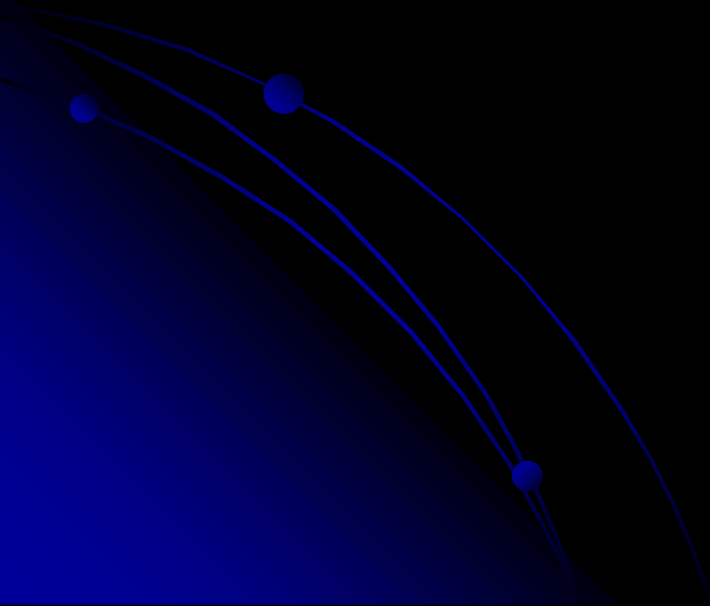
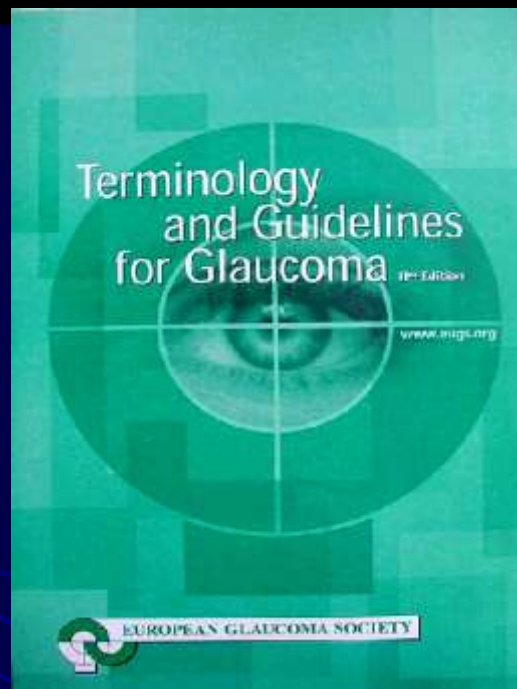


**Нейропротекторная терапия-
одно из направлений реабилитации больных
глаукомой**

Доц. Голубов К.Э.

План лекции

- 1. Цель лечения глауком
 - 2. Патогенетически ориентированное медикаментозное лечение глаукомы
 - 3. Понятие о нейропротекции
 - 4. Основные группы препаратов ноотропного действия
- 



- **Целью лечения глаукомы** является сохранение зрительных функций в течение ожидаемого периода жизни, адекватных индивидуальным потребностям больного без нарушения качества жизни пациентов



- Снижение ВГД на **1 мм. рт.ст.** уменьшает риск прогрессирования глаукомы на **10%**(Kaas M.A. et alt.2002).
- При исследовании влияния уровня вгд на прогрессирование болезни установлено, что понижение уровня давления на **25%** снижает такой уровень на **45%**, при этом понижение вгд на каждый 1 мм.рт.ст. замедляет возникновение периметрических дефектов на **13%** (Leske m.C. et alt.,2003).
- Повышение уровня вгд на **10 мм.рт.ст.** средняя глубина экскавации увеличивается на **40 и более мкм**, что свидетельствует о сниженной устойчивости дзн (Астахов Ю.С.2003).



Chen(1997) в течение 15 лет после успешно выполненной СТЭК и нормализации вгд глаукома продолжала прогрессировать у каждого пятого пациента



- Гипотензивное лечение глаукомы являлось основной терапевтической стратегией.
- Однако в последнее время в связи с изменившимися представлениями о сути заболевания и его патогенезе все большее значение приобретает нейропротекторная терапия глаукомы.

(Курышева Н.И.2010).

Патогенетически ориентированное медикаментозное лечение глаукомы

- Снижение ВГД до толерантного уровня или до «давления цели»
- **Использование цито- и нейропротекторов**
- Уменьшение ишемии в структурах глаза
- Коррекция нарушенного метаболизма
- Лечение сопутствующих заболеваний



- Т.Уамamoto(2001)
**нейропротектоная
терапия** глаукомы в ближайшее
время станет основополагающей в
лечении данного заболевания.

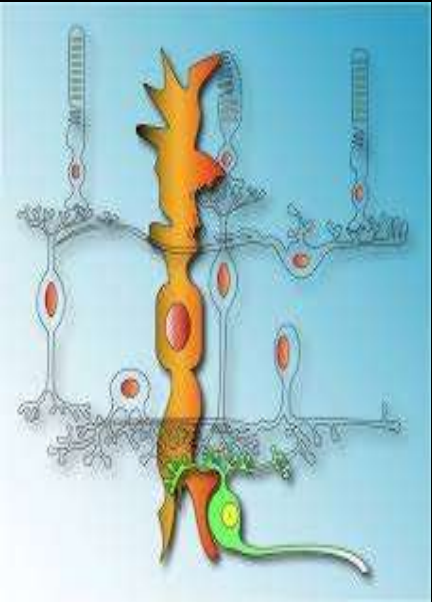


- **Нейропротекция**-мероприятия, направленные на предотвращение каскада реакций, вызывающих поражение нейронов, главным образом вследствие ишемии.

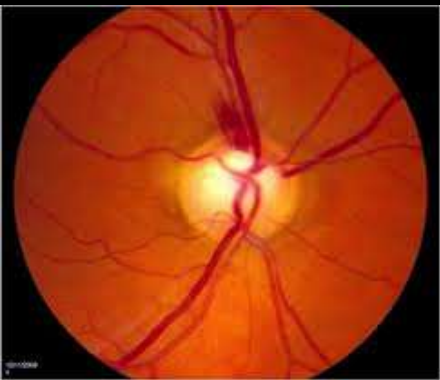
Под **нейропротекцией при глаукоме** понимают защиту нейронов сетчатки и нервных волокон зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов, а также нормализацию нейронально-глиального взаимодействия и стимуляцию клеток макроглии к защите ней-ронов (ГКС) от токсического действия глутамата и прочих патологических агентов. (Курышева Н.И.2006)



Нейропротекция



- **Непрямая нейропротекция:**
уменьшение влияния факторов риска
 - снижение повышенного ВГД
 - нормализация кровообращения в ДЗН и сетчатке
- **Прямая нейропротекция:**
фармакологический препарат достигает зоны сетчатки/диска зрительного нерва и блокирует патологические эффекты





- Прямые нейропротекторы подразделяются на
первичные
вторичные (Levin L. (1999)).

Первичный

нейропротекторный эффект -
действие препаратов направлено на
прерывание ранних процессов
ишемического каскада:

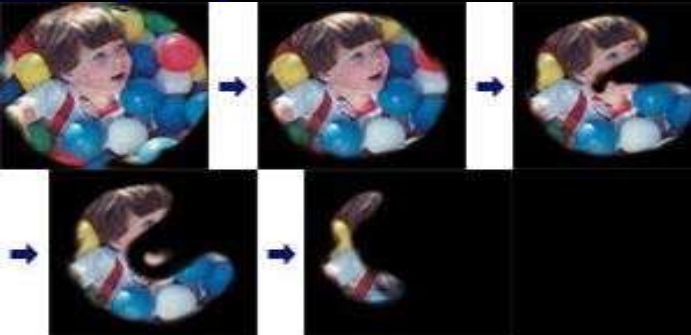
- препараты блокирующие **MNDA-**
рецепторы

-антогонисты кальциевых каналов



Вторичные нейропротекторы

также обладают прямым
нейропротекторным действием,
однако их действие направлено на
прерывание отсроченных
механизмов гибели нейронов



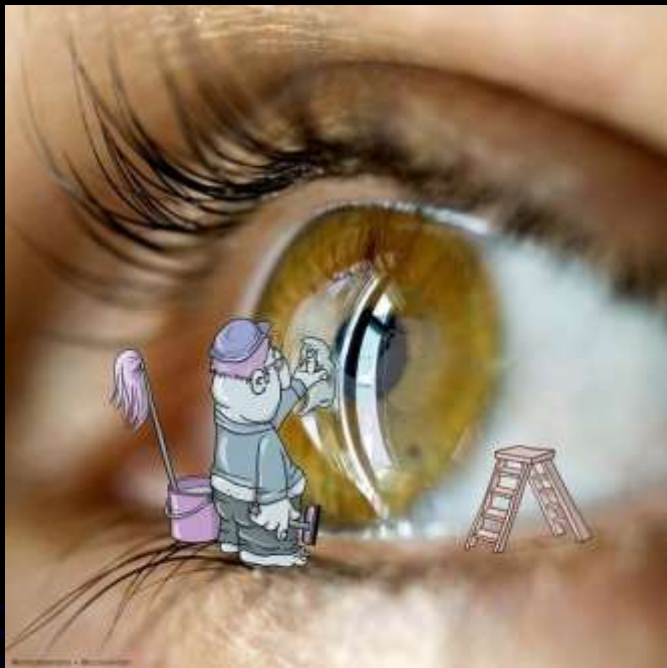


Первичная нейропротекция-
блокаторы кальциевых
каналов(цинаризин,верапамил,ни
-федипин ,стугерони др.)

Вторичная нейропротекция-

- антиоксиданты
- нейропептиды
- средства, улучшающие гемодинамику
- пептидные биорегуляторы
- иммунологические средства
- статины
- витамины
- репаративная терапия

- Основные средства нейропротекторной терапии



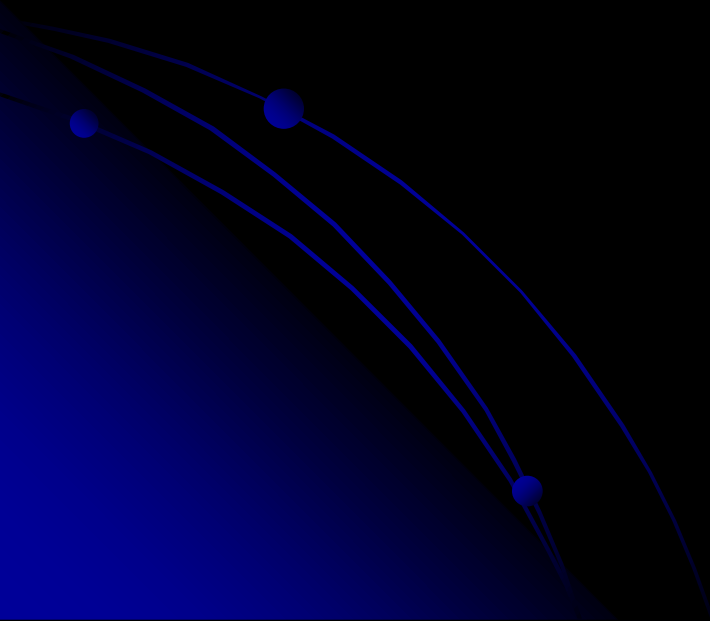


- Антагонисты NMDA-рецепторов

- ✓ Мемантин
- ✓ Флупиртин
- ✓ Рилузол



- **Ноотропные препараты**





- Ноотропные препараты — пирацетам (ноотропил), церебролизин, семакс, пикамилон и др.



Пикамилон (натриевая соль N-никотинол-у-аминомасляной кислоты) улучшает мозговое кровообращение и позитивно влияет на метаболизм ткани головного мозга.

Препарат оказывает также антигипоксическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие, обладает транквилизирующим эффектом, не сопровождающимся угнетением ЦНС, сонливостью, вялостью, миорелаксацией.

- Пикамилон проявляет психостимулирующее действие, восстанавливает физическую и умственную работоспособность при переутомлении, после психоэмоционального стресса.

Раствор для инъекций

Церебролизин® 5 мл

Хроническая цереброваскулярная недостаточность.
Ишемический инсульт и его последствия.
Черепно-мозговая травма.
Задержка умственного развития у детей.
Деменция.

Контролируется Австрийским федеральным институтом бактериологии и серологии.
Стерильно.

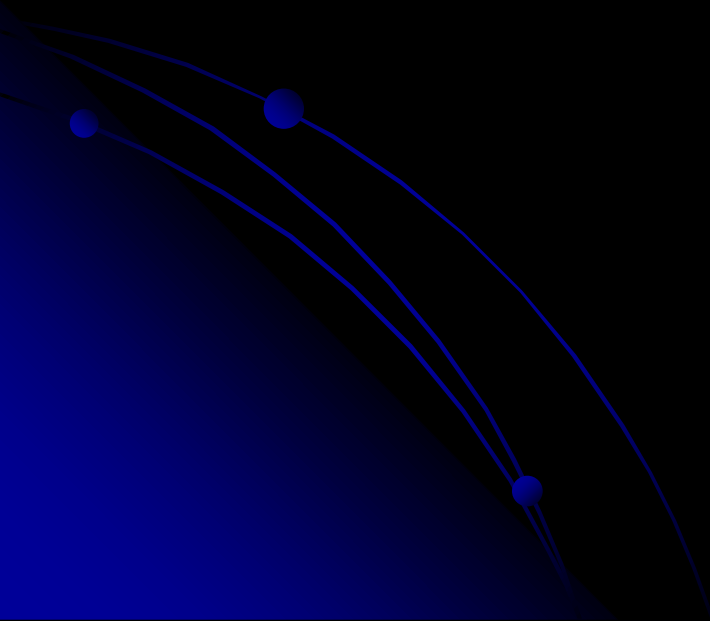
5 ампул



- «Церебролизин» представляет собой гидролизат, полученный из головного мозга молодых свиней. Это частично разрушенный сывороточный протеин, обогащенный аминокислотами. Благодаря низкой молекулярной массе «Церебролизин» быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, достигает клеток мозга и оказывает свое терапевтическое действие.



- Антиоксиданты





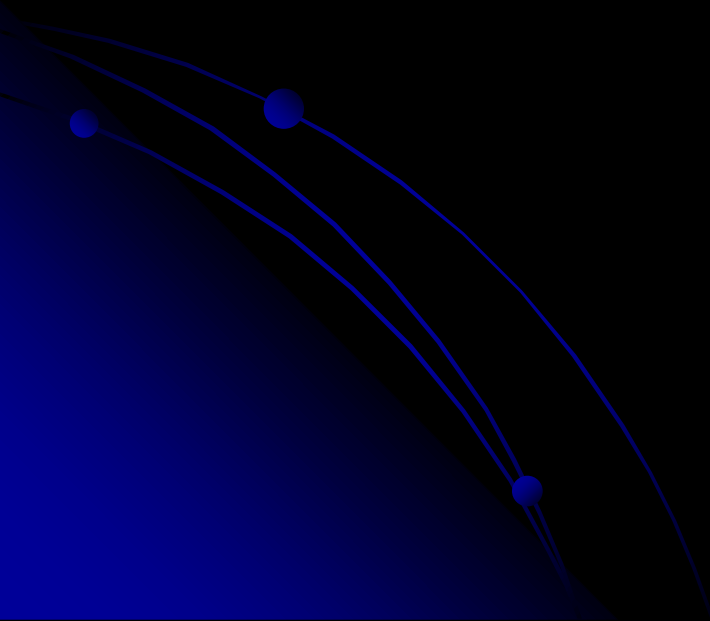
- Антиоксиданты — препараты, нейтрализующие патогенное воздействие свободных радикалов. После лечения клетки организма обновляются и оздоравливаются. Антигипоксанты улучшают утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышают устойчивость клеток к гипоксии. Они предотвращают, уменьшают и ликвидируют проявления кислородного дефицита, поддерживая энергетический обмен на оптимальном уровне

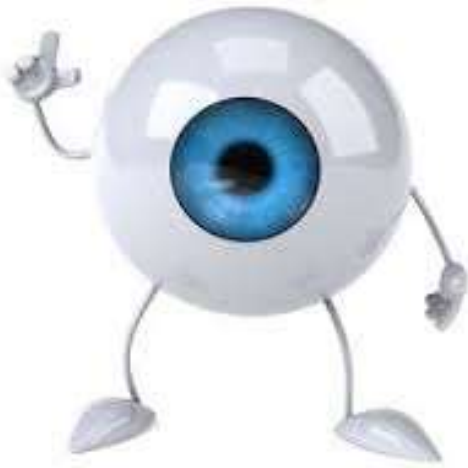
● Антиоксиданты

1. Производные 3-оксипиридина — мексидол, мексикор, эмоксипин и др.
2. Фенольные соединения — а-токоферола ацетат, биофлавоноиды (витамин Р — рутин, кверцетин, корвитин, флакумин) и др.
3. Карбоновые кислоты — кислота аскорбиновая и др.
4. Аминокислоты — глютамин и липоевая кислота и др.
5. Производные никотиновой кислоты — ксантинола никотинат (компламин), ниадин.
6. Тиоловые соединения — тиотриазолин.
7. Комбинированные витаминные препараты — аскорутин, аевит, нейровитан, нейрон, нейронорм, нейрорубин и др.



- Препараты пептидной структуры





- Кортексин обладает тропным действием в отношении коры головного мозга и регулирует процессы метаболизма в нейронах коры головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки.
- Кортексин запускает механизмы регенерации в страдающих, поврежденных волокнах зрительного нерва, применяется в комплексном лечении больных хориоретинальными дистрофиями и атрофиями зрительного нерва в качестве нейропротекторной терапии.
- Кортексин целесообразно применять совместно с Ретиналамином10.



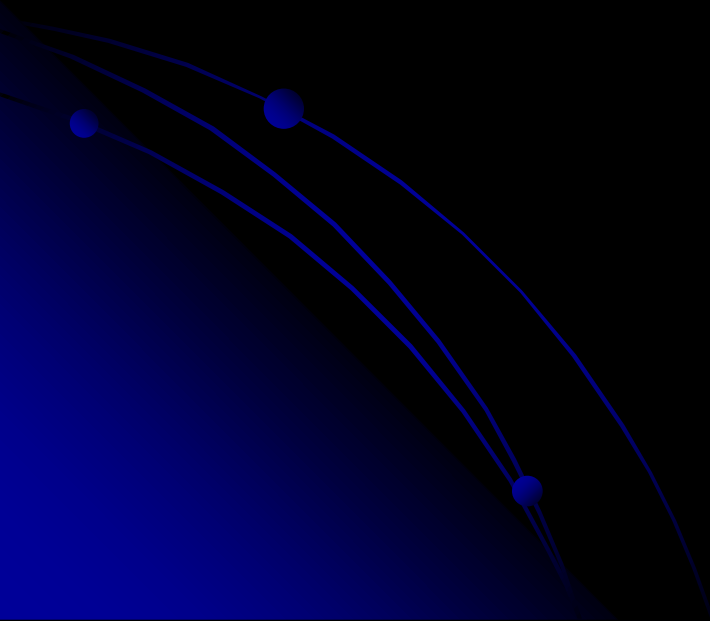
- Ретиналамин нормализует метаболизм в сетчатке глаза, стимулирует функции и регенерацию клеток сетчатки, улучшает функциональное взаимодействие нейроэпителия и пигментного эпителия, усиливает активность ретинальных макрофагов.
- Он обладает протекторным эффектом в отношении эндотелия сосудов, оказывает опосредованное церебропротекторное и ноотропное действие



- Ретиналамин в детской офтальмологии показан при заболеваниях и повреждениях сетчатки, частичной атрофии зрительного нерва, амблиопии и миопии. Он используется в качестве эффективной терапии при абиотрофии и контузии сетчатки, ретинопатии недоношенных, врожденной миопии



Вазоактивные препараты

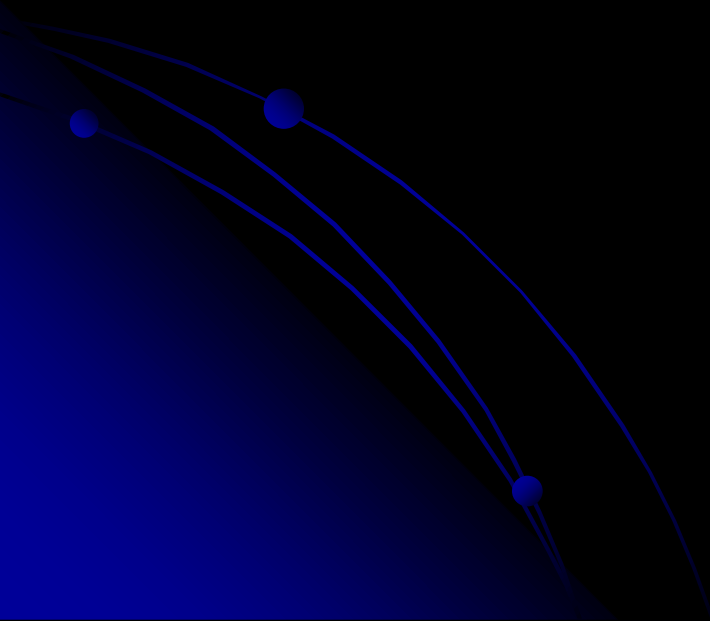


Препараты, улучшающие мозговое кровообращение (вазоактивные)

1. Антиагреганты— кислота ацетилсалициловая (аспирин), клопидогрел (плавике), тиклопидин (тиклид).
2. Антикоагулянты— гепарин, синкумар, варфарин, фенилин.
3. Блокаторы кальциевых каналов — циннаризин (стугерон), нимодипин (нимотон).
4. Производные алкалоидов маточных рожков — ницерголин(сермион).
5. Производные алкалоидов барвинка —винпоцетин (кавинтон), винкамин (оксибрал).
6. Метилксантины— пентоксифилин(трентал, агапурин), ксантинола никотинат (компламин).



- Комбинированные препараты —
фезам, тиоцетам





- **Фезам** — комбинированный препарат, содержащий в одной капсуле пирацетам и циннаризин. Улучшает мозговой метаболизм и мозговое кровообращение, обладает выраженным действием при гипоксии ткани головного мозга.
- В связи с наличием в составе циннаризина препарат оказывает седативное действие; терапевтический эффект проявляется после длительного применения



Тиоцетам — комбинированный нейропротектор, содержащий пиррацетам и тиотриазолин, которые проявляют взаимопотенцирующее действие. Препарат имеет церебропротекторные и ноотропные свойства, обладает антигипоксическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующими эффектами, за счет пиррацетама способствует процессу обучения, улучшает память.

- Церебропротекторное действие тиотриазолина обусловлено противоишемическим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным влиянием, способностью улучшать реологические свойства крови.

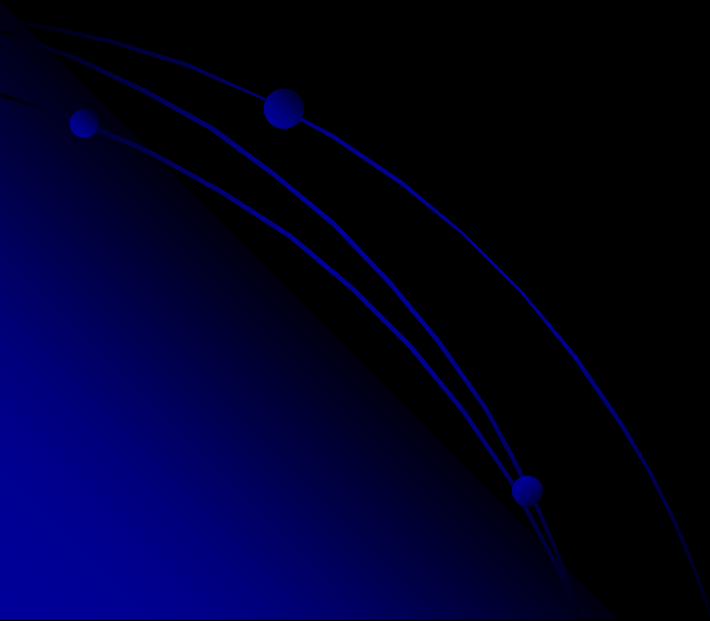


Ангиопротекторы

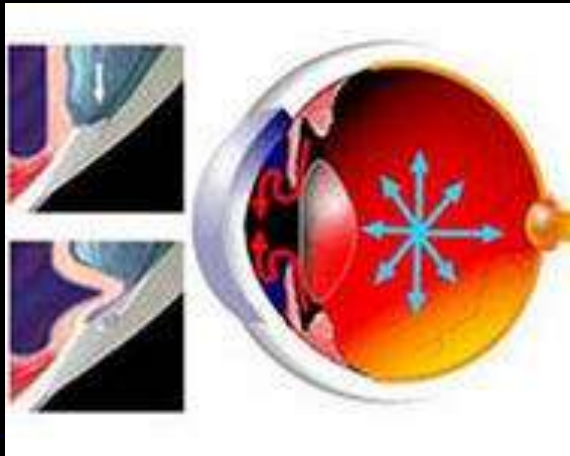
- Препараты этой группы улучшают микроциркуляцию, нормализуют проницаемость сосудистой стенки, уменьшают отечность тканей сосудистой стенки, регулируют метаболические процессы в сосудистой стенке, улучшают геологические свойства крови и уменьшают активность плазматических кининов.
- Применяют такие препараты
добесилат кальция (доксиум) – внутрь по 0,25 г 3-4 раза в день 3-4
недель;
пармидин (продектин) – по 0,25 г 3-4 раза в день в течение 2-4
недель;
этамзилат (дицинон) - по 0,25 г 3 раза в день в течение 2-3 месяцев
- Для коррекции метаболических нарушений применяют ноотропы и витамины



- Антиглаукоматозные препараты с нейропротекторными свойствами



Главным условием проведения нейропротекторного лечения является стойкая нормализация офтальмотонуса, то, очевидно, наиболее предпочтительным в лечении глаукомы будет тот препарат, который



одновременно

- **снижает внутриглазное давление (ВГД)**
 - **обладает прямым нейропротекторным действием на клеточном уровне.**



- Первым препаратом из группы простагландинов, утвержденный ЕМЕА в 2002 году, как препарат первой линии, был **ксалатан**

- Препараты простагландинового ряда обладают элементами прямой и непрямой нейропротекцией.



- Их не прямое нейропротекторное действие обусловлено снижением внутриглазного давления, при этом усиливается увеосклеральный отток и улучшается, таким образом, кровообращение в системе ДЗН.



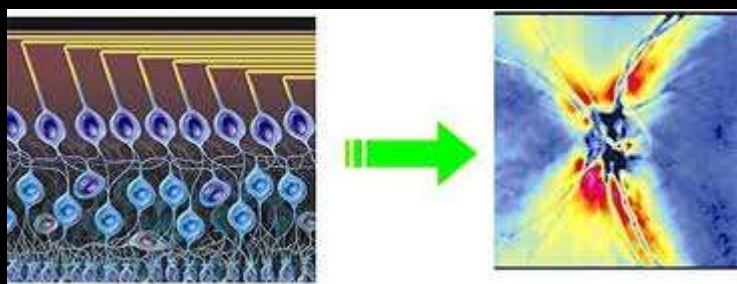
- Прямую нейропротекцию простагландинов связывают с блокадой индуцибельной NO-синтазы, которая, как известно, выделяется в избыточном количестве астроцитами, приводя к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки (Жабоедов Г.Д. с соавт.2010).



- **Ксалатан :**
 - гипотензивное действие
 - антиагрегантное действие
 - вазодилатирующее действие



- Точный механизм нейропротекторного действия латанопроста остается невыясненным.
- Drago F. (2001) указывает, что в случаях ишемии нейропротекторное действие обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (COX-2), таким образом, препарат ведет себя как **вторичный нейропротектор**, а также установлено, что латанопрост *стимулирует выработку эндогенных простагландинов PGE₂*, которые, в свою очередь, защищают нейроны от эксайтотоксического поражения (**первичная нейропротекция**).



- Латанопрост защищает нейроны от **проникновения в них ионов кальция**, что также указывает на прямое нейропротекторное действие данного препарата, и это действие носит дозозависимый характер .
(Odani N., Seike H., Kurasima H., 2007).
- Действие латанопроста осуществляется путем активации F₂ α рецепторов (FR) посредством выработки протеинкиназы (ERK). Данный эффект можно отнести к нейропротекторному на фоне ишемии и реперфузии, приводящих к гибели ГКС (Akiyama H., Nakazawa T., Shimura M. et al 2002)




- В работе Kudo H. (2007) было продемонстрировано прямое **нейропротекторное действие латанопроста при его интравитреальном введении**, причем в качестве модели поражения ГКС применялся как NMDA-индуцированный механизм, так и пересечение зрительного нерва
- Важно, что повышение выживаемости ГКС в условиях ишемии было получено уже при небольшой дозе вводимого внутрь стекловидного тела латанопроста (30 пмоль). Следует иметь в виду, что **инстилляцией даже небольшой дозы латанопроста в виде 0,005% р-ра приводит к проникновению препарата в стекловидное тело и ретробульбарные ткани в количестве 1/104 инстиллируемой дозы.**



- Учитывая многофакторный механизм действия латанапроста, считают, что данный препарат близок к наиболее совершенному препарату

**для местного нейропротекторного
лечения глаукомы**

(Курышева Н.И., Трубилин В.Н.,
Ходак Н.А., 2008)



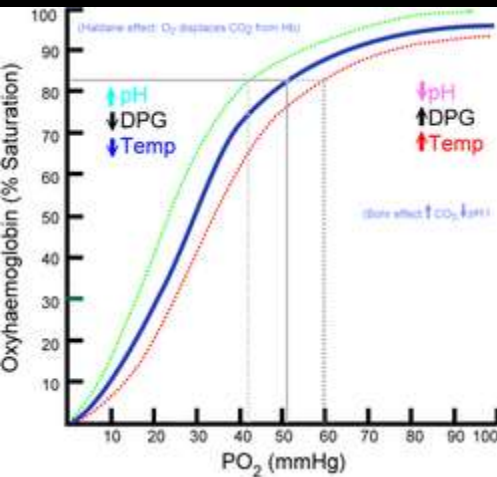
Ингибиторы
карбоангидразы –
обладают
нейропротекторным
эффектом

- **Лаух и соавтр.** (1978 г.) доказали, что ингибиторы карбоангидразы (ацетозоламид, диамокс, диакарб) **улучшают** цереброваскулярное кровообращения

«Bohr эффект»



«Bohr эффект» - церебральный **оксигенный стресс** (увеличение концентрации CO_2 в тканях мозга и /или уменьшение рН приводит к уменьшению сродства к кислороду) **приводит к расширению капилляров и усилению церебрального кровообращения.**



Аналогичный эффект наблюдается и в глазу, что подтверждается вазоактивной реакцией и усилением активности биполярных клеток сетчатки на ЭРГ.

Местные ингибиторы карбоангидразы обладают нейропротекторным эффектом



Увеличение кровотока в
ретробульбарной
сосудистой системе

Улучшение ретинальной
микроциркуляции

- (Weinreb R.N., Harris A. ed.
Ocular Blood Flow in
Glaucoma.kugler publication,the
Netherland;2009:60)

Селективный блокатор бета-1-адренорецепторов



- В настоящее время **единственным** доступным прямым нейропротектором является представитель группы селективных блокаторов бета-1-адренорецепторов является **Бетоптик S.**



- **Нейропротекторное действие – сложный механизм**

1. **подавляет** чрезмерное высвобождение глутамата;
2. **блокирует поступление кальция внутрь нейрона**, чем защищает клетку от токсического действия глутамата

- Повышает уровень **супероксиддисмутазы**, что уменьшает формирование **свободных радикалов**.

Исследование 50 больных с ОУГ III a-b(Курышева Н.И., Трубилин В.Н., Ходак Н.А.,2008)

- Наличие факторов риска по развитию ГОН:

-возраст,

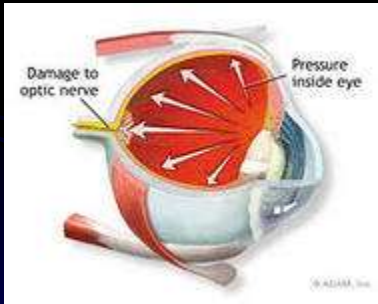
-артериальная гипотония

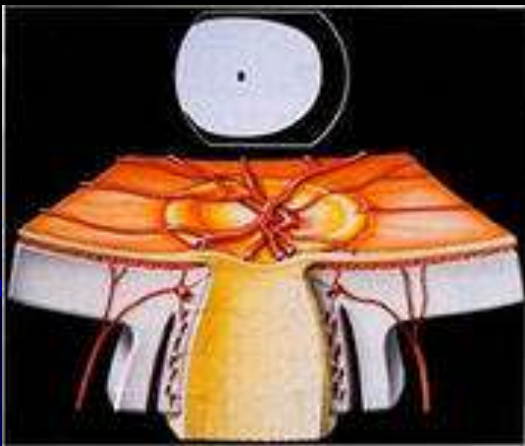
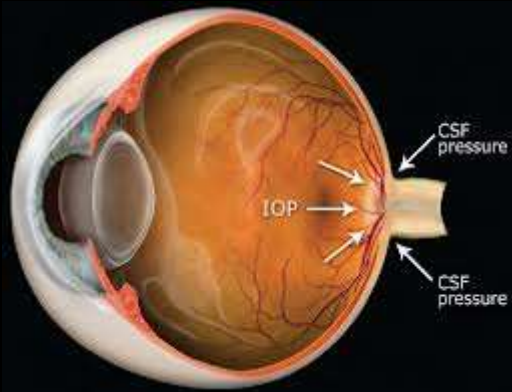
-вазоспастический синдром

-семейный анамнез

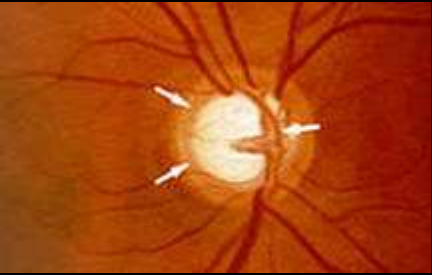
-ПЭС.

- Мониторинг -6мес



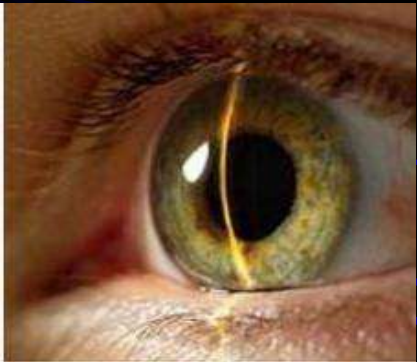
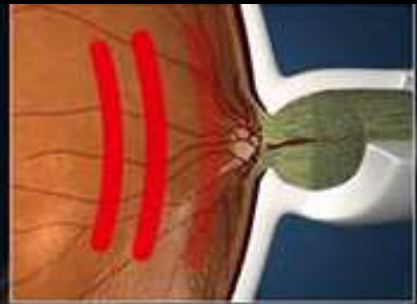


- **Критерии эффективности лечения**
 - сканирующая офтальмоскопия с использованием НРТ
 - ОКТ(толщина слоя нервных волокон в перепапиллярной сетчатке)
 - автоматическая периметрия на аппарате Humphrey по программе 30-2 (среднее отклонение светочувствительности сетчатки (MD) и паттерн стандартное отклонение (PSD))



Результаты:

- достоверное уменьшение объема экскавации дзн
- достоверное уменьшение индексов (MD) и (PSD)
- стабилизация ГОН
- улучшение морфометрических параметров дзн и перипапиллярной сетчатки, а так же функциональных параметров у 34% больных
- нестабильные функциональные результаты в 12% больных при недостаточной компенсации вгд

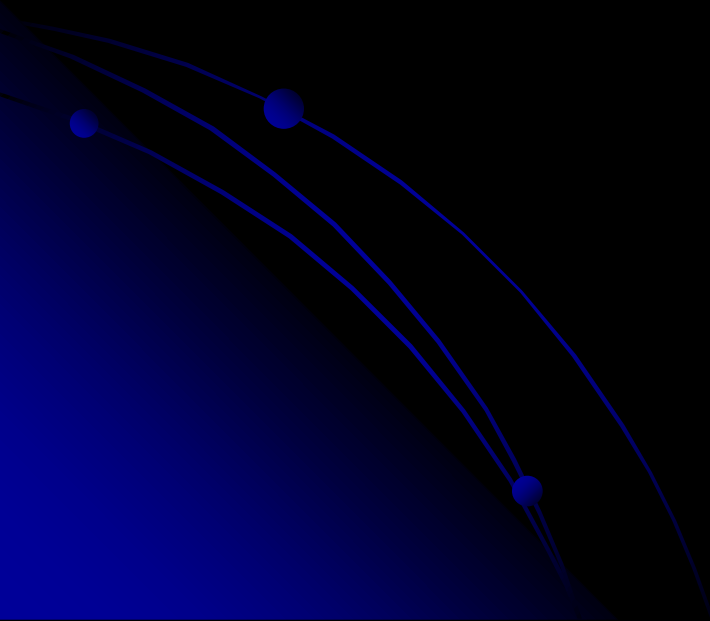




Перспективы нейропротекторной терапии глаукомы

- Нейротрофические средства
- Антиапоптозные средства
- Ингибиторы RHO-киназы
- Генная терапия

Нейропротекторное лечение
глаукомы показано всегда !!!



Список литературы

- Руководство по клинической офтальмологии. /под ред. Бровкиной А.Ф., Астахова Ю.С.- М.,2014.-960с.
- Рухлова С. А. Основы офтальмологии; Медицинское информационное агентство - Москва, 2011. - 304 с.
- Сомов Е. Е. Клиническая офтальмология; МЕДпресс-информ - Москва, 2012. - 400 с.
- Офтальмология. Национальное руководство; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 822 с.
- Офтальмология. Оказание амбулаторной и неотложной помощи, диагностика и лечение глазных болезней : руководство /под ред. Д. П. Элерс, Ч.П. Шах, перевод с английского. - М. : пресс-информ, 2012. - 544 с.