

УДК 617.7-007.681-0215-085.547.963.3-036.8

Эффективность нейропротекторного лечения постuveальной вторичной глаукомы пиримидиновыми нуклеотидами

В. В. Савко, д-р мед. наук; В. В. Савко (младший), канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и
тканевой терапии им. В. П. Филатова
НАМН Украины»
Одесса (Украина)

E-mail: valchuk2001@ukr.net

Актуальность. Одним из наиболее тяжелых осложнений увеитов является развитие вторичной глаукомы, которая наблюдается у 18-38% больных. Глаукоматозный процесс характеризуется прогрессирующей оптической нейропатией зрительного нерва. Недостаточная эффективность нейропротекторной терапии обуславливает поиск новых лекарственных средств, способных стабилизировать глаукоматозный процесс.

Цель: изучить эффективность нейропротекторного лечения постuveальной вторичной глаукомы пиримидиновыми нуклеотидами.

Материал и методы. Клинические исследования проведены у 23 пациентов (23 глаза) в комплексном нейропротекторном лечении которых применялся прямой нейропротектор – препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте, состоящий из двух пиримидиновых нуклеотидов: цитидин-5-монофосфатной кислоты и уридин-5-трифосфатной кислоты. Его вводили по 2,0 мл внутримышечно в течение 10 дней, затем внутрь по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 20 дней. Контрольную группу составил 21 пациент (21 глаз), в лечении которых этот препарат неприменялся. Всем больным проведена визометрия, периметрия, определение ПЭЧФ и КЧИМФ, оптическая когерентная томография.

Результаты. Под влиянием проведенного лечения функциональные показатели улучшились только у больных основной группы: повышению остроты зрения на 39%, расширению поля зрения на 17%, понижению ПЭЧФ на 22%, повышению КЧИМФ – на 23%. Отдаленные результаты свидетельствуют о стабилизации глаукоматозного процесса, что подтверждается сохранением средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.

Вывод. Включение препарата Нуклео Ц.М.Ф. Форте в комплексную терапию постuveальной глаукомной оптической нейропатии позволяет улучшить функциональное состояние зрительного анализатора и способствует стабилизации глаукоматозного процесса на протяжении 6-8 месяцев.

Ключевые слова:

постuveальная вторичная глаукома, функциональные показатели зрительного анализатора, оптическая когерентная томография, препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте

Актуальность.

Один из важных и значимых аспектов проблемы увеитов заключается в том, что, несмотря на своевременно и оптимально проведенное лечение, заболевание в ряде случаев приобретает хронический характер, приводящий к развитию осложнений в различных отделах глаза [14]. Одним из наиболее тяжелых осложнений увеитов является развитие вторичной глаукомы, которая наблюдается у 18-38% пациентов [7, 8, 12].

Повышение внутриглазного давления (ВГД) при увеитах имеет различный характер. В остром периоде может наблюдаться временное повышение ВГД-гипертензия, обусловленное отеком трабекулярной ткани, отложением в ней продуктов воспаления. По мере уменьшения признаков воспаления в сосудистой оболочке и в, в частности, тканях угла передней камеры при купировании воспалительного процесса нормализуется и ВГД. Если нормализации ВГД не

происходит в связи с прогрессирующими дистрофическими изменениями тканей угла передней камеры, и оно остается стойко повышенным, то эта форма заболевания трактуется как вторичная постuveальная глаукома [8, 11].

Постuveальную глаукому классифицируют на открытоугольную, закрытоугольную и смешанную. Открытоугольная форма обусловлена дистрофией трабекулярной ткани, круговая задняя синехия приводит к зрачковому блоку и возникновению острой закрытоугольной глаукомы. Хроническая закрытоугольная глаукома может развиваться и без зрачкового блока за счет скопления в углу передней камеры воспалительного экссудата с последующим образованием гониосинехий. Для смешанного типа характерны как поражение трабекулы, так и образование гониосинехий [8, 11].

По современным представлениям, глаукоматозный процесс характеризуется развитием хронической прогрессирующей оптической нейропатии зрительного нерва, а не

только повышением ВГД и нарушением оттока водянистой влаги [5, 13]. В последующие годы терапевтические мероприятия, направленные на предотвращение гибели (апоптоза) нейрональных клеток, приобретают все большее значение. Основное количество мультицентровых международных исследований, свидетельствуют о том, что даже при эффективности снижении ВГД, возможно прогрессирование функциональных глаукоматозных нарушений [3, 4]. Комплекс мер, целями которого являются уменьшение дальнейшей дистрофии аксонов и сохранение структуры неповрежденных нейрональных клеток зрительного нерва, носит название «нейропротекция» [4, 13]. Нейропротекция существует в двух видах: прямой и непрямой. Действие прямых нейропротекторов направлено на блокаду основных факторов повреждения непосредственно в нейронах сетчатки и волокнах зрительного нерва, обусловленных ишемией [4, 13]. Непрямая нейропротекция направлена на воздействие повреждающих факторов, среди которых главным выступает повышенное ВГД [13].

В последние годы при лечении глаукомной оптической нейропатии офтальмологии в группе прямых нейропротекторов отдадут предпочтение препаратам пептидной структуры, обладающих выраженностью тканеспецифического действия [15].

Данные препараты также способствуют нормализации синтеза белка, что приводит к восстановлению поврежденных структур глазного дна и восстановлению сосудистой стенки, обладает протекторным эффектом в отношении эндотелия сосудов, регулирует процессы перекисного окисления липидов [15]. Их применение у пациентов первичной открытоугольной глаукомой способствует повышению остроты зрения, улучшению электрофизиологических показателей, увеличению средней толщины ретинальных нервных волокон [1-4, 9].

Несмотря на применение современных методов лечения, терапия глаукомы оказывается мало или вовсе не эффективной, и заболевание продолжает оставаться одной из главных причин необратимой слепоты в мире [10].

Данная ситуация побудила нас к поиску новых методов прямой нейропротекции. Наше внимание привлекло лекарственное средство, состоящее из двух пиримидиновых нуклеотидов: цитидин-5-монофосфатной кислоты (ЦМФ) и уридин-5-трифосфатной кислоты (УТФ), выпускающейся в виде препарата Нуклео-Ц.М.Ф. Форте (РП №UA3396/01/01). В отличие от других представителей нейропротекторов полипептидной структуры, препарат направлен непосредственно на источник патологии. Основным механизмом действия препарата заключается в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, являющихся главными компонентами миелиновой оболочки, что облегчает процесс регенерации аксона после повреждения периферических нервов. Механизм действия препарата основывается также на удлинении цепи ДНК вследствие присоединения ЦМФ и УТФ к свободным концам нуклеотидов, обеспечивая постоянный синтез ДНК ганглиозной клетки, задерживая процесс апоптоза [16].

Данный препарат широко применяется в неврологии для лечения невропатий костно-суставного, метаболиче-

ского и инфекционного происхождения, невралгии лицевого, тройничного нерва, межреберной невралгии, люмбаго.

В офтальмологической литературы имеется лишь единичное сообщение о применении перпарата Нуклео Ц.М.Ф. Форте [6]. Авторы изучали влияние препарата на проводимость зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме и отметили улучшение показателей проводимости, что позволило им рекомендовать данный препарат для внедрения в офтальмологическую практику. Что же касается применения препарата при постувеальной глаукоме, то таких работ мы не встретили.

Цель: изучить эффективность нейропротекторного лечения постувеальной вторичной глаукомы пиримидиновыми нуклеотидами.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 44 больных (44 глаза) смешанной формой вторичной постувеальной глаукомы в возрасте 29-48 лет, из них 26 мужчин и 18 женщин. Давность переднего увеита у 11 больных была до 24 лет, у 16 – до 2-4 лет, у 14 – до 5-7 лет, у 3 – до 8-10 лет. У всех больных воспалительный процесс носил рецидивирующий характер. У 9 больных вторичная глаукома развилась через 10 месяцев – 1 год после перенесенного рецидива заболевания, у 17 – через 1,5-2 года, у 13 – через 3-4 года и у 5 – через 5-6 лет. У 12 больных была выявлена стрептококковая этиология заболевания, у 9 – туберкулезная, у 3 – хламидийная. У остальных больных этиология процесса не была выявлена.

За весь период наблюдения и лечения у всех больных наблюдалась стойкая ремиссия переднего увеита и компенсацией ВГД в пределах 20-26 мм рт.ст., обеспеченной оперативным вмешательством (синустрабекулэктомия) на 17 глазах (37%) и инстилляциями гипотензивных препаратов на 27 глазах (63%).

Больные были разделены на две группы: основную – 23 больных (23 глаза) и контрольную – 21 больной (21 глаз). Больные обеих групп были сопоставимы между собой по полу ($p=0,734$), возрасту ($p=0,689$), длительности основного заболевания ($p=0,562$), остроте зрения ($p=0,717$), которая колебалась в пределы 0,08-0,3, полю зрения ($p=0,692$), уровню нормализованного ВГД ($p=0,807$), а также по основным клиническим признакам заболевания: степени инъекции глазного яблока ($p=0,911$), характеру гониосинехий ($p=0,883$), наличию пигментации корнеосклеральных трабекул и шлеммова канала ($p=0,573$), наличию атрофии корня радужки ($p=0,426$), характеру задних синехий ($p=0,767$), состоянию хрусталика ($p=0,623$), помутнений стекловидного тела). У всех больных на глазном дне наблюдалась глаукоматозная оптическая нейропатия.

Больным обеих групп проводилась терапия: АТФ 0,5мл парабульбарно и 1,0-1.5% мл внутримышечно в течение 10 дней, витамин В6 1,0 внутримышечно в течение 10 дней, пентоксифиллин 400 мг внутрь 3 раза в день в течение 1 месяца. Больным основной группы дополнительно внутримышечно вводился препарат Нуклео ЦМФ Форте по 1,0 мл в течение 10 дней, затем внутрь по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 20 дней.

Всем больным проводилась визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия по Маклакову, гоноскопия с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана, определение суммарного поля зрения по восьми меридианам, определение порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) и критической частоты исчезновения мелькающего фосфена (КЧИМФ) в режиме «1,5» проводилась на приборе «Фосфен-1». Оптическая когерентная томография (ОКТ) проводилась на приборе «ОПТОРОЛ» (SOCT Cornepicus, Польша), учитывалась средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (RNFL).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 11,0. Количественные показатели подвергались математической обработке с использованием t-критерия Стьюдента. При сравнении межгрупповых показателей, характеризовавших степень выраженности основных клинических признаков заболевания, применяли непараметрический метод для независимых выборок (критерий Манна-Уитни).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования функциональных – показателей у больных обеих групп до и после лечения приведены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, наиболее существенные, значимые изменения функциональных показателей произошли только у больных основной группы. Так острота зрения повысилась на 0,17 (0,09) до 0,28(0,16), т.е. на 39%, суммарное поле зрения расширилось на 17% – от 333,2°(23,5) до 405,8 ° (30,2), ПЭЧФ понизился на 22% – от 135,3 мкА (21,6) до 110,6мкА, КЧИМФ повысился от 29,7 (8,2) Гц до 38,2 (0,1) Гц (на 23%). Средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, у пациентов обеих групп, не изменилась и составила 69,3 (16,8) μm в основной и 73,2 (19,3) μm в контрольной группах.

Под влиянием проведенного лечения, функциональные показатели контрольной группы больных значимо не изменились.

Отдаленные результаты проведенной медикаментозной терапии удалось проследить у 18 больных основной и

у 15 больных контрольной групп в сроки 6-8 месяцев, которые представлены в таблице 2.

Из таблицы следует, что функциональные показатели основной группы больных значимо не изменились, что свидетельствует о стабилизации глаукоматозного процесса. В то же время, у больных контрольной группы – отмечено значимое ухудшение показателей: понижение остроты зрения от 0,17 (0,11) до 0,12 (0,008) – на 41%, сужение поля зрения от 382,8 ° (22,1) до 338,9 ° (17,4) – на 13%, повышение ПЭЧФ от 135,2 (21,6) мкА до 155,7 (22,4) мкА – на 14%, понижение КЧИМФ от 34,6 (16,3) до 30,2 (15,6) Гц – на 15%.

Следует особо подчеркнуть, что в основной группе больных средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки была сохранена на протяжении всего срока наблюдения, хотя и отмечалось незначительное уменьшение на 3% от 70,2 (19,3) μm до 68,1 (17,2) μm , при этом, в контрольной группе – она значимо уменьшилась на 14% от 71,4 (15,6) до 62,8 (14,1).

Полученные результаты подтверждают данные функциональных показателей о стабилизации глаукоматозного процесса у больных основной группы.

Выводы

1. Включение в комплексную терапию больных постувеальной глаукомой лекарственного средства, состоящего из двух пиримидиновых нуклеотидов: цитидин-5-монофосфатной кислоты(ЦМФ) и уридин-5-трифосфатной кислоты (ЦТФ) способствовало повышению остроты зрения на 39%, расширению суммарного поля зрения на 17%, Понижению ПЭЧФ на 22%,повышению КЧИМФ – на 23%

2. Результаты отдаленных наблюдений свидетельствуют о стабилизации глаукоматозного процесса на протяжении 6-8 месяцев, которые подтверждаются повышением проводимости по волокнам зрительного нерва (по данным ПЭЧФ), улучшением функционального состояния папилломакулярного пучка (по данным КЧИМФ), сохранением средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.

3. Применение Нуклео ЦМФ Форте может явиться перспективным направлением нейропротекторной терапии постувеальной глаукомы.

Таблица 1. Изменения функциональных офтальмологических характеристик у пациентов с вторичной постувеальной глаукомой после курса

Функциональные характеристики	Основная группа, 23 глаза		Контрольная группа, 21 глаз		Достоверность (p)	
	исходно	сразу после лечения	исходно	сразу после лечения		
Острота зрения	0.17 (0.09)	0.28 (0.17)	0.15 (0.11)	0.19 (0.13)	$p_{1-2} < 0.01$ $p_{1-3} > 0.05$	$p_{2-4} < 0.05$ $p_{3-4} > 0.05$
Поля зрения, градус	337.2 (23.5)	405.8 (30.2)	351.8 (24.8)	378.5 (29.1)	$p_{1-2} < 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$	$p_{2-4} < 0.01$ $p_{3-4} > 0.05$
ПЭЧФ, μA	135.3 (21.6)	110.6 (15.3)	140.3 (26.2)	130.5 (17.9)	$p_{1-2} < 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$	$p_{2-4} < 0.01$ $p_{3-4} > 0.05$
КЧИМФ	29.7 (8.2)	38.2 (9.1)	32.3 (9.6)	35.8 (12.4)	$p_{1-2} < 0.01$ $p_{1-3} > 0.05$	$p_{2-4} < 0.01$ $p_{3-4} > 0.05$

Таблица 2. Изменения функциональных офтальмологических характеристик у пациентов с вторичной посттравматической глаукомой отдаленное наблюдение через 6-8 месяцев терапии

Функциональные характеристики	Основная группа, 18 глаз		Контрольная группа, 15 глаз		Достоверность (p)	
	исходно	6-8 месяцев после лечения	исходно	6-8 месяцев после лечения		
Острота зрения	0.25 (0.08)	0.22 (0.12)	0.17 (0.11)	0.12 (0.08)	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} < 0.05$	$p_{2-4} < 0.01$ $p_{3-4} < 0.05$
Поля зрения, градус	412.6 (30.2)	405.2 (25.6)	382.8 (22.1)	338.9 (17.4)	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} < 0.05$	$p_{2-4} < 0.05$ $p_{3-4} < 0.05$
ПЭЧФ, μ A	115.8 (14.3)	110.3 (17.6)	135.2 (21.6)	155.7 (22.4)	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$	$p_{2-4} < 0.01$ $p_{3-4} < 0.05$
КЧИМФ	37.4 (9.3)	68.1 (17.2)	34.6 (16.3)	30.2 (15.6)	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$	$p_{2-4} < 0.05$ $p_{3-4} < 0.05$
Толщина слоя нервного волокна сетчатки, μ m	70.2 (19.3)	68.1 (17.2)	71.4 (15.6)	62.8 (14.1)	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{1-3} > 0.05$	$p_{2-4} < 0.05$ $p_{3-4} < 0.05$

Литература

1. Алексеев В.Н. Применение ретиналамина у больных первичной открытоугольной глаукомой / В. Н. Алексеев, Н. В. Козлова // Глаукома. – 2013. – №1. – С.49-52.

2. Астахов Ю. С. Результаты применения ретиналамина у больных первичной открытоугольной глаукомой / Ю. С. Астахов, Е. В. Бутин, Н.В. Морозова и др. // Глаукома. – 2016. – №2. – С.43-47.

3. Егоров Е. А. Нейропротекторная терапия глаукомы / Е. А. Егоров, А. Е. Егоров, А. Ю. Брежнев. – М.: 2012. – 10 с.

4. Егоров Е. А. Эффективность применения ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой / Е. А. Егоров, Т. Е. Егорова, Ю. Т. Шрамко // Клиническая офтальмология. Репринт. 2016. – 2016. – С. 3-7.

5. Жабоедов Г. Д. Особенности диагностики глаукомы по данным Хейдельбергского ретинального тонографа / Г. Д. Жабоедов, А. В. Куроедов, Г. Я. Пархоменко и др. // Офтальмолог. журн. – 2008. – №6. – С.9-15.

6. Жазыкбаева К. Т. Эффективность перапарта НуклеоЦМФ Форте в нейропротекторном лечении глаукомы / К. Т. Жазыкбаева, А. Н. Жестанбаева, З. А. Джуматаева // Междунар. центр охраны зрения. Репринт, 2016. – С.1-5.

7. Зайцева Н. С. Увеиты // Н. С. Зайцева, Л. А. Кацнельсон. – М.: Медицина, 1984. – 320 с.

8. Кашинцева Л. Т. Вторичная глаукома и гипертензия при увеитах и увеапатиях / Л. Т. Кашинцева // Офтальмолог. журн. – 1993. – №5-6. – С.257-261.

9. Козлова Н. В. Применение препарата ретиналамин у больных с ПУОГ / Н. В. Козлова // V Российский общенациональный офтальмологический форум, 3-5 октября 2012. – Сб. науч. трудов. – М., 2012. – С. 67-68.

10. Нероев В. В. Выполнение целевой программы «Ликвидация устранимой слепоты, связанной с глаукомой» // В. В. Нероев, О. А. Киселева, Л. В. Якубова // V Российский общенациональный офтальмологический форум, 3-5 октября 2012. – Сб. науч. трудов. – М., 2012. – С. 19-26.

11. Нестеров А. П. Глаукома // А. П. Нестеров. – М.: Медицина, 1995. – 255 с.

12. Панченко М. В. Патогенетичне обґрунтування корекції метаболічних, імунологічних і нейрогормональних порушень в лікуванні хворих на ускладнені форми увеїтів: Автореф. дис. ... док. мед. наук: спец. 14.01.18 / М. В. Панченко – Одеса, 2004. – 37 с.

13. Рыков С. А. Диагностика и лечение глаукомы / С. А. Рыков, И. В. Шаргородская, И. И. Бакбардина и др. – Киев, 2014. – 71 с.

14. Савко В. В. Ефективність патогенетичного орієнтованих методів лікування рецидивуючих увеїтів: Автореф. дис. ... док. мед. наук: спец. 14.01.18 / В. В. Савко – Одеса, 1993. – 27 с.

15. Хавинсон В. Х. Предварительные результаты применения пептидных биорегуляторов у больных диабетической ретинопатией / В. Х. Хавинсон, С. В. Трофимова, В. М. Хочканен // Офтальмолог. журн. – 1998. – №5. – С.393-398.

16. Wattig B. Acceleration of nerve and musculer regeneration by administration of nucleotides – electrophysiological and morphometrical investigations / B. Wattig, G. Schalow, M. Madanss et al. // Acta Histochem. Suppl. – 1992. – Vol.42. – P.333-339.

НуклеоЦМФ ФОРТЕ
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

Відновлює передачу нервового імпульсу

Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервах

Показання. Лікування невропатії кистьово-стопового (шас, радикліт), метаболічного (алкогольна, діабетична полінейропатія), інфекційного походження (опертувальний лишай) та паразити. Невралгія ліфодового, трищастого нерва, мікроберна неврагія діабетичного походження. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, виключаючи висип, свербіж шкіри, головний біль. У разі виникнення побічної реакції, зупинити застосування препарату, проконсультуватися з лікарем.

Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Rankiv VI. Clinical experience of Nucleo C.M.P Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Int Journal Endocrinol. 2008;6(18):23-25
Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики

ferrer