

## ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ РАННИХ (I–II) СТАДИЙ СО СТАБИЛИЗИРОВАННЫМ ВНУТРИГЛАЗНЫМ ДАВЛЕНИЕМ НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТА «ТАНАКАН»

© Ю. В. Скоробогатов<sup>1</sup>, Ю. С. Астахов<sup>2</sup>, В. О. Соколов<sup>1</sup>, Н. В. Морозова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский городской бюджетный Диагностический центр № 7 (глазной), для детей и взрослого населения;

<sup>2</sup> ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

✧ **Введение.** Успехи в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), к сожалению, не обеспечивают должного нейропротекторного эффекта при проведении монотерапии заболевания, поэтому продолжается поиск эффективных и доступных нейропротекторов. *Целью исследования* была оценка нейропротекторного эффекта препарата растительного происхождения «Танакан» при лечении пациентов с ПОУГ с нормализованным внутриглазным давлением. *Методы.* Комплексное клиничко-мофологическое рандомизированное исследование. Обследовано тридцать человек (или 57 глаз) с установленным диагнозом ПОУГ I–II стадий. *Результаты.* В динамике до приёма препарата, через 3 и 6 месяцев от начала приёма препарата отмечено достоверное увеличение реографического коэффициента по Янтчу (Jantch, 1958). Выявлена положительная динамика показателей электрофизиологических исследований (ЭФИ): амплитуды а-волны макулярной электроретинограммы (МЭРГ), и амплитуды а-волны ритмической электроретинограммы (РЭРГ). Отмечена положительная динамика при проведении вакуумных проб с дозированным увеличением внутриглазного давления (ВГД): увеличение амплитуды комплекса р-100 без изменения его латентности по данным вакуум-компрессионной пробы с контролем зрительно вызванных потенциалов коры (ВКП с ЗВКП), отмечено уменьшение максимальной глубины экскавации дисков зрительных нервов на высоте вакуумной нагрузки при лазерной конфокальной томографии. *Выводы.* Увеличение функциональной работоспособности зрительного анализатора на уровне I, II и III нейронов без изменения морфометрических параметров диска зрительного нерва может быть расценено как нейропротекторное влияние препарата. Нарастание реографического коэффициента по Янтчу, а также уменьшение максимальной глубины экскавации диска зрительного нерва в ответ на искусственное повышение ВГД может быть расценено как увеличение устойчивости (толерантности) зрительного нерва. Танакан может использоваться дополнительно, как нейропротектор, в комбинированной терапии у больных с I–II стадиями ПОУГ при нормализованном офтальмотонусе в виде длительных (до полугода) курсов лечения.

✧ **Ключевые слова:** нейропротекция; ПОУГ I–II стадий при нормализованном офтальмотонусе; ЭФИ; реоофтальмография; HRT III; толерантность зрительного нерва.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на несомненные успехи и прогресс в лечении, глаукома остается все же одной из основных причин снижения зрения [18]. В настоящее время рассматриваются механическая, сосудистая и метаболическая теории развития глаукомы [10, 14, 18]. Все больше авторов выделяют серьёзные повреждения внутриклеточных мембран (и особенно митохондрий) как пусковой механизм апоптоза нервных клеток в результате перекисного окисления липидов [17].

В России, по официальным данным, насчитывается более 1 миллиона больных глаукомой, и число заболевших неуклонно увеличивается. Основной метод лечения глаукомной оптической нейропатии — гипотензивная терапия. Адекватное снижение ВГД обеспечивает и нейропротекторный эффект. Однако монотерапия зачастую оказывается малоэффективной без соответствующей нейропротекции [15].

Понятие «нейропротекция» пришло в офтальмологию из неврологической практики. С тех пор

как в неврологии был открыт феномен «ишемической полутени», или пенумбры, и определено понятие «терапевтического окна», продолжают поиски методик и препаратов, защищающих повреждённые (но ещё не погибшие) нейроны. Пенумбра (от лат. *paene* — почти и *umbra* — тень, букв. — полутень) — это зона нефункционирующих и частично повреждённых, но ещё сохраняющих жизнеспособность клеток, окружающая очаг первичного повреждения (например, при ишемическом инсульте). При своевременном вмешательстве жизнедеятельность клеток можно восстановить, иначе очаг необратимого повреждения ткани расширяется за счёт зоны пенумбры. За последние несколько лет появились более 1000 новых публикаций посвящённых экспериментам, и более 500 клинических работ в этой области [23]. По воздействию на клетку-матрикс выделяют процессы некроза и апоптоза. В организме различные повреждения клетки могут протекать одновременно. Каскады молекулярных реакций, запущенные различными этиологическими механизмами схожи между собой, и приводят к смерти нервных клеток по типу некроза или апоптоза. Нейропротекция, или защита нервной ткани, подразумевает влияние на различные патологические молекулярно-биохимические каскады. При некрозе внутриклеточный отёк приводит к аутоосмолизису и пассивной гибели клетки без энергетических затрат, при этом высвобождающееся клеточное содержимое инициирует мощную воспалительную реакцию. Апоптоз же является генетически запрограммированным активным энергетически зависимым (АТФ) процессом, обычно протекающим без воспаления [25]. Внутренняя активация апоптоза преимущественно опосредуется через митохондрии и вызывается внутриклеточными изменениями: повышением уровня кальция, увеличением количества реактивных молекул кислорода, увеличением концентрации глутамата и т.д. Внешняя активация апоптоза опосредуется связыванием с рецепторами клеточной смерти, например с TNF [22]. Нейропротекция направлена на уменьшение повреждения нейронов, на профилактику и уменьшение степени повреждения ткани мозга в неблагоприятных условиях при различных заболеваниях и травмах. Вопросы нейропротекции рассматриваются в контексте предотвращения и лечения самой разной патологии, такой как кровоизлияния в ткань или желудочки мозга, травмы, различные неврологические и психиатрические заболевания (энцефалопатии, эпилепсия, паркинсонизм, ишемические инсульты и прочее). Можно выделить три основных тропных влияния на нейрон и глию.

Это нейротрофичность — естественный процесс, подразумевающий пролиферацию и миграцию клеток, дифференцировку и выживание, нейропротекция — противодействие повреждающим факторам и нейропластичность — постоянная регенерация и адаптация нервных клеток к новым условиям в случае естественного или патологического повреждения [3]. Они являются основными биологическими процессами, постоянно протекающими в нервной системе. Их можно разделить на абсолютные и относительные, естественные и искусственные, то есть фармакологические [9]. Учёные считают, что наибольший интерес для исследования в этом направлении представляют такие группы препаратов, как антагонисты глутамата, антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов, хелаторы кальция и некоторые другие [4].

Пусковым звеном гибели нейронов считают ишемию, вызывающую дефицит АТФ, который, в свою очередь, запускает глутамат-кальциевый каскад, высвобождение возбуждающих аминокислотных нейротрансмиттеров, аспартата и глутамата и внутриклеточное накопление ионов  $Ca^{2+}$ .

Понимание нейропротекции позволяет выделить два основных направления. *Первичная нейропротекция* направлена на блокирование быстрых механизмов некротической смерти клеток — реакций глутамат-кальциевого каскада (антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов и блокаторы кальциевых каналов). Проведение *первичной нейропротекции* всегда затруднительно, так как она носит селективный характер и не всегда возможно определить, какие именно рецепторы задействованы [6].

*Вторичная нейропротекция* направлена на торможение оксидативного стресса, на нормализацию нейрометаболических процессов, на блокаду медиаторов воспаления и молекул клеточной адгезии, ингибирование апоптоза, уменьшение когнитивного дефицита, то есть на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии. Обычно здесь применяют антиоксиданты, антигипоксанты, метаболитотропные препараты и ноотропы [19]. По химической природе ноотропные препараты являются производными различных соединений аминокислот, растительными экстрактами, нейропептидами, белками [4, 9, 12].

Учитывая универсальность запрограммированного механизма ишемической гибели клеток, можно предположить, что процесс апоптоза нейронов играет ведущую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой нервной ткани [10]. Поэтому создание адекватной перфузии мозговой ткани, поддержание водно-электролитного баланса, реологических

и коагуляционных свойств крови, поддержание адекватной оксигенации и создание условий для утилизации кислорода и усвоения глюкозы в условиях ишемии и гипоксии являются основными мероприятиями в сохранении нейроглиальных структур. Приверженность этим принципам считается действительной и эффективной нейропротекцией [10, 21]. Таким образом, нейропротекторы — это препараты, которые влияют на процессы метаболизма и снижают интенсивность патохимических реакций гипоксии, предотвращают повреждение клеточных мембран, дегенерацию и гибель клеток.

Чаще всего под нейропротекцией принято понимать «церебропротекцию», то есть нейропротективный эффект в центральной нервной системе.

В офтальмологии при комплексном лечении глаукомы применяют нейропротекторы непрямого (или опосредованного) действия — повышение перфузионного давления главным образом за счет снижения ВГД, прямого (или непосредственного) действия на нервные клетки и препараты комбинированного действия. Такие широко известные препараты, как блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, флунаризин, бетаксолол), антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин), антиоксиданты (каталаза, супероксид дисмутаза, витамины С и Е), нейротрофины (способствуют увеличению уровня эндогенного BDNF — бримонидин, BDNF, цилиарный нейротрофин, и др.) и цитомедины (ретиналамин и др.). По экономическим соображениям некоторые из этих препаратов являются недоступными для широкого числа пациентов, поэтому в настоящее время ведется поиск доступных лекарств.

Определенный интерес в комплексном лечении глаукомной нейрооптикопатии представляет препарат «Танакан». Относясь к группе ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции «Танакан» может быть применен при лечении многих заболеваний. На фоне действия препарата можно ожидать увеличение функциональной работоспособности зрительного анализатора на уровне I, II и III нейронов. «Танакан», являясь антиоксидантом (ингибиторы перекисного окисления липидов — ПОЛ), в своем составе имеет ещё и вазоактивные вещества, такие как терпеновые лактоны (гинкголиды, билобалиды) и флавоновые мономеры (кверцетин, кемпферол, изорамнетин и проантоцианидины). Поэтому можно ожидать сосудорасширяющее и коллаген-стабилизирующее (за счёт снижения активности коллагеназ) действие препарата. Эффект нейропротекции может быть использован в поддерживающей терапии как дополнительное средство в комплексном лечении глаукомной нейрооптикопатии. На основании обзора литературы

ожидаемый терапевтический эффект должен быть выражен в улучшении остроты зрения и контрастности восприятия изображения, улучшении темновой адаптации (за счёт регенерации родопсина), нормализации ВГД (влияние на ткани и ферменты, участвующие в регуляции оттока внутриглазной жидкости — ВГЖ).

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность нейропротекции препарата «Танакан» при лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Схема обследования.** Ориентировочная длительность наблюдения каждого пациента составляла шесть месяцев ± пять дней с момента первого визита. В течение всего срока наблюдения добровольцы принимали препарат в терапевтической дозе. Пациенты приобретали препарат самостоятельно через аптечную сеть. Все исследования проводились трёхкратно:

- 1) Первый визит («первый день»).
- 2) Второй визит («второй день», контрольный осмотр) — через три месяца от начала приёма препарата. По данным литературы, данный временной интервал соответствует наступлению максимального терапевтического эффекта препарата.
- 3) Третий визит («третий день», завершающее обследование) — через шесть месяцев от начала приёма препарата.

Пациенты получали препарат в течение всех шести месяцев наблюдения.

Сбор, оценка и анализ полученных данных проводились после завершающего, «третьего дня» обследования.

В первый, второй и третий день исследования включались:

- 1) Авторефрактометрия на рефкератометре Tomey-RC4000 (Япония).
- 2) Визометрия по стандартной методике с использованием проектора знаков Торсон-АСР7 (Япония).
- 3) Компьютерная периметрия (КП) на автоматическом статическом периметре Периком (Россия), тест по 132 точкам, и тест по Армали.
- 4) Темновая адаптометрия на адаптометре АДМ (Россия), скрининговый тест после предварительной адаптации к освещённости в 4–5 лк в течение 20 мин.
- 5) Электрофизиологические исследования выполнялись на электроретинографе МБН

(Россия): макулярная электроретинограмма, ритмическая электроретинограмма, вакуум-компрессионная проба с контролем зрительно вызванных корковых потенциалов (Морозова Н. В., Астахов Ю. С., 2005).

- 6) Реоофтальмография (РОГ) с расчётом реографического коэффициента по Янтчу (Jantch, 1958) проводилась с помощью усилителя с реографической приставкой (Мицар РЕО, Россия) и специального электрода конструкции И. О. Чибирене (1971). Использовались нормативы измерения сосудистого импеданса для данной установки, выработанные в нашем центре (Санкт-Петербургский диагностический центр № 7 (глазной) для детей и взрослого населения), которые составляют 1,5–3,5 %.
- 7) Лазерная конфокальная сканирующая томография диска зрительного нерва фоновая и с вакуумной нагрузкой [2] при помощи гейдельбергского ретинального томографа НРТ-III (Германия).

*Оценивались:*

1. Данные авторефрактометрии.
2. Данные визометрии: острота зрения с максимальной коррекцией для дали, острота зрения с максимальной коррекцией для близи.
3. Данные КП: число абсолютных скотом, число относительных скотом.
4. Данные темновой адаптометрии.
5. Данные электрофизиологических исследований: МЭРГ: амплитуда «а» — волны и амплитуда «в» — волны; РЭРГ: амплитуда «а» — волны и амплитуда «в» — волны; ВКП с контролем ЗВКП: амплитуда и латентность комплекса р-100 до и во время вакуумной компрессии.
6. Данные РОГ: реографический коэффициент по Янтчу.
7. Данные НРТ-III: средняя и максимальная глубина экскавации диска, а также объем экскавации диска, площадь и объем нейроретинального пояса.

**Ход обследования.** Обследовано тридцать человек (или 57 глаз) с установленным диагнозом ПОУГ I–II стадий с нормализованным внутриглазным давлением. Средний возраст пациентов составлял 50 лет. Всего проведено 900 исследований.

В исследование включались пациенты с диагнозом ПОУГ I, II стадий с нормализованным внутриглазным давлением (в пределах до 21–22 мм. рт. ст. по Маклакову). У всех больных отсутствовала катаракта, или имелась катаракта в начальной стадии развития, которая не мешала проведению НРТ-III томографии. В исследование включались

только лица со средним размером дисков зрительных нервов (от 1,7 до 2,8 мм<sup>2</sup>, по данным НРТ-III томографии). У всех отсутствовали жалобы и клинические проявления типичные для дегенерации макулы. Обязательным являлось добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Исключались из исследования лица с нарушениями рефракции, препятствующими проведению ретинотомографии (аметропии высокой степени, астигматизм более 2,0 диоптрийных единиц, неправильный астигматизм, в том числе состояния после рефракционных операций на роговице и прогрессирующим помутнением оптических сред). Больные с декомпенсацией офтальмотонуса, хирургическими вмешательствами и/или травматическими повреждениями органа зрения, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями переднего и заднего отделов глаз. Больные с сопутствующей офтальмопатологией (атрофия зрительного нерва токсического или неясного генеза, хориоретинальные дистрофии, миопическая болезнь и др.), сахарным диабетом, системными заболеваниями соединительной ткани, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) II и III степеней, острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК) и ЧМТ в анамнезе. Больные с декомпенсацией течения сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, хронических НМК или ДЭП I степени). Также не включались в исследование пациенты, получающие лечение препаратами с доказанным вазоактивным действием.

Использовался препарат растительного происхождения «Танакан» компании Ипсен Фарма — сухой экстракт гинкго двулопастного, стандартизованный (EGb-761), титрованный в количественном объеме: 24 % гетерозидов гинкго и 6 % гинкголидов-билобалидов. Таблетки покрытые оболочкой весом по 40 мг. Действие «Танакана» обусловлено влиянием на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, а также на вазомоторные реакции кровеносных сосудов. Препарат улучшает снабжение мозга кислородом и глюкозой, нормализует тонус артерий и вен, улучшает микроциркуляцию, способствует улучшению кровотока, препятствует агрегации эритроцитов; оказывает тормозящее влияние на фактор активации тромбоцитов; улучшает метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие на ткани; препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран; воздействует на высвобождение, обратный захват и катаболизм нейромедиаторов (норадреналина,

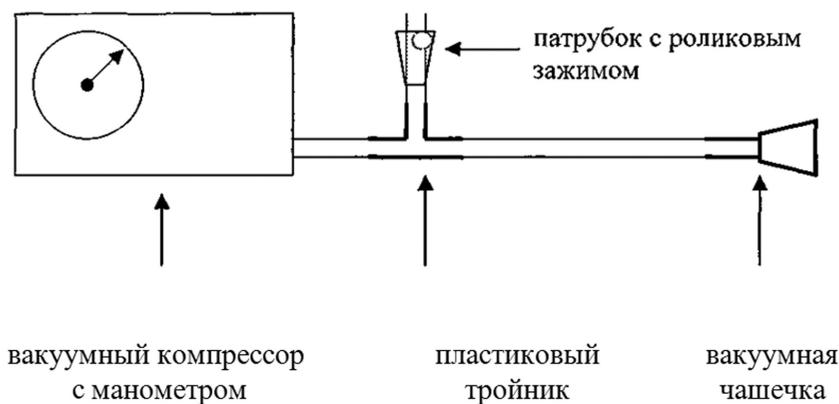


Рис. 1. Схема устройства, позволяющего регулировать уровень вакуума [7]

ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами (Реестр лекарственных средств России).

Все исследования проводились до начала приёма «Танакана» и по истечении трех и шести месяцев от начала приёма препарата.

Выполнение ретиальной томографии в условиях дозированной вакуум-компрессионной нагрузки проводилось по методике, предложенной Акоповым Е. Л. [1]. В исследуемый глаз закапывали по одной капле 2% флюоресцеина и местного анестетика и измеряли исходный уровень ВГД с помощью ручного тонометра Перкинса ( $P_0$  по Гольдману). Далее, включали вакуумный насос (рис. 1) и к исследуемому глазу подсоединяли чашечку-присоску с очень небольшим уровнем вакуума, позволяющим лишь фиксировать чашечку к главному яблоку. После этого уровень вакуума регулировался таким образом, чтобы ВГД повысилось на 10 мм рт. ст. по отношению к исходному уровню, что контролировалось повторной аппланационной тонометрией (рис. 2). Затем проводилась повторная ретиальная томография исследуемого глаза, в условиях повышенного ВГД, с чашечкой-присоской на глазу.

После нанесения оператором контурной линии по краю исследуемого ДЗН прибор рассчитывал

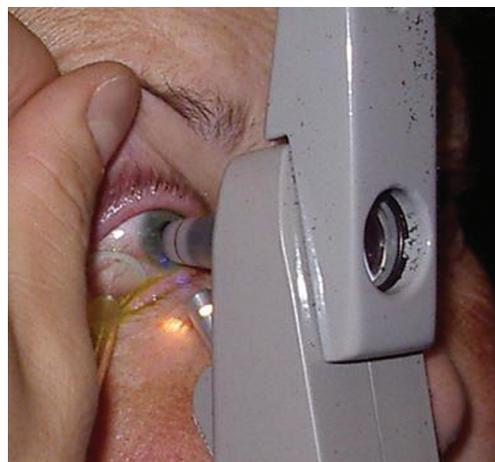


Рис. 2. Контроль уровня ВГД с помощью тонометра Перкинса при дозированной вакуум-компрессионной нагрузке

морфометрические параметры, что позволяло оценить разницу между параметрами экскавации ДЗН в обычных условиях и при повышении ВГД на 10 мм рт. ст. (рис. 3)

Вакуум-компрессионная проба с контролем ЗВКП на фоне искусственного повышения внутриглазного давления с использованием «очков» проводилась по методике Морозовой Н. В. [16]. После разъяснения задач исследования, пациента размещали в экранированной камере в кресле с подголовником, одевали герметичные очки, исполь-

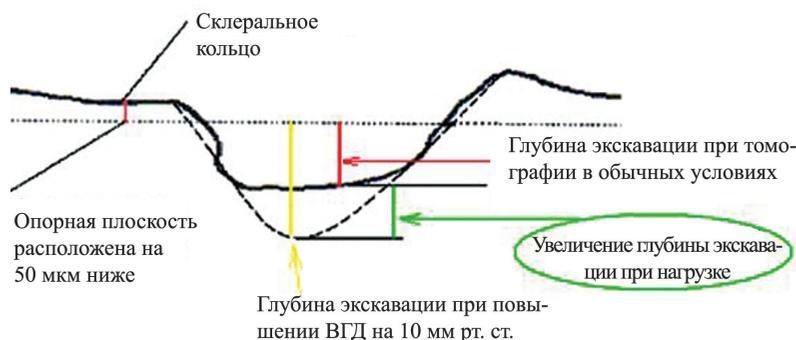


Рис. 3. Схематическое изображение (аксиальное сечение) ДЗН и изменения глубины экскавации при повышении ВГД на 10 мм рт. ст. [1]

зуемые при проведении вакуум-периметрической пробы В. В. Волкова. Активный затылочный электрод из серебра накладывали на 1,5–2,0 см выше затылочного бугра по средней линии над областью проекции зрительной зоны коры (поле 17 по Бродману). Индифферентные электроды помещали на мочки ушей, заземляющий электрод — на затылочной части головы.

Исследования ЗВКП проводили на вспышку света и на реверсию шахматного паттерна по стандартной схеме.

Фиксировались исходные показатели амплитуды ЗВКП комплекса Р-100 в (мкВ) и латентности в (мс) до нагрузки. Далее в подочковом пространстве создавалось отрицательное давление порядка 40–45 мм рт. ст. Данная нагрузка повышала офтальмотонус на 7–10 мм рт. ст. и вместе с тем не нарушала кровообращения внутри глаза [5]. В процессе вакуум-компрессионной нагрузки фиксировались данные ЗВКП через 1 и 5 минут после её начала.

Все полученные данные анализировались при помощи пакета статистических программ: SPSS-7.0 и стандартных программ пакета Microsoft Office.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении фоновой реоофтальмографии реографический коэффициент (RQ) по Янтчу составил  $0,858 \pm 0,09$  ‰, через 3 и 6 месяцев от начала приёма препарата отмечалось увеличение реографических коэффициентов по Янтчу до  $1,276 \pm 0,11$  и  $1,795 \pm 0,12$  ‰ соответственно (рис. 4).

Полученные результаты соответствуют данным литературы о том, что терпеновые лактоны и флавоновые мономеры улучшают состояние соединительных тканей, обладают сосудорасширяющим (повышают периферическую и ретробульбарную циркуляцию) и коллаген-стабилизирующим эффектами (увеличивают эластичность и, как следствие, уменьшают ломкость капилляров), что позволяет использовать их для профилактики развития заболеваний сосудов.

При проведении лазерной конфокальной томографии до приёма препарата величина максимальной экскавации дисков составляла  $0,59 \pm 0,08$  мм до компрессии и  $0,568 \pm 0,069$  мм на фоне дозированной вакуумной компрессии (рис. 5). После 3 месяцев приёма препарата эти величины составляли  $0,659 \pm 0,082$  и  $0,65 \pm 0,049$  мм, и после 6 месяцев  $0,657 \pm 0,058$  и  $0,65 \pm 0,718$  мм соответственно. Отмечалась тенденция к снижению максимальной глубины экскавации диска на высоте вакуумной нагрузки из-за уменьшения прогиба решетчатой мембраны. Данный эффект вероятнее всего также может быть

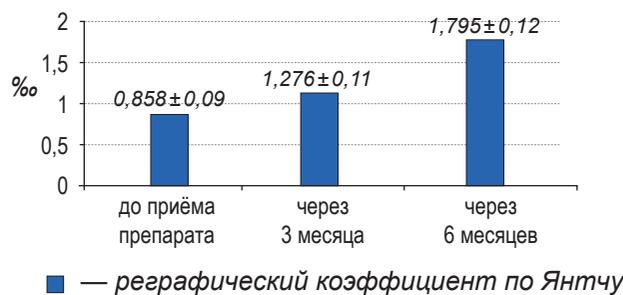


Рис. 4. Динамика величины реографических коэффициентов,  $p < 0,05$  (критерий Т или парный критерий Вилкоксона)

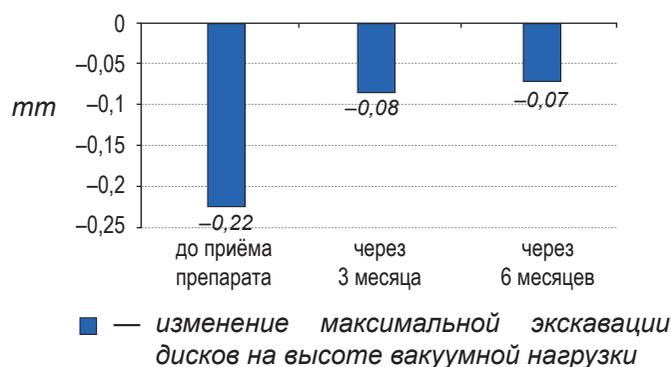


Рис. 5. Динамика максимальной глубины экскавации дисков зрительных нервов в миллиметрах,  $p < 0,01$  (критерий Т или парный критерий Вилкоксона),  $p < 0,05$  (критерий Z)

объяснён коллаген-стабилизирующим эффектом проантоцианидинов. Однако здесь следует отметить, что с учетом погрешности метода достоверность изменений морфометрических параметров (динамика глубины экскавации дисков) нивелируется.

Остается не вполне объяснимым результат увеличения максимальной экскавации дисков между базовым исследованием и через 3 месяца от начала приёма препарата. Возможно, коллаген стабилизирующий эффект должен оцениваться в более поздние сроки, превышающие 3 месяца, а для достоверной оценки и после 6 месяцев лечения. Остальные морфометрические параметры дисков зрительных нервов (оценивались средняя глубина и объём экскавации дисков, площадь и объём нейроретинального пояса) как после 3, так и после 6 месяцев наблюдения значимо не изменились. Средняя толщина слоя нейроретинальных волокон также оставалась постоянной и составляла  $0,23 \pm 0,04$  мм.

По данным электрофизиологических исследований, через 3 и 6 месяцев от начала приёма препарата при проведении макулярной электроретинограммы отмечалось достоверное увеличение амплитуды а-волны с  $4,68 \pm 0,097$  мкВ до  $4,92 \pm 0,097$  и  $5,03 \pm 0,13$  мкВ соответственно (рис. 6).

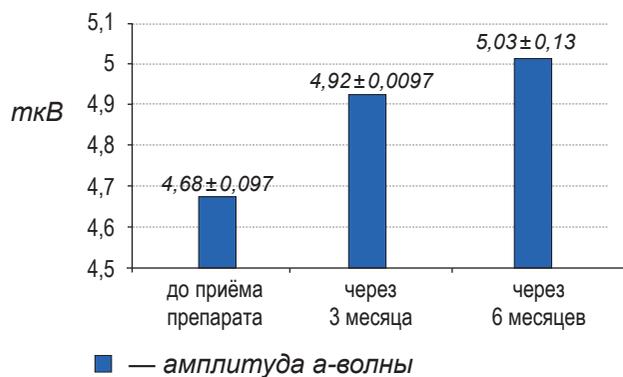


Рис. 6. Динамика изменения амплитуды а-волны при проведении МЭРГ,  $p < 0,05$

При проведении ритмической электроретинограммы (стимул 30 Гц) также отмечалось достоверное увеличение амплитуды а-волны комплекса РЭРГ от  $16,67 \pm 0,71$  мкВ до  $18,39 \pm 0,52$  и  $19,67 \pm 0,71$  мкВ соответственно (рис. 7). А-волна МЭРГ и амплитуда РЭРГ являются лабильными показателями, и характеризуют пресинаптическую активность сетчатки. Увеличение амплитуды может быть связано с воздействием лекарственных препаратов на сетчатку и улучшением функциональной активности её слоев.

При проведении вакуум-компрессионной пробы с контролем зрительных вызванных корковых потенциалов отмечались статистически значимые увеличения амплитуды комплекса р-100 от  $17,22 \pm 0,39$  мкВ до начала приёма препарата до  $18,5 \pm 0,52$  и  $19,89 \pm 0,58$  мкВ через 3 и 6 месяцев от начала приёма препарата. При этом латентность оставалась неизменной как до вакуумной компрессии, так и на её фоне (рис. 8, 9).

Латентность комплекса р-100 составляла  $122,28 \pm 0,39$  мс и на фоне дозированного повышения ВГД значимо не изменялась в течение всего срока наблюдения.

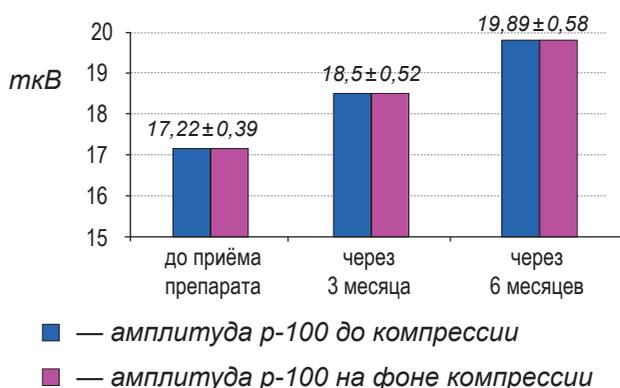


Рис. 8. Динамика изменений амплитуды комплекса р-100 через 3 и 6 месяцев от начала приёма препарата по данным ВКП с ЗВКП,  $p < 0,01$

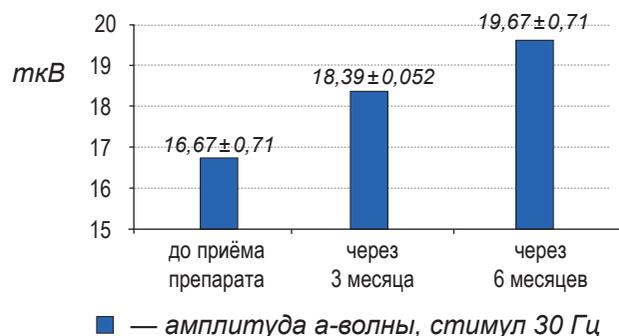


Рис. 7. Динамика изменения амплитуды РЭРГ а-волны,  $p < 0,01$

Зрительные вызванные потенциалы коры (ЗВКП) представляют собой суммарный ответ больших популяций нейронов коры на приходящий к ним синхронный поток импульсов, возникающий под действием афферентного раздражителя [20]. ЗВКП отражают электрическую активность III нейрона и частично макулярной области, что связано с её большим представительством в шпорной борозде, чем в периферических отделах сетчатки — «кортикальный фактор магнификации», который может быть выражен линейно в миллиметрах коркового пространства, соответствующего  $1^\circ$  зрительного угла. Поэтому величина ЗВКП должна уменьшаться с увеличением скотом. В исследование были включены пациенты с нормализованным давлением и стабильным течением глаукомы. Очевидно, именно этим можно объяснить постоянство латентности комплекса р-100. Увеличение амплитуды также может быть объяснено воздействием лекарственных препаратов на сетчатку и улучшением функциональной активности её слоев. Эти данные достоверно коррелируют со стабильностью результатов компьютерной периметрии.

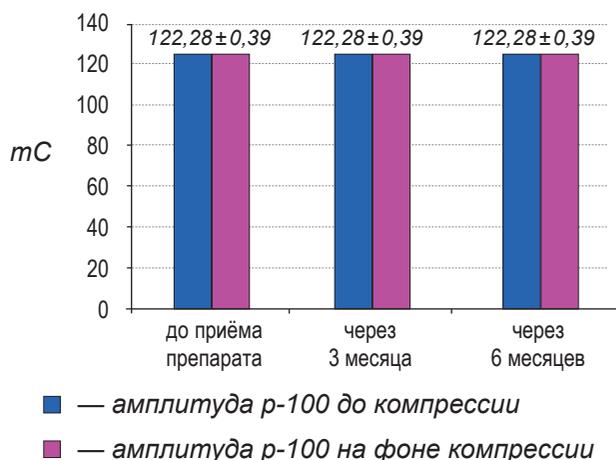


Рис. 9. Динамика изменений латентности комплекса р-100 через 3 и 6 месяцев от начала приёма препарата по данным ВКП с ЗВКП

Исследования авторефрактометрии, визометрии и темновой адаптометрии до и на фоне приёма препарата показали статистически не достоверные изменения, и их результаты были расценены как стабильные.

Обобщая результаты исследований, можно говорить об улучшении функционального состояния зрительного анализатора на уровне I, II и III нейронов, а также увеличения толерантности зрительного нерва к повышению ВГД. Вероятнее всего за счёт смешанного механизма действия нейропротекции, что соответствует литературным данным.

## ВЫВОДЫ

1. Морфометрические параметры дисков зрительных нервов, основные зрительные функции и рефракция глаза остаются стабильными при применении терпеновых лактонов и флавоногликозидов.
- 2) Увеличение функциональной работоспособности зрительного анализатора на уровне I, II и III нейронов без изменения морфометрических параметров диска зрительного нерва может быть расценено как нейропротекторное влияние препаратов, содержащих терпеновые лактоны и флавоновые мономеры.
- 3) Нарастание реографического коэффициента по Янтчу в течение всего срока наблюдения, а также тенденция к уменьшению максимальной глубины экскавации диска зрительного нерва в ответ на искусственное повышение ВГД может быть расценено как увеличение устойчивости (толерантности) зрительного нерва при дополнительном лечении «Танаканом» у больных с ранними (I–II) стадиями ПОУГ.
- 4) Препарат Танакан (компания Ипсен Фарма) может быть использован в комплексном лечении ПОУГ I–II стадий у больных с нормализованным офтальмотонусом как дополнительный нейропротектор в комбинированной терапии.
- 5) Поскольку на протяжении шести месяцев лечения наблюдалось неуклонное улучшение функционального состояния зрительного анализатора целесообразно проведение длительных (до полугода) курсов лечения.
- 6) При оценке препаратов с нейропротекторным действием следует использовать объективные современные высокоточные средства компьютерной и лазерной техники, регистрации и обработки информации, изменений со стороны органа зрения, так как субъективные методики являются неточными и недостоверными. Используемые нами методики объективного исследования органа зрения представляются

чувствительными и адекватными поставленным задачам.

- 7) Продолжение клинических исследований препаратов, содержащих терпеновые лактоны и флавоновые мономеры позволит уточнить их действие при длительном и повторном применении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопов Е. Л. Оценка устойчивости диска зрительного нерва к дозированному повышению внутриглазного давления. Автореф.дисс... канд. мед. наук. СПб.; 2005.
2. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Потемкин В. В. Оценка толерантности диска зрительного нерва к дозированному искусственному повышению внутриглазного давления у пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы и пациентов с установленным диагнозом офтальмогипертензии. Тез. докл. VIII Съезда офтальмол. России. М.; 2005; 147–48.
3. Бачинская Н. Ю., Холин В. А., Полетаева К. Н., Шулькевич А. А. Нейропсихологические и нейрофизиологические аспекты синдрома умеренных когнитивных нарушений. Український вісник психоневрології. 2007; 15, (1): 18.
4. Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Стец В. Р. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее. Новости медицины и фармации. 2004; 15 (155): 10.
5. Волков В. В., Сухина Л. Б., Тер-Анриасов Э. Л. О применении вакуума в компрессионно-периметрической пробе при диагностике глаукомы. Вестник офтальмологии. 1981; 2: 3–8.
6. Голик В. А. Ренессанс ноотропной терапии: от истоков к новым областям клинического использования ноотропов при заболеваниях ЦНС. Нейрон-ревью. 2012; 2: 2–22.
7. Гусев Е. И., Скворцов В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2007. 328 с.
8. Даль Н. Ю. Вакуум-компрессионный автоматизированный тест в ранней диагностике глаукомы и наблюдении за её динамикой. Автореф. дис... канд.мед. наук. СПб.; 2003.
9. Захаров В. В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений. Русский медицинский журнал, 2007; 10: 797–801.
10. Калинина Е. П. Оценка иммунотропного действия антиоксидантного препарата «МЕКСИДОЛ» при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; Прил. 1: 119–23.
11. Корелина В. Е. Изучение коррекции перекисного окисления липидов антиоксидантами при экспериментальной глаукоме: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 1999; 20.
12. Кузнецова С. М., Кузнецов В. В., Воробей В. М. Влияние тиоцетама на функциональное состояние больных, перенесших ишемический инсульт. Международный неврологический журнал. 2005; 1: 45–51.
13. Левин О. С. Применение цитоколина в лечении инсульта. Рус. мед. журн. 2008; 26: 1772–1777.
14. Мартынова Е. Б. Экспериментально–клиническое обоснование применения нового антиоксиданта «Эрисод» в тера-

- пии открытоугольной глаукомы: Автореф. дисс... канд.мед. наук. СПб., 1995; 21.
15. Марченко Л. Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. Минск: ИВЦ Минфина, 2003.
  16. Морозова Н. В. Зрительные вызванные корковые потенциалы в диагностике и оценке стабилизации первичной открытоугольной глаукомы. Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб.; 2005.
  17. Мушкхамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л. Апоптоз. Молекулярная биология. М.: МИА; 2003.
  18. Нестеров А. П. Глаукома. М.: Медицина; 1995.
  19. Скворцова В. И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитоконином в остром периоде церебрального инсульта. Врач. 2007; 12: 25–28.
  20. Шамшинова А. М., Волков В. В., Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина. 1998
  21. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Бодыхов М. К. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. 2006; 18.
  22. Cobo E., Secades J. J., Miras F. et al. Boosting the chances to improve stroke treatment. Stroke. 2010; 41: 143–150.
  23. Vacigaluppi M., Hermann D. M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke. Scientific World Journal. 2008; 13; 8: 698–712
  24. Ginsberg M. D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. Neuropharmacology. 2008. [Epub ahead of print]
  25. Newpher T. M., Ehlers M. D. Glutamate receptor dynamics in dendritic microdomains. Neuron. 2006; 58 (4): 472–97.

**THE ASSESSMENT OF THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS IN PATIENTS WITH EARLY STAGES (I-II) OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA AND STABILIZED INTRAOCULAR PRESSURE, EVIDENCE FROM “TANAKAN” USE**

*Skorobogatov Yu. V., Astakhov Yu. S., Sokolov V. O., Morozova N. V.*

✧ **Summary.** Achievements in primary open-angle glaucoma (POAG) treatment unfortunately do not ensure an adequate neuroprotective effect in monotherapy of the disease that is why a search for effective and affordable neuroprotectors continues. The aim of the study was to assess the neuroprotective effect of herbal medicinal product “Tanakan” in treatment of POAG patients with normalized intraocular pressure. Methods. A complex clinical and morphological randomized cross-over study. Thirty patients (57 eyes) with established stage I–II POAG were examined. Results. During the period from no treatment, up to 3 and 6 months from the treatment start, a reliable increase of the Jantch index (Jantch, 1958) was noted. A positive trend in values of

electrophysiological indices was revealed: macular ERG (MERG) a-wave amplitude, and rhythmic ERG (RERG) a-wave amplitude increased. A positive dynamics was found when performing vacuum tests with dosated intraocular pressure (IOP) increase: p-100 complex amplitude increase without its latency changes, as a result of vacuum-compression test with visual evoked cortical potentials (VCT with VECP); with laser confocal tomography, a decrease of maximal optic disc excavation depth at maximal vacuum load was established. Conclusions. An increase of functional visual analyzer performance capabilities at the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> neurons level without any changes in optic disc morphometric parameters could be qualified as a neuroprotective effect of the treatment. The increase in the Jantch index, as well as the decrease of maximal optic disc excavation depth as a result of artificial IOP increase may be qualified as an increase in optic nerve tolerance. Tanakan could be used complementary, as a neuroprotector, in combined therapy in stage I–II POAG patients at normalized IOP as long-term (up to 6 months) therapy courses.

✧ **Key words:** neuroprotection; stage I-II POAG at normalized IOP; electrophysiological studies; rheophthalmography; HRT III; optic nerve tolerance.

**REFERENCES**

1. Akopov E. L. Otsenka ustoychivosti diska zritel'nogo nerva k dozirovannomu povysheniyu vnutriglaznogo davleniya [Assessment of the sustainability of the optic nerve to the dosage increased intraocular pressure]. PhD thesis. SPb.; 2005. (in Russian)
2. Astakhov Yu. S., Akopov E. L., Potemkin V. V. Otsenka tolerantnosti diska zritel'nogo nerva k dozirovannomu iskusstvennomu povysheniyu vnutriglaznogo davleniya u patsientov s nachal'noy stadiyey pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy i patsientov s ustanovlennym diaгнозом oftal'mogipertenzii [Evaluation of the tolerance of the optic nerve to the dosed artificial increase of intraocular pressure in patients with initial stage of primary open-angle glaucoma and patients with a diagnosis of ophthalmoparesis]. Tez. dokl. VIII S'ezda oftal'mol. Rossii. M.; 2005; 147–48. (in Russian)
3. Bachinskaya N. Yu., Kholin V. A., Poletaeva K. N., Shul'kevich A. A. Neyropsikhologicheskie i neyrofiziologicheskie aspekty sindroma umerennykh kognitivnykh narusheniy [Neuropsychological and neurophysiological aspects of the syndrome of mild cognitive impairment]. Ukraïns'kiy visnik psikhonevrologii. 2007; 15 (1): 18. (in Russian)
4. Belenichev I. F., Mazur I. A., Stets V. R. Nootropnaya terapiya: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Neuroprotective therapy: past, present, future]. Novosti meditsiny i farmatsii. 2004; 15 (155): 10. (in Russian)
5. Volkov V. V., Sukhinina L. B., Ter-Andriasov E. L. O primenenii vakuuma v kompressionno-perimetricheskoy probepri diagnostike glaukomy [On the application of the vacuum in the com-

- pression-parametric test in the diagnosis of glaucoma]. Vestnik oftal'mologii. 1981; 2: 3–8. (in Russian)
6. Golik V.A. Renaissance nootropnoy terapii: ot istokov k novym oblastyam klinicheskogo ispol'zovaniya nootropov pri zabolevaniyakh TsNS [Renaissance neuroprotective therapy: from the beginnings to new areas of clinical use of nootropics for Central nervous system diseases]. Neyron-revyu. 2012; 2: 2–22. (in Russian)
  7. Gusev E. I., Skvortsov V. I. Ishemiya golovnogogo mozga [Cerebral ischemia]. M.: Meditsina, 2007. 328 s. (in Russian)
  8. Dal' N. Yu. Vakuum-kompressionnyy avtomatizirovanny test v ranney diagnostike glaukomy i nablyudenii za ee dinamikoy [Vacuum-compression automated test in early diagnosis of glaucoma and monitoring its dynamics]. PhD thesis. SPb.; 2003. (in Russian)
  9. Zakharov V. V. Lechenie legkikh i umerennykh kognitivnykh narusheniy [Treatment of mild and moderate cognitive impairment]. Russkiy meditsinskiy zhurnal, 2007; 10: 797–801. (in Russian)
  10. Kalinina E. P. Otsenka immunotropnogo deystviya antioksidantnogo preparata «MEKSIDOL» pri lechenii bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Evaluation of immunotropic action of the antioxidant drug “MEXIDOL” in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2006; Pril. 1: 119–23. (in Russian)
  11. Korelina V. E. Izuchenie korrektsii perekisnogo okisleniya lipidov antioksidantami pri eksperimental'noy glaukome [The study of the correction of lipid peroxidation by antioxidants in experimental glaucoma]: PhD thesis. SPb., 1999; 20. (in Russian)
  12. Kuznetsova S. M., Kuznetsov V. V., Vorobey V. M. Vliyanie tiotsetama na funktsional'noe sostoyanie bol'nykh, perenesших ishemiicheskoy insult [Influence all of tiotsetam have on the functional status of patients after ischemic stroke]. Mezhdunarodnyy nevrologicheskoy zhurnal. 2005; 1: 45–51. (in Russian)
  13. Levin O. S. Primeneniye tsitokolina v lechenii insult [The use of cytolines in the treatment of stroke]. Rus. med. zhurn. 2008; 26: 1772–1777. (in Russian)
  14. Martynova E. B. Eksperimental'no–klinicheskoe obosnovanie primeneniya novogo antioksidanta «Erisod» v terapii otkrytougol'noy glaukomy [Experimental and clinical rationale for the use of a new antioxidant “Erisod” in the treatment of open-angle glaucoma]: PhD thesis. SPb., 1995; 21. (in Russian)
  15. Marchenko L. N. Neyroprotektsiya pri zabolevaniyakh setchatki i zritel'nogo nerva [Neuroprotection in diseases of the retina and optic nerve]. Minsk: IVTs Minfina, 2003. (in Russian)
  16. Morozova N. V. Zritel'nye vyzvannye korkovye potentsialy v diagnostike i otsenke stabilizatsii pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy [Visual evoked cortical potentials in the diagnosis and evaluation of stabilization of primary open-angle glaucoma]. PhD thesis. SPb.; 2005. (in Russian)
  17. Mushkamarov N. N., Kuznetsov S. L. Apoptoz [Apoptosis]. Molekulyarnaya biologiya. M.: MIA; 2003. (in Russian)
  18. Nesterov A. P. Glaukoma [Glaucoma]. M.: Meditsina; 1995.
  19. Skvortsova V. I., Boytsova A. Neyroprotektivnaya terapiya tsitokolinom v ostrom periode tserebral'nogo insult [Neuroprotective treatment with citicoline in acute period of cerebral stroke]. Vrach. 2007; 12: 25–28. (in Russian)
  20. Shamshinova A. M., Volkov V. V., Funktsional'nye metody issledovaniya v oftal'mologii. M. Meditsina. 1998. (in Russian)
  21. Skvortsova V. I., Stakhovskaya L. V., Bodykhov M. K. Randomizirovannoe dvoynoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti Meksidola v kompleksnoy terapii ishemiicheskogo insult [A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. Insul't. 2006; 18. (in Russian)
  22. Cobo E., Secades J. J., Miras F. et al. Boosting the chances to improve stroke treatment. Stroke. 2010; 41: 143–150.
  23. Bacigaluppi M., Hermann D. M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke. Scientific World Journal. 2008; 13; 8: 698–712
  24. Ginsberg M. D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. Neuropharmacology. 2008. [Epub ahead of print]
  25. Newpher T. M., Ehlers M. D. Glutamate receptor dynamics in dendritic microdomains. Neuron. 2006; 58 (4): 472–97.

#### Сведения об авторах:

**Скоробогатов Юрий Вячеславович** — врач отделения специальных методов исследования органа зрения Диагностического центра № 7 (глазного) для взрослого и детского населения. 191028, Санкт-Петербург, Моховая ул., д. 38.  
E-mail: skorjv1996@mail.ru

**Астахов Юрий Сергеевич** — д. м. н., профессор кафедры офтальмологии. Кафедра офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov73@mail.ru.

**Соколов Виталий Олегович** — к. м. н., главный врач. Диагностический центр № 7 (глазной) для взрослого и детского населения. 191028, Санкт-Петербург, Моховая ул., д. 38.  
E-mail: tavvos50@rambler.ru.

**Морозова Наталья Владимировна** — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, Диагностический центр № 7 (глазной) для взрослого и детского населения. 191028, Санкт-Петербург, Моховая ул., д. 38.  
E-mail: morozova\_dc@mail.ru.

**Skorobogatov Yuriy Vyacheslavovich** — MD, ophthalmologist. Diagnostic center № 7 (ophthalmological) for adults and children, 191028, St. Petersburg, Mokhovaya str., 38.  
E-mail: skorjv1996@mail.ru

**Astakhov Yuriy Sergeevich** — MD, doctor of medical science, professor. Department of Ophthalmology. I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 197089, Saint Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, building 16. E-mail: astakhov73@mail.ru.

**Sokolov Vitaly Olegovich** — candidate of medical science, ophthalmologist, head of the center. Diagnostic center № 7 (ophthalmological) for adults and children, 191028, St. Petersburg, Mokhovaya str., 38. E-mail: tavvos50@rambler.ru.

**Morozova Natalia Vladimirovna** — candidate of medical science, deputy head of the center, Diagnostic center № 7 (ophthalmological) for adults and children, 191028, St. Petersburg, Mokhovaya str., 38.  
E-mail: morozova\_dc@mail.ru.