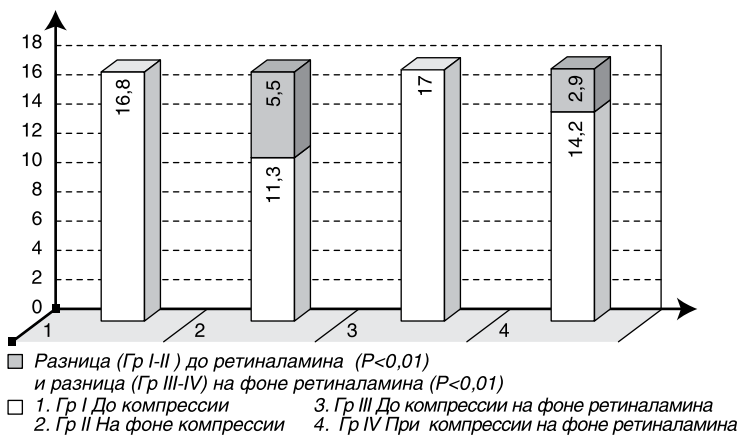


Рис. 2. Разница показателей ЗВКП (амплитуды) волны P-100 (мкВ) до компрессии и при индуцированной вакуум-компрессии до и на фоне ретиналамина в начальной стадии ПОУГ

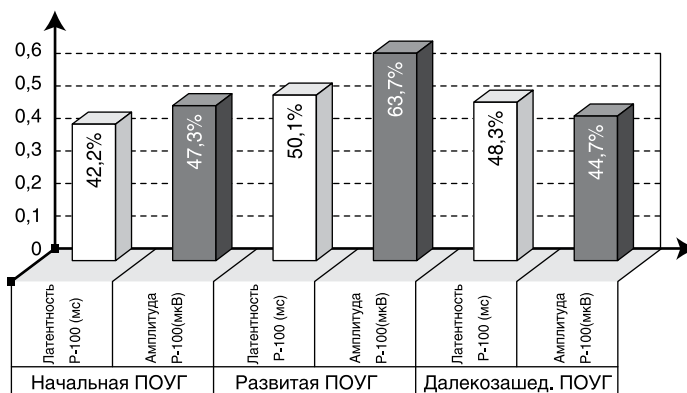


Рис. 3. Эффективность ретиналамина по данным вакуум-компрессионной пробы с контролем ЗВКП у пациентов с ПОУГ I-III стадий (%)

Таблица 2

Показатели HRT II до и на фоне ретиналамина у пациентов с ПОУГ I-III стадий

	Начальная ПОУГ (n=24)			Развитая ПОУГ (n=21)			Далекозашедшая ПОУГ (n=20)		
	Площадь нейроретинального пояска	Объем нейроретинального пояска	Средняя толщина ретинальных нервных волокон	Площадь нейроретинального пояска	Объем нейроретинального пояска	Средняя толщина ретинальных нервных волокон	Площадь нейроретинального пояска	Объем нейроретинального пояска	Средняя толщина ретинальных нервных волокон
Исходные данные до ретиналамина	1,58 ±0,06	0,45 ±0,04	0,25 ±0,02	1,45 ±0,12	0,34 ±0,03	0,19 ±0,02	0,68 ±0,07	0,1 ±0,01	0,09 ±0,01
На фоне ретиналамина	1,58 ±0,06	0,47 ±0,04	0,27 ±0,02	1,44 ±0,17	0,38 ±0,06	0,21 ±0,02	0,78 ±0,1	0,12 ±0,03	0,1 ±0,03
Достоверность разности (t) между группами 1-2	-	-	P<0,05	-	P<0,05	P<0,05	-	-	-

42,2 %, по амплитуде 47,3 %, в развитой стадии – по латентности 50,1 % и 63,7 % по амплитуде, в далеко зашедшей – по латентности 48,3 %, а по амплитуде 44,7 %.

Данные по изменениям морфометрических показателей ДЗН до ретиналамина и на фоне действия препарата представлены в табл. 2.

На рисунке 4 представлены морфометрические данные ДЗН из таблицы 2.

При анализе HRT–II на фоне применения препарата установлено (табл. 2, рис. 4) достоверное увеличение средней толщины ретинальных нервных волокон у пациентов в начальной и развитой стадиях глаукомы.

В результате проведенного лечения ретиналамином острота зрения достоверно повысилась в начальной и развитой стадиях глаукомы ($p<0,05$). При этом в далекозашедшей стадии глаукомы клинического значимого повышения остроты зрения, к сожалению, не наблюдалось (рис. 5).

Как видно из рисунка 6, курсовое применение ретиналамина оказало достоверное уменьшение количества абсолютных скотом в начальной и развитой стадиях глаукомы. Однако существенных изменений количества относительных и абсолютных скотом в далекозашедшей стадии глаукомы не получено.

Выводы

1. Объективными электрофизиологическими исследованиями доказано, что препарат ретиналамин обладает нейропротекторным действием (увеличивает толерантность зрительного нерва к повышенной нагрузке) в начальной, развитой и далекозашедшей стадиях глаукомы.

2. Анализ структурных изменений зрительного нерва (по данным HRT-II) показал достоверное увеличение средней толщины ретинальных

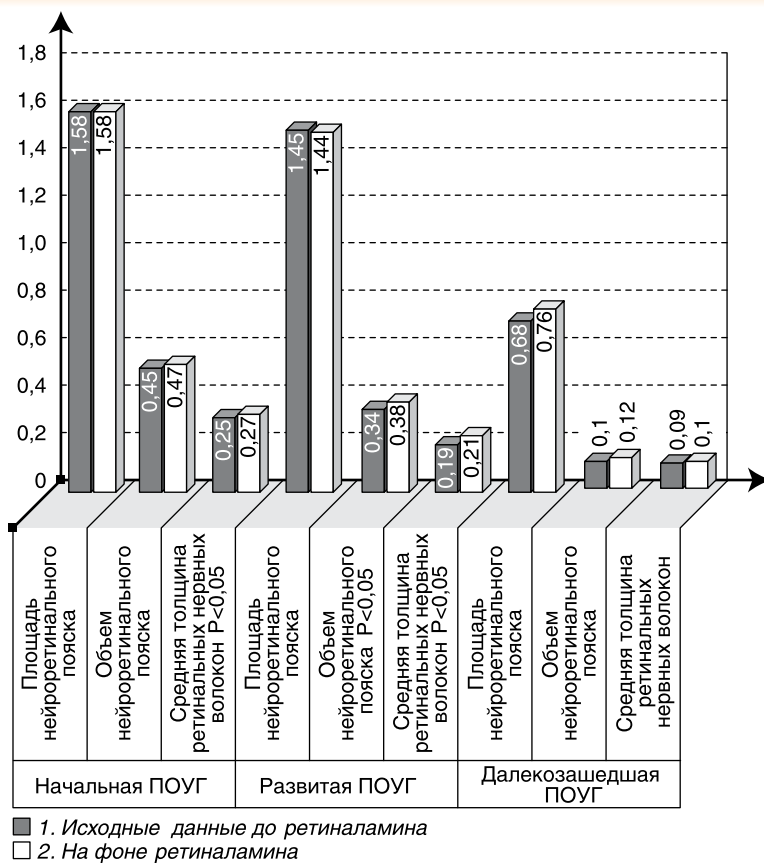


Рис. 4. Показатели НРТ-II до и на фоне ретиналамина у пациентов с ПОУГ I–III стадий

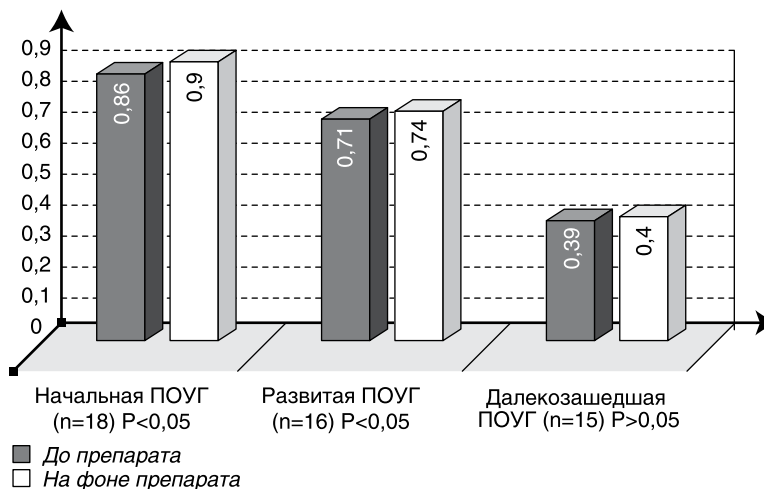


Рис. 5. Влияние терапии на динамику остроты зрения до и на фоне ретиналамина у больных с ПОУГ I–III стадий

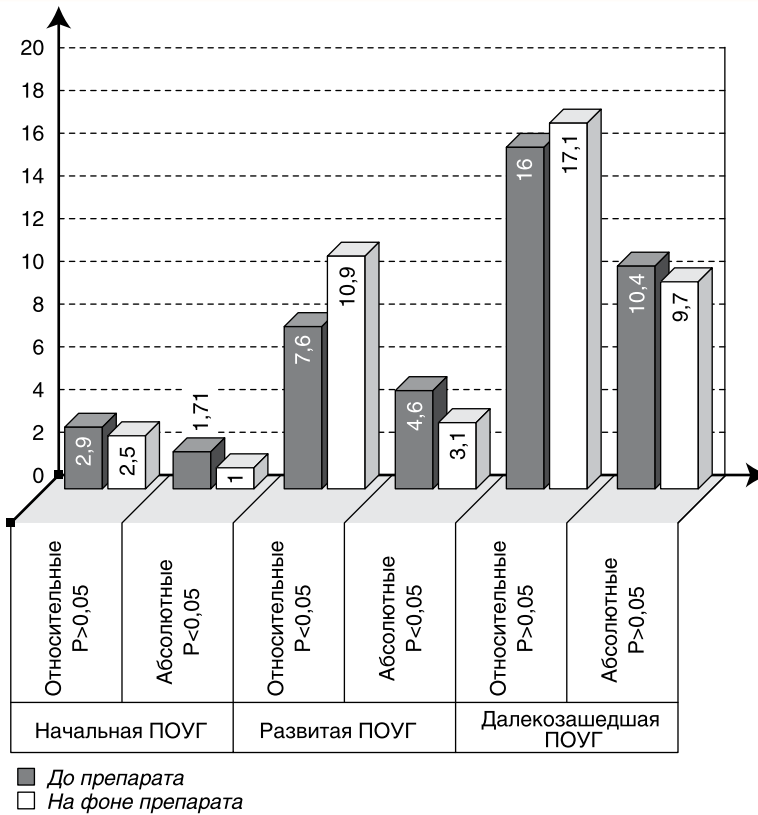


Рис. 6. Влияние терапии на динамику поля зрения до и на фоне ретиналамина у больных с ПОУГ I–III стадий

нервных волокон в группах пациентов получавших ретиналамин в начальной и развитой стадиях глаукомы.

3. У пациентов в начальной и развитой стадиях глаукомы отмечено достоверное повышение остроты зрения, уменьшение абсолютных скоptom в начальной и развитой стадиях глаукомы после окончания курса лечения. В далекозашедшей стадии прослеживалась только положительная динамика изученных показателей полей и остроты зрения от начала лечения.

4. Полученные данные позволяют предположить, что повторное применение ретиналамина через 6–8 мес. после первого курса лечения, позволит добиться более выраженного и стабильного клинического эффекта.

Список литературы

1. **Астахов Ю.С., Морозова Н.В., Бутин Е.В., Даль Н.Ю., Соколов В.О.** ВКП с контролем ЗВКП для оценки стабилизации ПОУГ I–III стадий при нормализованном ВГД. – Глаукома. – Москва. – №1, – 2003. – С. 6–10.
2. **Зислина Н.Н., Шамшинова А.М.** Физиологические основы возможности использования зрительных вызванных потенциалов в дифференциальной диагностике глазных болезней. Клиническая физиология зрения. – М., 1993. – С. 146–157.
3. **Ефимова М.Н., Якубова Л.В.** Непосредственные результаты влияния системного приема антагонистов кальция на поля зрения больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным давлением. – М., Глаукома, 1994. – С. 82–84.
4. **Логинов Г.Н.** Роль сосудорасширяющего действия карбогена в стимуляции зрительных функций при глаукоме. // В кн. Патогенез, диагностика и лечение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. – Л., 1982. – С. 86–88.
5. **Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.** Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). – СПб.: Наука, 1996. – 74 с.
6. **Osborne N.N, Ugarte M, Chao M, et al.** Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 (Suppl 1): S. 102–28.
7. **Crick RP, Vogel R, Newson RB, et al.** *Eye*. – 1989. – Vol 3. – P. 536–546.
8. **Levi A.** «An introduction to neuroprotection in glaucoma: Mechanisms and implications» *European J. Ophthalmol.* – 1999, – v.9, No1, P. 7–8.
9. **Mikelberg F., Wijsman K., Schulzer M.** Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg retinal tomography. *Journal of Glaucoma.* – Vol. 2. – p. 101-103, – 1993.