

Г. В. Ситник

ЛЕЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДИСТРОФИИ СЕТЧАТКИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – является одной из ведущих причин слабовидения и слепоты у пожилых людей у мире. Заболевание поражает центральную зону сетчатки – макулярную область, в результате чего происходит прогрессирующее снижение остроты зрения и потеря способности читать, что значительно снижает качество жизни пациентов. Современные способы лечения позволяют только стабилизировать состояние, в связи с чем важной представляется ранняя диагностика и профилактика тяжелых осложнений болезни.

В статье изложены патофизиологические механизмы развития и прогрессирования ВМД, подходы к диагностике и лечению. Проведен анализ препаратов для лечения ВМД, зарегистрированных в Республике Беларусь, представлены варианты лечения.

Ключевые слова: *возрастная макулярная дегенерация, лютеин, зеаксантин.*

H. V. Sitnik

TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: THE POSSIBILITIES AND EFFECTIVENESS

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading cause of low vision and blindness in the elderly population in the world. The disease affects the central area of the retina - the macular area, resulting in a progressive reduction of visual acuity and loss of ability to reading, which significantly decreases the of patients's quality of life. Modern methods of treatment allow only to stabilize the disease, so the early diagnostic and prevention of advanced stage are very important.

The pathogenesis of AMD, mechanism of progression, diagnostics and treatment are discussed in the article. The drugs for treatment AMD that were registered in Republic of Belarus are reviewed, the regimen of treatment is presented.

Key words: *age-related macular degeneration, lutein, zeaxanthin.*

Возрастная макулярная дистрофия сетчатки (макулодистрофия, дегенерация «желтого пятна») – это хроническое прогрессирующее заболевание, характерным проявлением которого является поражение центральных отделов глазного дна с вовлечением сосудистой оболочки глаза, мембраны Бруха, пигментного эпителия и фоторецепторов сетчатки.

Высокая медико-социальная значимость данной проблемы обусловлена повсеместным распространением данной патологии и ежегодным увеличением частоты ее выявления. В последние десятилетия возрастная макулярная дистрофия (ВМД) прочно занимает место в тройке лидеров среди причин слепоты и слабовидения у пациентов старшей возрастной группы. Если в возрасте от 52 до 64 лет она составляет 6,1%, то среди лиц старше 85 лет – более 30% [5, 8, 9].

Прогрессирующее снижение остроты зрения вдаль и практическая потеря способности читать и видеть вблизи в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов. С учетом выраженной тенденции к увеличению продолжительности жизни в развитых странах мира, диагностика и лечение данного заболевания приобретают все большую значимость. По прогнозам ученых в 2040 г количество страдающих ВМД составит 288 млн. человек [4, 8, 9, 11].

Среди наиболее важных факторов риска развития ВМД выделяют следующие: наследственная предрасположенность, европеоидная раса, женский пол, пожилой возраст (однако число заболевших трудоспособного возраста постоянно увеличивается), наличие сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, а также сопутствующих заболеваний глаза, несбалансированное питание, высокий уровень холестерина, дефицит витаминов и антиоксидантов, курение, работа с ионизирующими излучениями [3–5, 9–11].

В настоящее время актуальными представляются следующие основные теории патогенеза ВМД: старение ретинального пигментного эпителия и мембраны Бруха, повреждение продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ), генетические дефекты; патологические изменения кровоснабжения глазного яблока. Повреждение ретинального пигмента происходит под воздействием различных факторов, однако наибольшее значение имеет окислительный стресс. При нарушении баланса между окислительными и антиоксидантными системами происходит повреждение фоторецепторов и пигментного эпителия, накопление продуктов метаболизма клеток, липофусциновых гранул и образование так называемых друз [5, 7, 8, 11].

Ретинальные пигменты придают желтый цвет макулярной области сетчатки (так называемое желтое пятно) и имеют особое распределение в сетчатке. Так лютеин, зеаксантин и мезо-зеаксантин выявлены в наибольшей концентрации именно в макулярной области, в особенности в фовеа, где соотношение лютеина и зеаксантина приблизительно 1 : 2,4. Ретинальные пигменты и пигментный эпителий в целом играют ключевую роль в функционировании сетчатки, ее защите от повреждения свободными радикалами и излучением, обеспечении зрения. Лютеин и зеаксантин не могут синтезироваться в организме *de novo* и должны поступать с пищей или медицинскими препаратами [6, 11].

В практической офтальмологии выделяют «сухую» и «влажную» (экссудативную) формы ВМД. При этом первая относится к более благоприятному, стабильному варианту, при котором риск быстрого снижения зрения ниже, чем при «влажной», более агрессивно протекающей форме.

Офтальмоскопическими признаками ранних проявлений ВМД являются исчезновение макулярного рефлекса, обнаружение множественных мелких друз, и участков перераспределения пигмента в заднем полюсе глаза. В последующем развивается атрофия пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя.

Друзы представляют собой внеклеточные отложения эозинофильного материала между внутренним коллагеновым слоем мембраны Бруха и базальной мембраной пигментного эпителия сетчатки. Принято выделять твердые, мягкие и сливные друзы. Твердые друзы визуализируются как мелкие, желтоватые, четкие очажки на глазном дне. Несмотря на относительно благоприятное течение, появление большого количества твердых друз создает предпосылки к утяжелению процесса, появлению мягких друз и более тяжелых проявлений болезни.

Мягкие друзы имеют обычно нечеткие границы, а при сливном их характере могут вызывать отслойку пигментного эпителия сетчатки, атрофию наружных слоев сетчатки и хориокапиллярного слоя.

Сливные друзы часто приводят к формированию обширных атрофических очагов, такие клинические проявления носят название географической атрофии (ГА), представляют собой далеко зашедшую форму «сухой» ВМД и предрасполагают к развитию и прогрессированию субретинальной неоваскуляризации. Зоны ГА выглядят как четко очерченные очаги атрофии пигментного эпителия сетчатки с хорошо просматривающимися сосудами хориоидеи [11].

При таких изменениях на глазном дне острота зрения вдаль в значительной степени зависит от размеров очага, но, как правило, снижается очень существенно. В то же время даже при относительной сохранности зрения для дали, способность видеть на близком расстоянии практически значительно ухудшается, пациенты утрачивают возможность читать. В настоящее время эффективное лечение ГА не разработано.

Для «влажной» формы заболевания характерно прорастание новообразованных сосудов через мембрану Бруха в пространство между пигментным эпителием и сетчаткой, которое в норме отсутствует. Субретинальная неоваскуляризация сопровождается серозной отслойкой нейро- и пигментного эпителия сетчатки, отеком сетчатки и кровоизлияниями [1, 2, 11].

При офтальмоскопии серозная отслойка нейроэпителия видна как проминирующий очаг дисковидной формы с нечеткими контурами. В отличие от нее отслойка пигментного эпителия сетчатки имеет четкие границы. В дальнейшем происходит уплощение очага, прогрессирование атрофии пигментного эпителия.

Новообразованные сосуды являются причиной часто возникающих у таких пациентов субретинальных и ретинальных кровоизлияний, которые в последующем приводят к субретинальному фиброзу и прогрессирующей потере зрения.

Несмотря на проводимые исследования, в настоящее время не разработано этиологического лечения ВМД. Основные подходы к терапии являются патогенетическими, эффективность их ограничена. В зависимости от клинической картины применяют сосудистое и нейропротекторное лечение, лазерное, интравитреальное введение препаратов anti-VEGF, а также фотодинамическую терапию [1, 3, 4, 10, 11].

Таким образом, основное значение приобретает ранняя диагностика данной патологии, установление и возможное устранение факторов риска развития и прогрессирования болезни, а также профилактика.

В виду высокой значимости данной проблемы, в различных странах регулярно проводятся научные исследования, целью которых является установление этиологии и патогенеза ВМД.

В настоящее время результаты рандомизированных многоцентровых, плацебо контролируемых исследований AREDS и AREDS2 легли в основу международных практических рекомендаций по лечению ВМД. В исследовании AREDS2 приняли участие 4203 пациента в возрасте от 50 до 85 лет, имеющих факторы риска развития далеко зашедшей стадии ВМД. Целью работы было определение эффективности применения при ВМД витаминов и микроэлементов, укрепляющих систему антиоксидантной защиты организма.

Было доказано, что только комплексный прием 10 мг лютеина, 2 мг зеаксантина и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, а также витаминов С и Е, цинка и меди в течение 5 лет позволяет значительно снизить вероятность прогрессирования ВМД и развития поздней стадии у пациентов с повышенным риском. Бета-каротин, первоначально включенный в этот комплекс, в дальнейшем был исключен, так как на фоне его приема увеличивался риск развития рака легкого у курильщиков и «бывших» курильщиков. Важное значение имеет тот факт, что для достижения эффекта, данный комплекс необходимо принимать в постоянном режиме [11].

Таким образом, одним из важнейших современных направлений терапии ВМД, согласно рекомендациям рандомизированного многоцентрового исследования AREDS2, является прием препаратов, содержащих строго определенные дозировки лютеина и зеаксантина, а также омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и микроэлементы цинк и медь. Длительный прием только такого сочетания компонентов позволяет предотвратить развитие и прогрессирование болезни у пациентов группы риска.

В настоящее время в аптечной сети Республики Беларусь представлены разнообразными витаминные комплексы, позиционирующиеся как средства для улучшения состояния сетчатки, профилактики/лечения возрастной макулодистрофии. Часть из продуктов является биологически-активными добавками, часть – лекарственными средствами. Соответственно, несмотря на схожесть, в зависимости от производителя, препараты отличаются по дозировке составных компонентов, а также по составу.

Целью приема данных комплексов является обеспечение получения пациентом оптимальных количеств именно лютеина и зеаксантина, то есть в суточных дозах 10 и 2 мг соответственно. В то время как необходимые дозы витаминов С и Е, микроэлементов цинка и меди, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, рекомендованные также согласно исследованиям AREDS2, являются относительно недорогими компонентами и могут быть получены как в составе комплексного препарата, так и дополнительно в качестве самостоятельного лекарственного средства.

В таблице 1 представлены данные обзора имеющихся в аптечной сети Республики Беларусь препаратов для лечения патологии сетчатки по данным интернет-ресурса tabletkaby.com (дата доступа 3.05.2018). Критерием отбора и оценки препаратов явилось обязательное наличие основных компонентов, рекомендованных AREDS 2 (лютеина и зеаксантина), наличие других важных компонентов в выбранных препаратах расценивалось как дополнительное потенциальное преимущество.

Таблица 1. Анализ препаратов для профилактики и лечения патологии сетчатки, имеющих в аптечной сети г. Минска по данным интернет-ресурса tabletkaby.com

№ п/п	Название препарата, количество в упаковке	Содержание в 1 таблетке основных рекомендованных компонентов по AREDS 2	Необходимое количество таблеток для приема в день по рекомендациям AREDS 2	Цена 1 упаковки (min-max), бел. рубли	Цена курса лечения на 1 месяц, бел. рубли	Примечания
1.	Витус Здоровые глаза, 20 шипучих таблеток	Лютеин 5 мг Зеаксантин 1 мг Бета-каротин L-аскорбиновая кислота Цинка сульфат	2	9,1–12,83	27,3–38,49	Бета-каротин противопоказан для курильщиков и «бывших курильщиков». Отсутствует медь, витамин Е, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
2.	Лютакс АМД плюс, 30 капс	Лютеин 3 мг Зеаксантин 0,19 мг Аскорбиновая кислота Витамин Е Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты Цинк Медь	не менее 3	37,10–44,4	111,3–133,2	Доза зеаксантина значительно ниже рекомендуемой
3.	Лютамакс Дуо, 30 капс	Лютеин 10 мг Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты		25,0–30,54		Из-за отсутствия зеаксантина препарат не соответствует критериям отбора
4.	Лютеин 100%, 30 капс	Лютеин 5 мг		6,32–15,79		Из-за отсутствия зеаксантина препарат не соответствует критериям отбора
5.	Лютеин-интенсив, 20 табл	Лютеин 5 мг Зеаксантин 0,5 мг Аскорбиновая кислота Цинк	2	10,4–17,55	31,2–52,65	Доза зеаксантина значительно ниже рекомендуемой. Отсутствует медь, витамин Е, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
6.	Лютеин Комплекс, 30 табл	Лютеин 2 мг Аскорбиновая кислота Витамин Е Бета-каротин Цинк Медь		8,5–11,88		Из-за отсутствия зеаксантина препарат не соответствует критериям отбора

Окончание табл. 1

№ п/п	Название препарата, количество в упаковке	Содержание в 1 таблетке основных рекомендованных компонентов по AREDS 2	Необходимое количество таблеток для приема в день по рекомендациям AREDS 2 [*]	Цена 1 упаковки (min-max), бел.рубли	Цена курса лечения на 1 месяц, бел. рубли	Примечания
7.	Нутроф Тотал Плюс, 30 капс	Лютеин 10 мг Зеаксантин 2 мг Аскорбиновая кислота Витамин Е Цинк Медь Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты	1	28-38,16	28-38,16	Препарат соответствует требованиям
8.	Окувайт Форте, 30 табл	Лютеин 6 мг Зеаксантин 0,5 мг Аскорбиновая кислота Цинк Медь	2	22,5-34,84	45-69,68	Доза зеаксантина значительно ниже рекомендуемой. Отсутствуют омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и витамин Е
9.	Оптик Гард, 30 табл	Лютеин 10 мг Бета-каротин Аскорбиновая кислота Витамин Е Цинк Медь		27,34-38,83		Из-за отсутствия зеаксантина препарат не соответствует критериям отбора
10.	Оптикс, 30 табл	Лютеин 2,5 мг Зеаксантин 0,5 мг Бета-каротин Аскорбиновая кислота Витамин Е Цинк Медь	4	14,92-34,11	59,68-136,44	Доза лютеина и зеаксантина не соответствует рекомендациям. Для достижения дозы лютеина и зеаксантина требуется прием 4 таблеток в сутки, но в таком случае происходит значительное превышение суточной нормы приема других витаминных компонентов (вит С), что является нежелательным. Бета-каротин противопоказан для курильщиков и «бывших курильщиков». Отсутствуют омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
11.	Оптикс Форте, 30 капс	Лютеин 5 мг Зеаксантин 1,5 мг Витамин Е Бета-каротин Этиловые эфиры омега-3-полиненасыщенных жирных кислот	2	15,54-23,68	31,08-47,36	Отсутствуют витамин С, цинк, медь. Бета-каротин противопоказан для курильщиков и «бывших курильщиков».
12.	Супероптик, 30 капс	Лютеин 10 мг Зеаксантин 0,5 мг Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты Аскорбиновая кислота Витамин Е Цинк Медь	1	14,49-22,96	14,49-22,96	При приеме 1 капсулы препарата необходимая доза лютеина будет получена, доза зеаксантина значительно ниже требуемой
14.	Черника с лютеином, 20 капсул	Лютеин 6 мг Зеаксантин 0,3мг	2	4,60-12,69	13,8-38,07	При приеме 2 таблеток в день необходимая доза лютеина соответствует требованиям, доза зеаксантина не будет достигнута.

* Расчет необходимого количества таблеток/капсул для приема в сутки производили, ориентируясь на требуемые дозы лютеина и зеаксантина.

При выборе препарата для постоянного приема, безусловно, необходимо ориентироваться в первую очередь на содержание ключевых компонентов комплекса, которыми являются лютеин и зеаксантин, поскольку остальные компоненты могут быть получены при приеме дополнительного препарата, включающего необходимые витамины, микроэлементы и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Как следует из таблицы 1, рекомендованные суточные дозы этих веществ или близкие к таковым, могут быть достигнуты при приеме 1 капсулы Нутроф Тотал Плюс, или 2 шипучих таблеток Витус Здоровые глаза, или 2 капсул Оптикс Форте. Остальные препараты не соответствуют установленным критериям оценки и далее рассматриваться не будут.

Однако, препараты Витус Здоровые глаза и Оптикс Форте противопоказаны курильщикам и «бывшим курильщикам» из-за риска развития рака легкого, который увеличивается при приеме бета-каротина, входящего в состав данных препаратов [11].

Кроме того, при использовании для лечения комплекса Витус Здоровые глаза необходим дополнительный прием одного или нескольких препаратов, содержащих медь, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. При приеме Оптикс Форте требуется прием препарата, содержащего витамин С, цинк, медь.

Если принимать во внимание второй важный для пациента критерий – стоимость лечения на месяц, то при приеме 2 таблеток в сутки Витус Здоровые глаза она составит 27,3–38,49 белорусских рублей плюс стоимость препаратов, содержащих медь, витамин Е, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

При приеме 2 капсул в сутки Оптикс Форте в сутки стоимость лечения на месяц составит 31,08–47,36 белорусских рублей плюс стоимость препарата, содержащего витамин С, цинк, медь.

Стоимость лечения в течение 1 месяца при приеме 1 капсулы в сутки Нутроф Тотал Плюс варьирует от 28,0 до 38,16 белорусских рублей. Дополнительным преимуществом Нутроф Тотал Плюс является содержание ресвератрола, который обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

В настоящее время доказанным фактом считается, что чем большее количество препаратов назначается пациенту для приема в течение дня, тем выше вероятность того, что часть из них не будет приниматься в рекомендованном режиме [12]. Лечение патологии сетчатки и ВМД в частности предполагает постоянный в течение жизни прием препаратов, содержащих лютеин, зеаксантин, витамины и микроэлементы. Таким образом, если учитывать немаловажное удобство пациента трудоспособного возраста, то, несомненно, оптимальным выбором будет прием 1 таблетки (1 капсулы) 1 раз в день вместо 2 или 3 таблеток (капсул).

Подводя итог вышеизложенным фактам, наиболее сбалансированным и универсальным препаратом, соответствующим требованиям отбора и разрешенным к приему курильщикам или «бывшим курильщикам», а также удобным и экономически выгодным для пациента является Нутроф Тотал Плюс.

Литература

1. Еричев В. П., Петров С. Ю., Волжанин А. В. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований эффективности нейропротекторной терапии сухой формы ВМД с использованием комплекса водорастворимых полипептидных фракций / В. П. Еричев, С. Ю. Петров, А. В. Волжанин // Офтальмология. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 69–79.
2. Морхат М. В. Аутофлюоресценция сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации / М. В. Морхат, В. И. Морхат, Н. К. Королькова // Международный научно-практический журнал «Офтальмология. Восточная Европа». – Спецвыпуск, 13–14 декабря 2013. – С. 217–225.
3. Степень взаимного влияния и характеристики морфофункциональных взаимоотношений между первичной открытоугольной глаукомой и макулодистрофией / Р. В. Авдеев [и др.] Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. VII. – № 1. – С. 19–26.
4. Щадричев Ф. Е. Возрастная макулярная дегенерация / Ф. Е. Щадричев // Современная оптометрия. – № 6. – С. 27–34.
5. *Epidemiologie der altersbedingten Makuladegeneration* / C. Brandl [et al] // *Ophthalmologie*. – 2016. – Vol. 113. – P. 735–745.
6. *Fish Consumption and Age-Related Macular Degeneration Incidence: A Meta-Analysis and Systematic Review of Prospective Cohort Studies* / W. Zhu [et al] // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8. – N 11, 743. doi: 10.3390/nu8110743.
7. *Gehlbach P., Tianjing L., Hatf E. Statins for age-related macular degeneration* / P. Gehlbach, L. Tianjing, E. Hatf *Cochrane Database Syst. Rev.* – N 8:CD006927. – doi:10.1002/14651858.CD006927.pub5.
8. *Geo-Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration: New Clues Into the Pathogenesis* / M. Reibaldi [et al] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 161. – P. 78-93. e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.031. Epub 2015 Oct 24.
9. *Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis* / A. Rudnicka [et al] // *Am.J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 160. – P. 85-93.
10. *Lipids, Lipid Genes and Incident Age-Related Macular Degeneration: The Three Continent Age-Related Macular Degeneration Consortium.* /R. Klein [et al] // *Am.J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 158. – N 3. – P. 513-524. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.027.
11. *Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression AREDS2 Report No 3* / *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132. – N 2. – P. 142–149.
12. *Weaver T. R., Beaumont P. E. The effect of intensive education on concordance with the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) recommendations in a tertiary referral practice* / T. R. Weaver, P. E. Beaumont // *Ophthalmologica*. – 2015. – Vol. 233. – N 2. – P. 61–5.

Поступила 06.06.2018 г.