

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

М.А. Карлийчук, С.В. Пинчук, О.Б. Барыська

Ключевые слова: глаукомная оптическая нейропатия, глиатилин, клиническая эффективность.

Известно, что и на фоне нормализованного внутриглазного давления (ВГД при глаукоме продолжается постепенное снижение зрительных функций. Это обусловлено тем, что в патогенезе данного заболевания большое значение имеют инволюционные и метаболические нарушения, общие сосудистые заболевания, изменения мозгового кровообращения и т.д. [3, 4]. Глаукома характеризуется потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов, составляющих слой нервных волокон сетчатки (СНВС) [5, 9, 11].

В механизмах развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН) много общего с заболеваниями центральной нервной системы дегенеративного характера, например, с болезнью Альцгеймера, а также с хронической ишемией головного мозга [4]. Поэтому все чаще обсуждается возможность применения в лечении ГОН некоторых препаратов, успешно используемых в неврологии. Одним из таких препаратов является Холина альфосцерат - препарат нового поколения, относящийся к группе нейрометаболических стимуляторов (ноотропов), оказывающий центральное холиномиметическое действие. В структуру Холина альфосцерата входит более 40% метаболически защищенного холина. Такая защита дает возможность холину выделяться в головном мозге и принимать активное участие в биосинтезе ацетилхолина. Выделяющийся при этом из препарата второй элемент - глицерофосфат - важен для синтеза мембранного фосфолипида (фосфатидилхолина), что позволяет улучшить эластичность клеточных мембран и синаптическую трансмиссию [7]. Клиническая эффективность и безопасность Холина альфосцерата была показана в ряде плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных в неврологии [7, 8].

Цель данной работы - оценка клинической эффективности применения Холина альфосцерата в лечении глаукомной оптической нейропатии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 67 больных (89 глаз) с развитой (соответственно классификации периметрических изменений по стадиям глаукомы [4]) первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным ВГД в возрасте от 51 до 74 лет (средний возраст $62 \pm 7,8$ лет), разделенных на две репрезентативные группы. Контрольную группу составили 32 пациента (41 глаз), получавших стандартный курс лечения: местную гипотензивную терапию, антиоксиданты, нейропротекторы и препараты для улучшения микроциркуляции (пирацетам, мексидол, эмоксипин, витамины В₁ и В₆, церебролизин).

Пациенты основной группы (35 человек, 48 глаз), кроме приведенного выше комплекса, принимали курс Холина альфосцерата по 1 г в сутки внутривенно капельно в течение 5 дней, затем - в таблетках по 0,4 г 3 раза в сутки в течение 2 месяцев. В исследование не включали пациентов с: сопутствующими заболеваниями заднего отдела глаза, приводящими к снижению зрительных функций; аметропиями выше 5 дптр; астигматизмом более 3 Дптр; сопутствующей соматической патологией, требующей постоянного приема препаратов.

При первичном обследовании всем больным проводили рефрактометрию, визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, электронную тонографию, офтальмоскопию и статическую периметрию. Всем больным до лечения, через 3 и 6 месяцев после завершения стандартного курса лечения проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) и исследование поля зрения методом стандартной

автоматизированной периметрии. Статическая периметрия проводилась с помощью периметра Humphrey Field Analyzer 720 по программе центрального порогового 30-2 теста. Для регистрации результатов использовали цифровую маркировку с общим анализом индексов MD (среднее отклонение светочувствительности сетчатки) и PSD (паттерн стандартное отклонение) и значения p для каждого из них. ОКТ проводилась на приборе RTVue-100 OCT (Optovue, Inc., Fremont, CA) в области диска зрительного нерва (ДЗН) (протокол ONH) и макулы (протокол GCC). В протоколе исследования параметров головки зрительного нерва (ONH) изучали отношение площади экскавации к площади ДЗН (CGD Area Ratio). В протоколе исследования комплекса ганглиозных клеток (КГК) сетчатки исследовали среднюю толщину GCC (Avg. GCC): набор оптических сканов производит измерения в области максимальной концентрации ГКС (в зоне размером 7x7 мм, центрированной на расстоянии 1 мм темпорально от фовеолы); сканы автоматически обрабатываются для получения карты толщины КГК (GCC). Карта отображает состояние GCC в зоне диаметром 6 мм, что соответствует $16^{\circ}20'$ поля зрения. При этом также вычисляется средняя толщина GCC и усредненное ее значение для верхнего и нижнего сегмента.

Обработка результатов выполнена с помощью статистической системы Statpac анализатора поля зрения Humphrey, программы MS-Excel 2003 и методов статистического анализа с применением критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных клинико-функциональных исследований показали, что применение глиатина позволило достичь не только стабилизации течения ГОН, но и положительной динамики.

Показатель	Группа	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Avg. GCC	основная, n=48	83,25±10,18	78,44±9,38	79,52±9,32 P>0,05
	контрольная, n=41	79,85±9,12	68,46±9,87	54,23±8,24 P<0,05 p ₂ <0,05
Cup/disc area ratio	основная, n=48	0,51 ±0,17	0,53±0,16	0,52±0,19 P>0,05
	контрольная, n=41	0,54±0,2	0,58±0,21	0,69±0,18 P>0,05
MD (дБ)	основная, n=48	-9,4±0,72	-7,3±0,69 p<0,05	-6,5±0,74 P>0,05
	контрольная, n=41	-9,6±0,86	-7,5±0,89	-8,4±0,74 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
PSD (дБ)	основная, n=48	8,7±0,95	6,2±0,65 p<0,05	6,1±0,76 p ₁ <0,05
	контрольная, n=41	8,6±0,85	6,1±0,63 p<0,05	6,8±0,79 p ₁ >0,05

Из таблицы 1. видно, что как после стандартного курса лечения, так и после курса с Холина альфосцератом через 3 месяца в обеих группах больных наблюдалось улучшение периметрических индексов: средняя светочувствительность сетчатки повысилась с -9,4±0,72 дБ (показатель MD в основной группе до лечения) до -7,3±0,69 дБ (показатель MD в основной группе через 3 месяца после лечения), $p_1 < 0,05$, и с -9,6±0,86

дБ до $-7,5 \pm 0,89$ дБ в контрольной группе соответственно. Подобным образом, но достоверно в обеих группах, изменился индекс PSD, динамика которого составила в среднем 2,5 дБ ($p_1 < 0,05$). Следует отметить, что через 6 месяцев после курса лечения в основной группе полученный положительный эффект сохранялся (показатель MD составлял $-6,5 \pm 0,74$ дБ), а в контрольной группе средняя светочувствительность сетчатки достоверно ухудшилась (показатель MD составил $-8,4 \pm 0,74$ дБ), $p_2 < 0,05$, т. е. сохранения полученного после лечения эффекта не наблюдалось. Мы полагаем, что улучшение периметрических индексов MD и PSD, являющихся на сегодняшний день основными в характеристике течения ГОН, отражает возможное восстановление синаптической трансмиссии в пораженных синаптических и нейро-глиальных контактах. Следует указать, что по данным ОКТ мы не отметили достоверных изменений такого морфометрического показателя, как отношение площади экскавации к площади ДЗН (C/D Area Ratio). Но положительной тенденцией можно назвать то, что в группе пациентов, получавших Холин альфосцерат, этот показатель оставался стабильным, а в контрольной группе наблюдалось недостоверное его увеличение с $0,54 \pm 0,2$ до лечения до $0,69 \pm 0,18$ через 6 месяцев.

Важным результатом, на наш взгляд, являются показатели общей толщины КГК (Avg. GCC), которая не претерпевала достоверных изменений в основной группе, но достоверно ухудшилась через полгода в контрольной: $79,85 \pm 9,12$ мкм до лечения и $54,23 \pm 8,24$ мкм через 6 месяцев, $p < 0,05$, $p_2 < 0,05$. Поскольку самая высокая концентрация ГКС находится в макуле и вместе с СНВС они составляют 40% от ее толщины, истончение сетчатки в центральной зоне является одним из показателей развития глаукомы [1, 2, 6]. Гибель и утрата ГКС происходят задолго до первых проявлений глаукомных изменений поля зрения: структурные нарушения могут опережать функциональные на срок до пяти лет [5, 6]. Было показано [9, 10, 11], что точность ОКТ-диагностики и мониторинга глаукомы возрастает, если измерения толщины в макулярной области ограничивать лишь внутренними слоями сетчатки, составляющими КГК (ganglion cell complex, GCC). Исследования Акопяна В.С. и соавторов [5] по оценке информативности определения параметров комплекса ГКС в макулярной области для диагностики глаукомы показали, что средние значения комплекса ганглионарных клеток (КГК) коррелируют с показателями толщины СНВС. Таким образом, определение общей толщины КГК и СНВС может быть не только индикатором глаукомного поражения, но и объектом для визуализации процессов нейродегенерации, нейропротекции и нейрогенерации. Полученные нами результаты сохранения толщины КГК после лечения глиатилином свидетельствуют о его нейропротекторном эффекте при ГОН, что согласуется с данными, полученными в экспериментальной и клинической неврологии при хронической церебральной ишемии и болезни Альцгеймера [7, 8, 12].

Выводы

1. Применение Холин альфосцерата при глаукомной оптической нейропатии способствует улучшению показателей, характеризующих функциональное состояние нейроглиальных структур, и их длительной стабилизации, а также сохранению морфометрических параметров ДЗН и толщины комплекса ганглионарных клеток сетчатки.

2. Использование Холин альфосцерата в комплексном лечении больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным ВГД является эффективным и может быть рекомендовано к широкому клиническому применению.

Литература

1. Алгоритм диагностики глаукомы на доклинических стадиях / [Щуко А.Г., Юрьева Т.Н., Микова О.И., Малышев В.В.]. - Глаукома: реальность и перспективы: Сб. науч. статей. / Под ред. С.Э. Аветисова. - Часть 1. - Москва, 2008. - С. 195-198.

2. Диагностическая значимость морфометрии макулярной области при первичной открытоугольной глаукоме / В.Р. Мамиконян, Э.Э. Казарян, Н.С. Галоян [и др.] // Вестн. офтальмол. - 2010. - Т.126, № 6. - С. 8-12.
3. Завгородняя Н.Г. Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему: Монография / Завгородняя Н.Г., Пасечникова Н.В. - Запорожье: Агентство «Орбита-Юг», 2010.- 192 с.
4. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия / Курышева Н.И. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 136 с.
5. Оценка комплекса ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме / [Акопян В.С., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Цысарь М.А.]. - Офтальмология. - 2011. - Т. 8, № 1. - С. 20-26.
6. Страхов В.В. Информативность биоретинотомографических показателей диска зрительного нерва и сетчатки в ранней диагностике первичной глаукомы / В.В. Страхов, В.В. Алексеев, А.В. Ермакова // Глаукома. - 2009. - № 3. - С. 3-10.
7. Стулин И.Д. Холина альфосцерат в лечении больных хронической церебральной ишемией / И.Д. Стулин, Р.С. Мусин, Д.С. Солонский // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - Т. 109, № 7. - С. 87-89.
8. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial / De Jesus Moreno Moreno M. // Clin Ther. - 2003. - Vol. 25, № 1. - P. 178-193.
9. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography / O. Tan, V. Chopra, A.T. Lu [et al.] // Ophthalmology. - 2009. - Vol. 116, № 12. - P. 2305-2314.
10. Garas A. Reproducibility of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement with the RTVue-100 optical coherence tomograph / A. Garas, P. Vargha, G. Hollo // Ophthalmology. - 2010. - Vol. 117. - P. 738-746.
11. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain coherence tomography in normal-tension glaucoma / M. Seong, K.R. Sung, E.H. Choi [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2010. - Vol. 51, № 3. - P. 1446-1452.
12. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats / [Tayebati S.K., Di Tullio M.A., Tomassoni D., Amenta F.]. - 2009. - Vol. 283, № 1-2. - P. 187-194.