

УДК 617.7-007.681-07-08

## Оценка эффективности нейропротекторного действия цитиколина у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией

Качан Т. В., Марченко Л. Н., Далидович А. А., Джумова М. Ф.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Для сравнения эффективности внутривенного и субтенонового способа введения цитиколина у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией (далее — ГОН) наблюдали 39 глаз, получавших цитиколин внутривенно, 38 глаз с субтеноновой доставкой препарата и 41 глаз, в схему лечения которых цитиколин не был включен. Оценивали периметрические индексы *MD* и *PSD*, остроту зрения и субъективную оценку качества зрения. Количество глаз с улучшением исследуемых показателей в группах, получавших цитиколин, оказалось значимо больше по сравнению с группой пациентов, не получавших препарат. Число глаз с улучшением остроты зрения на >2 линии таблицы Сивцева, индекса *MD* на >5*dB*, индекса *PSD* на >2*dB*, субъективной оценкой качества зрения, как «значительное улучшение» оказалось значимо больше у пациентов, которым цитиколин вводился в субтеноновое пространство по сравнению с внутривенным способом. Таким образом, выявлено нейропротекторное действие цитиколина при ГОН, которое более выражено при его введении в субтеноновое пространство по сравнению с внутривенным способом доставки.

**Ключевые слова:** цитиколин, глаукомная оптиконеуропатия, нейропротекторная терапия, субтеноновое введение препарата.

**Введение.** Цитиколин является объектом повышенного интереса как ноотропный препарат, относящийся к группе непрямых нейропротекторов. В офтальмологии используются его ретинопротекторные и нейрометаболические свойства при различных заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. На кафедре глазных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» он внедрен в клиническую практику и широко используется в лечении оптиконеуропатий различного генеза. Результаты его применения были неоднократно доложены на офтальмологических конференциях и опубликованы в периодических изданиях [1, 2]. Цитиколин обладает широким спектром действия, влияя на многие патологические звенья развития апоптоза ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Он стимулирует биосинтез фосфатидилхолина — одного из структурных элементов клеточных мембран и ингибирует активность фосфолипазы A<sub>2</sub>, что тормозит процесс разрушения мембран ишемизированных нейронов [3]. Данный препарат нормализует энергетику митохондрий, восстанавливает функционирование Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, повышает уровень АТФ в ткани головного мозга, улучшает энергетические процессы в нейронах [4]. Цитиколин снижает окислительный стресс после ишемии/реперфузии, стимулирует синтез глутатиона — неферментного фактора внутриклеточной антиоксидантной защиты и повышает активность фермента глутатионредуктазы [3]. Он предотвращает гибель нейронов путем подавления экспрессии белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии [5, 6]. Анализ нейропротекторного воздействия цитиколина на различные виды оптиконеуропатий при внутривенном введении выявил его больший эффект при глаукоматозной оптиконеуропатии (ГОН) по сравнению с ишемической, но меньший, чем при невритической оптиконеуропатии [2]. При ГОН, когда патологические изменения касаются преимущественно заднего отдела глазного яблока, возникает проблема создания пролонгированной и достаточной концентрации лекарственных препаратов в очаге поражения. Традиционные методы введения лекарственных веществ, применяемые в офтальмологии (субконъюнктивальный, парабульбарный, внутривенный), не позволяют надолго создать оптимальную концентрацию препарата в пораженных тканях. В результате ряда проведенных исследований было установлено, что препараты целесообразнее вводить в пространство между склерой и теноновой капсулой (субтеноновое пространство) [7]. *In vitro* при введении в субтеноновое пространство цитиколин практически не метаболизируется. Лекарственное средство сохраняется в субтеноновом пространстве в виде интактной липосомальной молекулы и является более активным, чем при парентеральном введении, когда молекула цитиколина более восприимчива к трансформации в печени с об-

разованием холина и цитидина. Кроме того, при введении таким способом лекарственные вещества достаточно длительное время удерживаются в максимальной близости к сетчатке теноновой капсулой, и их терапевтическая концентрация сохраняется более длительное время.

**Цель работы** — сравнение эффективности применения цитиколина в лечении пациентов с глаукомной оптиконеуропатией при его внутривенном и субтеноновом способе введения.

**Материал и методы.** В основной группе 1 наблюдали 22 пациента (39 глаз) с ГОН (9 мужчин, 13 женщин) в возрасте 65,5 (59,0–75,0) лет (Me (25–75%)). Развитая стадия заболевания определена в 21 глазу, далеко зашедшая — в 18 глазах. Факторами включения были: компенсированное внутриглазное давление, прозрачные среды; отсутствие сопутствующей оптикоретинальной патологии. Пациентам основной группы 1 вводился цитиколин внутривенно по 1000 мг 1 раз в день в течение 10 дней. В основную группу 2 включен 21 человек (38 глаз) с ГОН (10 мужчин, 11 женщин, в возрасте 63,9 (57,0–74,0) лет. Основная группа 2 была сопоставима с основной группой 1 по возрасту и полу и имела те же факторы включения. Пациентам данной группы вводился цитиколин в субтеноновое пространство (2 мл: 1 мл в верхний свод, 1 мл в нижний свод от 6 до 10 инъекций). В группу сравнения вошло 25 лиц (41 глаз) с глаукомной оптиконеуропатией и аналогичными критериями включения, соответствующие основным группам по возрасту и полу, в схему лечения которых цитиколин включен не был.

Для оценки офтальмологического статуса были использованы стандартные методики, включающие определение остроты зрения (ОЗ) по таблице Сивцева — Головина, световую биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, гониоскопию. Всем пациентам проводилась автоматизированная компьютерная периметрия на анализаторе полей зрения *Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl Zeiss Meditec)*. Были оценены периметрические индексы: *MD (mean deviation)*, характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки и *PSD (pattern standard deviation)*, характеризующий стандартное отклонение светочувствительности сетчатки. Показатель субъективной оценки качества зрения (СОКЗ) определялся по результату опроса; 1) зрение значительно улучшилось (2 балла), 2) качество зрения заметно улучшилось (1 балл), 3) качество зрения практически не изменилось (0 баллов). При сравнении исследуемых функциональных показателей основных групп и группы сравнения использовали критерии  $\chi^2$  и Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 приведены результаты сравнения исследуемых показателей основных групп и группы сравнения (% , абс.).

Динамика исследуемых показателей в основной группе 1 и группе сравнения у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией представлена в таблице 1 а, б.

Таблица 1 — Распределение глаз исследуемых групп в зависимости от значения исследуемого показателя у пациентов основных групп и группы сравнения (% , абс.)

а) основной группы 1 и группы сравнения (% , абс.)

Улучшение показателя	Основная группа 1, %, (абс), n = 39	Группа сравнения %, (абс), n = 41	Статистическая значимость различий
ОЗ	43,6(17)	19,5(8)	$\chi^2 = 5,4, p < 0,05$
Из них на >5 линий таблицы	10,3 (4)	0,0 (0)	$F = 0,1, p < 0,05$
1 линия таблицы	33,3 (13)	19,5(8)	—
<i>MD (dB)</i>	48,7 (19)	22,0 (9)	$\chi^2 = 6,3, p < 0,05$
Из них на >5 до 5	28,2 (11) 20,5 (8)	0,0 (0) 22,0 (9)	$F = 0,2, p < 0,05$ —
<i>PSD (dB)</i>	56,4 (22)	24,4 (10)	$\chi^2 = 8,6, p < 0,05$
Из них на >2 до 2	18,0 (7)	0,0 (0)	$F = 0,1, p < 0,01$ —
СОКЗ	74,4 (29)	36,6 (15)	$\chi^2 = 11,5, p < 0,05$
Из них 2 балла	23,1 (9)	2,4 (1)	$F = 0,1, p < 0,01$
1 балл	51,3 (20)	34,2 (14)	—

в) основной группы 2 и группы сравнения (% , абс.)

Улучшение показателя	Основная группа 2, %, (абс), $n = 38$	Группа сравнения %, (абс), $n = 41$	Статистическая значимость различий
ОЗ	50,0 (19)	19,5 (8)	$\chi^2 = 8,2, p < 0,05$
Из них			
>2 линий таблицы	29,0 (11)	0,0 (0)	$F = 0,1, p < 0,05$
1 линия таблицы	21,1(8)	19,5 (8)	—
<i>MD</i> (dB)	60,5 (23)	22,0 (9)	$\chi^2 = 12,2, p < 0,05$
Из них			
на >5	50,0 (19)	0,0 (0)	$F = 0,3, p < 0,05$
до 5	10,5 (4)	22,0 (9)	—
<i>PSD</i>	65,8 (25)	24,4 (10)	$\chi^2 = 13,7, p < 0,05$
Из них			
на >2 (dB)	50,00 (15)	0,0 (0)	$F = 0,3, p < 0,05$
до 2	15,8 (10)	24,4 (10)	—
СОКЗ	81,6 (31)	36,6(15)	$\chi^2 = 16,4, p < 0,05$
Из них			
2 балла	44,7 (17)	2,4 (1)	$F = 0,3, p < 0,05$
1 балл	36,8 (14)	34,2 (14)	—

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что количество глаз пациентов с ГОН, в которых выявлена разная степень улучшения исследуемых показателей, было значимо больше в группах, получавших цитиколин, по сравнению с группой пациентов без его включения в схему лечения.

Мы сравнили эффективность нейропротекторной терапии в основных группах, в схему лечения которых был добавлен цитиколин с различными способами доставки. Результаты сравнения исследуемых показателей приведены в таблицах 2–5.

Таблица 2 — Распределение глаз исследуемых групп в зависимости от значения остроты зрения у пациентов (% , абс.)

ОЗ	Основная группа 1 %, (абс), $n = 39$	Основная группа 2 %, (абс), $n = 38$	Статистическая значимость различий
С улучшением	43,6(17)	50,0 (19)	$\chi^2 = 0,3, p > 0,05$
≥ 2 линий таблицы	10,3 (4)	29,0 (11)	$F = 0,1, p < 0,05$
1 линия таблицы	33,3 (13)	21,1 (8)	—
Без изменений	56,4(22)	50,0 (19)	$\chi^2 = 0,3, p > 0,05$

Таблица 3 — Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от значения периметрического индекса *MD* (dB) (% , абс.)

<i>MD</i> (dB)	Основная группа 1 %, (абс), $n = 39$	Основная группа 2 %, (абс), $n = 38$	Статистическая значимость различий
Улучшение показателя, из них:	48,7(19)	60,5(23)	$\chi^2 = 1,1, p > 0,05$
на >5	28,2 (11)	50,0 (19)	$\chi^2 = 3,8, p < 0,05$
до 5	20,5 (8)	10,5(4)	—
Без изменений	51,3(20)	39,4 (15)	—

Таким образом, при сравнении внутривенного и субтенонового способа доставки препарата, несмотря на отсутствие значимой разницы по количеству глаз, улучшивших исследуемые показатели, выявлены значимые отличия по степени их выраженности между основной группой и группой сравнения. Число глаз с улучшением остроты зрения на >2 линии таблицы Сивцева, показателя *MD* на >5dB, показателя *PSD* на >2dB, субъективной оценкой качества зрения, как «значительное улучшение», оказалось значимо больше у пациентов, которым цитиколин вводился в субтеноновое пространство по сравнению с внутривенным способом.

Таблица 4 — Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от значения периметрического индекса PSD (dB) (% , абс.)

PSD (dB)	Основная группа 1 %, (абс), n = 39	Основная группа 2 %, (абс), n = 38	Статистическая значимость различий
Уменьшение показателя, из них:	56,4(22)	65,8 (25)	$\chi^2 = 0,7, p > 0,05$
на >2	18,0 (7)	50,00 (15)	$\chi^2 = 4,3, p < 0,05$
до 2	38,5 (15)	15,8 (10)	—
Без изменений	43,6 (17)	34,2 (13)	—

Таблица 5 — Распределение глаз исследуемых групп в зависимости от субъективной оценки качества зрения у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией (% , абс.)

СОКЗ (баллы)	Основная группа 1 %, (абс), n = 39	Основная группа 2 %, (абс), n = 38	Статистическая значимость различий
Улучшение качества зрения	74,4 (29)	81,6 (31)	$\chi^2 = 0,6, p > 0,05$
2 балла	23,1 (9)	44,7(17)	$\chi^2 = 4,0, p < 0,05$
1 балл	51,3 (20)	36,8(14)	—
0 баллов	25,6 (10)	0,0 (0)	—

**Заключение.** Прделанная работа позволяет сделать следующие выводы:

1. Цитиколин обладает выраженным нейропротекторным действием при глаукомной оптиконеуропатии, повышает визометрические и периметрические функциональные показатели и субъективную оценку качества зрения пациентов.
2. Более выраженный нейропротекторный эффект препарат оказывает при его введении в субтеноновое пространство по сравнению с внутривенным способом применения.
3. В ряде случаев назначение цитиколина приводит к субъективному улучшению качества зрения у пациентов с оптиконеуропатиями при отсутствии положительной динамики визометрических и периметрических показателей.

### Литература

1. Джумова, М. Ф., Фролов, М. А., Джумова, А. А., Марченко, Л. Н. Влияние комбинированной нейропротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии на структурные характеристики зрительного анализатора у больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. — 2012. — № 1. — С. 53–57.
2. Марченко, Л. Н., Качан, Т. В., Далидович, А. А. Усовершенствованная нейропротекторная терапия при оптиконеуропатиях // Офтальмология. Восточная Европа.— 2016. — Т. 6, № 3. — С. 392–401.
3. Adibhatla, R., Hatcher, J., Dempsey, R. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 80, no 1. — P. 12–23.
4. Farooqui, A., Horrocks, L., Farooqui, T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders // Chem. Phys. Lipids. — 2000. — Vol. 106, no 1. — P. 1–29.
5. Mir, C., Clotet, J., Aledo, R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // J. Mol. Neurosci. — 2003. — Vol. 20, no 1. — P. 53–60.
6. Secades, J., Alvarez-Sabido, J., Rubio, F. Trial Investigators. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — Vol. 21, no 5–6. — P. 380–385.
7. Нестеров, А. П., Егоров, Е. А., Егоров, А. Е. Новый путь введения лекарственных веществ при заболеваниях заднего отрезка глаза и использование его для лечения глаукомной оптической нейропатии // Клиническая офтальмология. — 2000. — № 2.— С. 39–41.

## Improving the effectiveness of the neuroprotective effect of citicoline in patients with glaucomatous optic neuropathy

*Kachan T. V., Marchanka L. N., Dalidovich A. A., Dzhumova M. F.*

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

In order to compare the efficacy of the intravenous and subtenon methods of injection administering citicoline in patients with glaucoma optic neuropathy (GON), 39 eyes were observed who received citicoline intravenously, 38 eyes with subtenon delivery of the drug, and 41 eyes in which citicoline was not included in the treatment regimen. Perimetric indices MD and PSD, visual acuity and subjective assessment of visual quality were evaluated. The number of eyes with an improvement in the studied parameters in the groups receiving citicoline turned out to be significantly more compared to the group of patients who did not receive the drug. The number of eyes with an improvement in visual acuity on 2 lines of the Sivtsev table and  $>$ , an MD index of 5 and  $>$ , a PSD index of 2 and  $>$ , a subjective assessment of the quality of vision as a “significant improvement” turned out to be significantly more in patients for whom citicoline was introduced into the subtenon space compared intravenously. Thus, the neuroprotective effect of citicoline in GON was revealed, which is more expressed when it is introduced into the subtenon space compared to the intravenous method.

**Keywords:** citicoline, glaucomatous optical neuropathy, neuroprotective therapy, subtenon drug administration.

*Поступила 30.10.2019*