

Сповільнення прогресування глаукоми: перспективні напрямки терапії

Глаукома — хронічне захворювання, що характеризується звуженням полів зору, асоційоване з ушкодженням зорового нерва. Поширеність хвороби становить 1–2% серед осіб віком >40 років і збільшується до 5% у віковій категорії ≥70 років (ВНО, 2006). За відсутності лікування захворювання може призвести до сліпоти. Глаукома дуже підступна, надаремно її називають «тихою злодійкою зору»: патологія не супроводжується болем, не спричиняє косметичних дефектів чи погіршення гостроти зору. Спочатку звужуються поля зору, однак це тривалий час компенсується здоровим оком, тому пацієнти починають помічати порушення дуже пізно.

Терапія глаукоми: перспективні методи

Встановлено, що зниження внутрішньоочного тиску є ефективним у уповільненні прогресування первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) і запобіганні трансформації внутрішньоочної гіпертензії в ПВКГ. Всупереч зв'язку між зниженням внутрішньоочного тиску і уповільненням прогресування глаукоми у деяких пацієнтів відбувається значне звуження поля зору навіть при так званому надійно контрольованому рівні внутрішньоочного тиску (Sommer A., 1989). У таких випадках рекомендують альтернативні методи лікування, в тому числі використання нейропротекторів (Cheung W. et al., 2008; Baltmг A. et al., 2010).

Протягом останніх років запропоновано низку препаратів для доповнення терапії глаукоми з огляду на їх можливу нейропротекторну дію (Cheung W. et al., 2008; Baltmг A. et al., 2010). За поодинокими винятками ефективність застосування таких засобів не підтверджена в клінічних дослідженнях всупереч експериментальним даним. Серед можливих причин відсутності ефективності в клінічних дослідженнях називають в тому числі невдалий дизайн (Osborne N.N., 2009).

На сьогодні досить перспективною молекулою з нейропротекторним ефектом вважають цитиколін. Ідея його додавання до лікування ПВКГ, спрямованого на зниження внутрішньоочного тиску, стала логічним наслідком підтвердження нейродегенеративного характеру цього захворювання. Експериментальні дані, а також результати клінічних досліджень показують, що цитиколін має потенціал протидіяти деяким важливим патологічним механізмам, які, ймовірно, створюють умови для ініціації та прогресування ПВКГ, зокрема йдеться про ексайтотоксичність та оксидативний стрес (Grieb P. et al., 2016).

Ефективність цитиколіну при глаукомі: дані досліджень

Здатність цитиколіну позитивно впливати на перебіг хвороби помітили на тваринних моделях. Згодом отримано подібні ефекти і у випробуваннях за участю людей. Перший звіт про лікування цитиколіном пацієнтів із ПВКГ надано J. Pecoň Giralđi та співавторами ще у 1989 р.

Через 10 років опубліковано результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, в якому для оцінки зорових функцій застосовували електрофізіологічні методи (електроретинографію та зорові викликані потенціали). Вони засвідчили покращення зорових функцій після курсу внутрішньом'язових ін'єкцій цитиколіну (Parisi V. et al., 1999). Однак поліпшення виявилося тимчасовим: для збереження ефекту курсу лікування слід було повторювати кожні декілька місяців. Довгострокові позитивні ефекти повторних курсів ін'єкцій цитиколіну у пацієнтів із ПВКГ виявлено у дослідженні V. Parisi 2005 р. Ефективність ін'єкційної (1 г/добу) та пероральної (1,6 г/добу) 2-місячної терапії цитиколіном V. Parisi та співавтори (2008) порівняли у масштабному дослідженні. Схеми лікування визнані еквівалентними за дією, забезпечивши покращення показників електрофізіологічних досліджень. Хоча терапевтичний вплив зникав у середньому через 4 міс після припинення терапії, автори дійшли висновку про по-

тенційні нейропротекторні властивості цитиколіну та його здатність сповільнювати прогресування глаукоми. Для збереження ефектів терапії цитиколіном порадили періодично повторювати курси.

Результативність пероральної терапії цитиколіном оцінено R. Rejđak та співавторами (2003). Доведено, що лікування має позитивний вплив, але з огляду на обмеженість вибірки (21 око в 11 пацієнтів) констатували необхідність ініціації масштабніших випробувань.

Застосування цитиколіну в осіб молодого віку з первинною ювенільною глаукомою і міопією з нормалізованим внутрішньоочним тиском забезпечувало покращення та/або стабілізацію зорових функцій, що особливо важливо для пацієнтів з розвинутою і пізньою стадіями глаукоми (Шкребец Г.В., Должич Г.И., 2012). Як підкреслили автори, поліпшення і стабілізація електрофізіологічних показників після курсу лікування цитиколіном свідчать про стабілізацію функціонального стану зорового нерва і внутрішніх шарів сітківки, що побічно можна розцінити як сприятливу прогностичну ознаку при глаукомній оптичній нейропатії.

Фокус на прогресуючу глаукому

На особливу увагу заслуговують дані дослідження групи італійських вчених з університетських офтальмологічних клінік Мілана, Риму та Генуї, в якому оцінено вплив цитиколіну на прогресування дефектів поля зору у пацієнтів із прогресуючою глаукомою (рисунком) (Ottobelli L. et al., 2013). Участь у дослідженні брали пацієнти з прогресуванням хвороби щонайменше на -1 дБ/рік протягом ≥ 3 років поспіль всупереч контролю внутрішньоочного тиску (< 18 мм рт. ст.). На етапі включення у випробування середнє значення внутрішньоочного тиску складало $15,5 \pm 2,6$ мм рт. ст., а середнє значення індексу середнього відхилення (MD) досягло $-9,2 \pm 6,7$ дБ на оці з гіршим зором. Пацієнти з підтвердженим діагнозом ($n=41$) застосовували цитиколін в дозі 500 мг/добу всередину 4-місячними курсами з подальшою перервою тривалістю 2 міс. Загалом протягом 2 років учасники отримали 4 курси

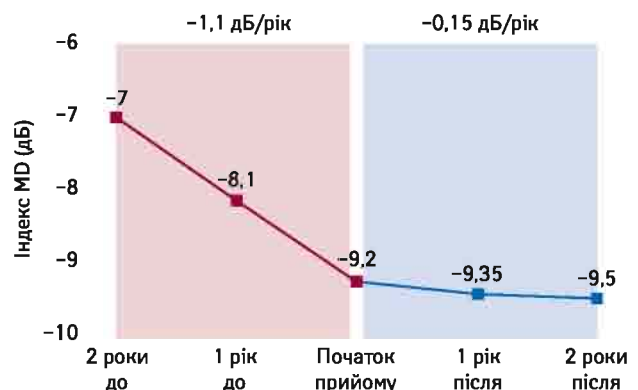


Рисунок. Сповільнення прогресування глаукоми при додаванні цитиколіну до основної терапії (Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M. et al., 2013)

терапії по 4 міс. Водночас вони продовжували застосування місцевих медикаментозних засобів. Оцінку полів зору здійснювали 4 рази на рік. У результаті лікування середня швидкість прогресування хвороби порівняно з показниками до початку терапії достовірно знизилася, починаючи з першого циклу прийому цитиколіну. На етапі завершення участі пацієнта в дослідженні вона становила $-0,15 \pm 0,3$ дБ/рік ($p=0,01$). Виявлено тенденцію до збереження стабільних показників MD протягом двох років спостереження. Небажані явища, асоційовані з прийомом цитиколіну, не зареєстровані: пацієнти чудово переносили препарат.

Попри деякі обмеження (випробування не було рандомізованим, його ретроспективний етап мав певні особливості), сильні сторони дослідження — багатоцентровість, однорідність вибірки, велика кількість оцінок полів зору — забезпечили високу точність отриманих даних. Таким чином, результати дослідження дозволили припустити, що застосування цитиколіну разом з оптимізацією внутрішньоочного тиску можуть забезпечувати достовірне зниження швидкості прогресування глаукоми.

Оптимальний спосіб застосування

V. Parisi та співавтори (2015) досліджували доцільність застосування цитиколіну у формі очних крапель при ПВКГ. Цитиколін є водорозчинним препаратом і погано проникає через рогівку. У доклінічних дослідженнях встановлено, що він досягає склоподібного тіла за умови застосування разом із високомолекулярною гіалуроновою кислотою та бензалконію хлоридом — популярним консервантом для виготовлення очних крапель. Як стверджують вчені, така місцева терапія здатна спровокувати зміни очної поверхні та інші побічні ефекти (Baudouin C. et al., 2010). Тому пероральне застосування цитиколіну, що характеризується гарною переносимістю, є більш прийнятним (Grieb P. et al., 2016).

Цитиколін:

- збільшує кількість нейромедіаторів;
- бере участь у формуванні мембран нейронів;
- гальмує апоптоз нейронів;
- стимулює функціонування гангліоцитів та провідність нейронів позаду сітківки, що поліпшує зорову функцію при глаукомі;
- зберігає периферичний зір та попереджує звуження поля зору (Ottobelli L. et al., 2013; Iulia C. et al., 2017).

Подальші перспективи вивчення

«Існує три етапи нейропротекції при глаукомі: для захисту неуражених аксонів та гангліонарних клітин сітківки, для збереження мінімально пошкоджених аксонів і гангліонарних клітин сітківки, для їх регенерації. Цитиколін може відігравати важливу роль на другому етапі, між дисфункцією і апоптозом гангліонарних клітин сітківки. Це хороший момент для лікування, призначеного для підвищення функції сітківки (нейропосилення), зокрема для використання цитиколіну, — вважають румунські вчені (Iulia C. et al., 2017). Кількість наукових статей щодо ролі цитиколіну при глаукомі зростає. Спостереження відрізняються за характеристиками пацієнтів, результатами, схемами лікування (дозування, спосіб введення, тривалість). У роботах, що виконані натепер, зроблено такий висновок: **цитиколін є безпечною молекулою, що має позитивний вплив на зорову функцію**».

Обсяг інформації про нейропротекторні властивості цитиколіну, включаючи клінічні дані, є досить великим і переконливим. Цитиколін може слугувати **цінним доповненням до традиційного лікування, а також раціональним варіантом профілактики ПВКГ** (Zelevsky J.R., Ritch R., 2010). На думку дослідників, у клінічних випробуваннях за участю більшої populacji і з використанням сучасних досліджень (оптична когерентна томографія, визначення товщини гангліозних клітин та ін.) слід визначити залежність дози та ефекту й отримати переконливі докази для вже продемонстрованих клінічних ефектів цитиколіну.

Список використаної літератури

- Шкребец Г.В., Должич Г.И. (2012) Нейропротекторная терапия в комплексном лечении глаукомной оптической нейропатии при близорукости высокой степени. Офтальмохирургия, 1 (<http://eyepress.ru/article.aspx?10895>).
- Baltmr A., Duggan J., Nizari S. et al. (2010) Neuroprotection in glaucoma – is there a future role? Exp. Eye Res., 91(5): 554–566.
- Baudouin C., Labbé A., Liang H. et al. (2010) Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog. Retin. Eye Res., 29(4): 312–334.
- Cheung W., Guo L., Cordeiro M.F. (2008) Neuroprotection in glaucoma: drug-based approaches. Optom. Vis. Sci., 85: 406–416.
- Grieb P., Jünemann A., Rekas M., Rejdak R. (2016) Citicoline: a food beneficial for patients suffering from or threatened with glaucoma. Front. Aging Neurosci., 8: 73.
- Iulia C., Ruxandra T., Costin L.B., Lilliana-Mary V. (2017) Citicoline – a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. Rom. J. Ophthalmol., 61(3): 152–158.
- Osborne N.N. (2009) Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. Acta Ophthalmol., 87(4): 450–454.
- Ottobelli L., Manni G.L., Centofanti M. et al. (2013) Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? Ophthalmologica, 229(4): 219–226.
- Parisi V. (2005) Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. Doc. Ophthalmol., 110(1): 91–102.
- Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L. et al. (2015) Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 253(8): 1327–1340.
- Parisi V., Coppola G., Centofanti M. et al. (2008) Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. Prog. Brain Res., 173: 541–554.
- Parisi V., Manni G., Colacino G., Bucci M.G. (1999) Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. Ophthalmology, 106(6): 1126–1134.
- Pecori Giraldi J., Virno M., Covelli G. et al. (1989) Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation). Int. Ophthalmol., 13(1–2): 109–112.
- Rejdak R., Toczowski J., Kurkowski J. et al. (2003) Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. Med. Sci. Monit., 9(3): PI24–PI28.
- Sommer A. (1989) Intraocular pressure and glaucoma. Am. J. Ophthalmol., 107(2): 186–188.
- unipharm.ua (2019) АксоБрекс (<http://unipharm.ua/%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%B5%D0%BA%D1%81/>).
- WHO (2006) Magnitude and causes of visual impairment – no cause for complacency (<http://www.icoph.org/downloads/whofactsheet.pdf>).
- Zelevsky J.R., Ritch R. (2010) Alternative and non-traditional treatments of glaucoma. In: The Glaucoma Book. A Practical, Evidence-Based Approach to Patient care. Schacknow P.N., Samples J.R. (Eds.). Springer Science, Business Media, New York. Chapt. 56: 657–669.

□