

УДК 617.7-007.681-085

Мета-анализ рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности нейропротекторной терапии глаукомы с использованием комплекса водорастворимых полипептидных фракций

Еричев В.П., д.м.н., проф., зам. директора по инновационной деятельности;

Петров С.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник;

Волжанин А.В., ординатор.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Провести мета-анализ отечественных рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности нейропротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии комплексом водорастворимых полипептидных фракций сетчатки.

МЕТОДЫ. Поиск опубликованных результатов клинических исследований проводил один исследователь на сетевом ресурсе ООО «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). В мета-анализ были включены русскоязычные клинические исследования эффективности Ретиналамина, применяемого по способу введения и дозировке согласно инструкции по медицинскому применению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным офтальмотонусом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При первичном поиске выявлено 302 публикации, в которых упоминался Ретиналамин. Из них 9 являлись рандомизированными клиническими исследованиями, соответствующими заявленным требованиям, и были включены в мета-анализ.

В результате мета-анализа было выявлено достоверное увеличение остроты зрения, преимущественно в ранних стадиях; тенденция к снижению офтальмотонуса вне зависимости от стадии нейропатии; положи-

тельная динамика периметрии по количеству скотом и суммарной границы поля зрения; увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки в различные сроки после терапии. Отмечена разнородность методов и доз введения препарата, отличающихся от официально рекомендованных, отсутствие единых методов диагностики и сроков обследования пациентов, а также низкий уровень статистической обработки, что затрудняет определение достоверного комплекса показаний к применению препарата и диктует необходимость в проведении рандомизированного мультицентрового клинического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проанализированные данные свидетельствуют о положительной динамике при применении Ретиналамина у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Выявлено достоверное увеличение остроты зрения, улучшение показателей периметрических исследований, тенденция к снижению офтальмотонуса и увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мета-анализ, нейропротекция, первичная открытоугольная глаукома, глаукомная оптическая нейропатия.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

ENGLISH

Efficiency and safety of neuroprotective glaucoma therapy with water-soluble polypeptide fractions complex: a randomized clinical trials meta-analysis

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Deputy director for Innovation;

PETROV S.YU., Ph.D., Leading Research Associate;

VOLZHANIN A.V., resident.

The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To conduct a meta-analysis of randomized clinical trials of efficiency and safety of glaucomatous optic neuropathy neuroprotective therapy with water-soluble polypeptide retinal fractions complex conducted in Russia.

METHODS: Clinical trials published results were searched by a single investigator using the "Scientific electronic library" (elibrary.ru). Meta-analysis included all clinical trials of Retinalamin efficacy, where its route of administration and dosage corresponded with the guidelines for medical use of Retinalamin in patients with primary open-angle glaucoma and normal intraocular pressure (IOP).

RESULTS: Primary search found 302 publications mentioning Retinalamin. 9 of these publications presented the results of randomized clinical trials that met the criteria and were included into our analysis.

Meta-analysis revealed a statistically significant vision acuity increase, mostly in early disease stages, a tendency towards IOP decrease regardless of optical neuropathy

stage, perimetrical positive dynamics in scotomas size and total field of view, retinal nerve fiber layer thickness increase measured on different timepoints after the therapy. We noted a dissimilarity between application modes and dosages, some of which differed from official recommendations, a lack of a standard diagnostic algorithm and a follow-up timeframe, as well as an inadequate statistical analysis scope, all of which complicates defining Retinalamin indications field and substantiates conducting a multicenter randomized clinical trial.

RESULTS: The analyzed data gives evidence of positive dynamics in primary open-angle glaucoma patients after a course of treatment with Retinalamin: a statistically significant visual acuity increase, perimetry parameters improvement, a tendency towards IOP reduction and retinal nerve fiber layer thickness increase.

KEYWORDS: meta-analysis, neuroprotection, primary open-angle glaucoma, glaucomatous optic neuropathy.

Глаукома занимает второе место в мире по слепоте [1, 2]. Актуальность этой проблемы возрастает ввиду старения населения. Всемирной Организацией Здоровья (ВОЗ) установлено, что 105 миллионов человек во всем мире страдают глаукомой и 5 миллионов человек полностью лишены зрения вследствие этого заболевания [1, 3].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной формой у белого и африканского населения, в то время как закрытоугольная глаукома более распространена в азиатских странах [4, 5]. Согласно мета-анализу 2004 г., основанному на исследованиях населения, только на Североамериканском континенте ПОУГ поражает более двух миллионов человек, и ожидается, что это число увеличится до более чем трех миллионов к 2020 г. из-за старения населения [6]. Считается, что ПОУГ имеет наследственный характер, хотя ряд внешних факторов также могут

вносить свой вклад в развитие болезни [7]. Офтальмогипертензия, или повышение внутриглазного давления (ВГД), признана одним из главных факторов риска развития глаукомы, но само по себе оно недостаточно для развития нейропатии. Остальные факторы риска включают пожилой возраст, семейный анамнез, центральную толщину роговицы менее 555 мкм, миопию высокой степени и мигренозные головные боли [8-10].

На ранних стадиях ПОУГ обычно протекает бессимптомно. В некоторых случаях болезнь может протекать незаметно вплоть до развития необратимых изменений в зрительном нерве, приводящих к выпадениям периферического поля зрения. Без лечения происходит дальнейшее прогрессирование оптиконеуропатии, приводящее к необратимой слепоте. Большая часть антиглаукомной терапии по-прежнему направлена на снижение ВГД и замедление прогрессирования заболевания, хотя

известно, что у многих пациентов снижение ВГД само по себе не предотвращает развития оптико-нейропатии и выпадения полей зрения. Более того, подтверждено, что гибель ганглиозных клеток сетчатки продолжается, несмотря на снижение ВГД [11, 12]. Таким образом, терапия, направленная только на снижение ВГД, может оказаться недостаточной у некоторых пациентов с глаукомой.

Лечение глаукомы, направленное на предотвращение гибели нейрональных клеток, называется нейропротекцией [13]. Нейропротекторные свойства были обнаружены у различных соединений, как натуральных, так и синтетических: антиоксиданты, антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы высвобождения глутамата, блокаторы кальциевых каналов, полиаминовые антагонисты и ингибиторы синтеза оксида азота, каннабиноиды, аспирин, мелатонин, витамин В₁₂ и др. [14-16].

В настоящий момент принято выделять две группы нейропротекторных препаратов: прямого и непрямого действия. Согласно данной классификации прямые нейропротекторы непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва. Эти препараты блокируют основные факторы повреждения клеток, которые обусловлены развитием ишемии в этой зоне, в результате чего наблюдается увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, ионов Ca⁺⁺, ацидоз. Прямыми нейропротекторными свойствами обладают природные витамины и флавоноиды — аскорбиновая кислота, а-токоферол, витамин А, γ-аминомасляная кислота (ГАМК); ферменты антиоксидантной системы организма — супероксиддисмутаза (СОД); неферментные антиоксиданты — эмоксипин, мексидол и гистохром; блокаторы кальциевых каналов — бетаксолол, латанопрост, нифедипин; нейропептиды — Ретиналамин, Кортексин; антигипоксанты — цитохром С, альфа-агонисты — бримонидин.

В конце XVIII века физиологом Броун-Секаром впервые была предпринята попытка использовать эндогенные физиологически активные вещества для лечения различных заболеваний. Он использовал экстракты из семенных желез различных животных в качестве омолаживающего средства. В дальнейшем для лечения различных заболеваний начали применять вещества полипептидной природы, полученные из различных органов и тканей (головного и костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, легких, печени, вилочковой железы, сетчатки и др.). Эти вещества получили название пептидных биорегуляторов или цитомединов и являются щелочными полипептидами, имеющими молекулярную массу от 1 тыс. до 10 тыс. Да. Их получают из различных тканей с помощью метода кислотной экстракции с последующей очисткой

от балластных веществ. Данный метод получения исключает возможность переноса вирусов и про-тоонкогенов, что обеспечивает безопасность применения данных веществ в клинической практике. Независимо от того, из каких органов и тканей они были получены, цитомедины влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, состояние системы гомеостаза, перекисное окисление липидов и другие защитные и физиологические реакции организма. Это действие выражено в разной степени и зависит от применяемой дозы. Цитомедины, получаемые из тканей головного мозга и сетчатки, обладают функцией нейропептидов и участвуют в регуляции деятельности нервной ткани. Изучение возможности применения нейропептидов в офтальмологии началось в 1987 г. В настоящее время используются такие нейропептиды, как Ретиналамин и Кортексин производства ООО «Герофарм», Россия.

Кортексин — комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Согласно инструкции по медицинскому применению он относится к фармакологической группе «ноотропное средство», обладает антиоксидантным, ноотропным, нейропротекторным, тканеспецифическим действием и рекомендуется для применения в неврологии.

Препарат Ретиналамин представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, с молекулярной массой не более 10 000 Да. Согласно инструкции по медицинскому применению от 17.02.16, препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки глаза. Механизм действия Ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов. Препарат показан при ряде патологий сетчатки, а также при компенсированной ПОУГ, с парабутьбарным или внутримышечным введением по 5 мг 1 раз в сутки, курс лечения составляет 10 дней. Препарат растворяют в 1-2 мл воды для инъекций, 0,9% раствора натрия хлорида или 0,5% раствора прокаина (новокаина).

Материалы и методы

Для оценки эффективности проведенных в России клинических исследований применения Ретиналамина был выбран метод мета-анализа.

Мета-анализ можно определить как «количественный систематический обзор литературы». От описательного обзора его отличает количественный анализ результатов исследований. Преимущества мета-анализа наиболее очевидны в тех случаях, когда результаты индивидуальных исследований противоречат друг другу или же размер каждого исследования слишком мал, а организация широко-масштабного исследования слишком затратна.

Основные преимущества проведения мета-анализа:

- получение более стабильной оценки эффекта терапии;
- возможность оценить различия между исследованиями и обобщить их результаты;
- возможность проанализировать эффект терапии в отдельных подгруппах;
- сравнение результатов данного исследования с другими работами;
- планирование будущих исследований.

Поиск литературы проводили по электронной базе ООО «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru) после входа в личный кабинет пользователя. По поисковому терминологическому запросу «ретиналамин» в расширенной поисковой форме было обнаружено 302 литературных источника за период 2000-2016 гг.

Печатные работы для мета-анализа отбирали согласно следующим критериям: клиническое исследование, опубликованное на русском языке в периодической научной литературе, в результате которого проводится анализ эффективности использования препарата Ретиналамин, применяемого по способу введения и дозировке согласно последней версии утвержденной инструкции по медицинскому применению у пациентов с ПОУГ с офтальмотонусом, нормализованным с помощью предшествующей хирургии или лазерного лечения, а также на местной гипотензивной терапии.

На первом этапе отбора литературы из подборки были удалены материалы, опубликованные в сборниках тезисов конференций (36 шт.), и патенты (20 шт.), как не содержащие подробной информации о клиническом исследовании. Далее были исключены публикации, касающиеся применения других препаратов, экспериментальных данных, теоретических разработок, новостных обзоров (84). На следующем этапе были отобраны работы, посвященные применению Ретиналамина в педиатрии (32), при лечении миопии (7), макулярной патологии (28), дистрофических изменений сетчатки (17), диабетической офтальмопатии (19), а также при

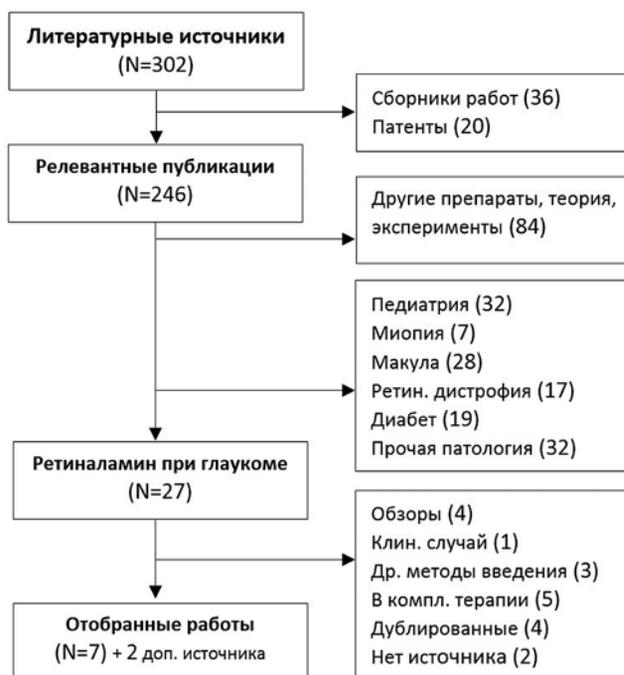


Рис. 1. Структурная схема результатов стратегии поиска

прочих патологиях: отслойка сетчатки, туберкулез, травматические поражения, невриты, увеиты, эндокринные нарушения, катаракта (32) (рис. 1).

В результате анализа 27 отобранных источников было исключено 20 публикаций по следующим критериям:

- 1) обзоры клинических исследований [17-20];
- 2) описание клинического случая [21];
- 3) клинические исследования Ретиналамина с применением методов введения, не описанных в инструкции по медицинскому применению препарата: лимфотропный [22], методом эндонозального электрофореза [23, 24];

4) применение Ретиналамина в составе сложной комплексной терапии:

- нейропротекторы, ноотропы, витамины, сосудистые препараты [25];
- сочетанное применение Ретиналамина с чрезкожной электростимуляцией [26];
- в комбинации с трофической лазерной циклокоагуляцией [27];
- в комплексе с Эмоксипином, АТФ и Милдронатом [28];
- в составе курса симпатокоррекции и Танакана [29];

В 4 случаях были выявлены т.н. дублированные публикации, когда результаты одного клинического исследования публиковались в различных изданиях. В 2 случаях не удалось получить доступ к полнотекстовым работам 2006 г., опубликованным в журнале «Terra Medica», не имеющем электронного архива за указанный год [30, 31].

Основные характеристики исследований, включенных в мета-анализ

№	ФИО первого автора	Год	Место проведения исследования	Число больных/глаз	Средний возраст	Стадия ГОН	Метод введения	Срок наблюдения	Наличие контрольной группы	Оценка переносимости	Статистическая обработка результатов
1	Налобнова Ю.В.	2003	Москва	-	-	-	п/б	10 дн., 1 мес.	+	-	М, σ, ρ
2	Астахов Ю.С.	2006	Санкт-Петербург	64/37	-	I, II, III	п/б	10 дн.	-	-	М, σ
3	Рожко Ю.И.	2010	Белоруссия	78/39	48	I, II, III	п/б	10 дн., 1, 3, 6 мес.	-	+	Me, Q, ρ, критерия Вилкоксона
4	Ильина С.Н.	2012	Белоруссия	38/-	52	I, II, III	п/б, в/м	10 дн., 3, 6 мес., 1 год	-	+	ρ
5	Алексеев В.Н.	2013	Санкт-Петербург	40/-	-	I, II, III	п/б	3, 6 мес., 1 год	*	+	М, σ
6	Егоров Е.А.	2014	Москва	453/453	66,4	I, II, III	в/м	10 дн., 1, 3 мес.	-	-	М, σ, ρ, критерий Фишера
7	Мазунин И.Ю.	2014	Нижний Новгород	10/20	-	I	р/б	1 год	+	-	М, σ
8	Абизгильдина Г.Ш.	2014	Стерлитамак	35/-	-	I, II, III	п/б	1, 3, 6 мес.	*	-	М, σ
9	Малишевская Т.Н.	2016	Тюмень	60/111	64,1	III	суб/тен	10 дн., 1, 3, 6 мес.	*	+	М, σ, ρ, критерий Стьюдента

Примечание: * — в исследовании присутствуют несколько групп с применением различных препаратов с различными методами введения, где группа с применением Ретиналамина либо была отдельной, либо сама служила в качестве контроля, что и позволило включить ее в мета-анализ.

Таким образом, всего было отобрано 7 публикаций, соответствующих поставленным критериям [32-38]. При анализе литературных обзоров и списков литературы отобранных работ было выявлено еще 2 публикации, отсутствующие в базе «elibrary.ru», которые также были включены в мета-анализ [39, 40].

Результаты мета-анализа

В анализ было включено 9 публикаций за период 2003-2016 гг. [32-40], два из которых были выполнены в Белоруссии [35, 38].

Число пациентов и глаз. В 8 работах из 9 число пациентов было указано, однако число глаз, вошедших в исследование, отмечено только в 5 статьях [33, 34, 36-38]. Средний возраст пациентов приведен только в 4 работах [34, 35, 37, 38].

Клинические характеристики пациентов. В 6 работах исследовали пациентов с I, II и III стадиями глаукомной нейропатии [32-35, 38, 39], причем в 4 из них пациенты были разделены по стадиям на соответствующие 3 группы [33-35, 38], что позволило оценить действие препарата на разных стадиях заболевания. В работе С.Н. Ильиной 3 группы, отличающиеся по методу введения препарата, также

были разбиты на 3 соответствующие подгруппы по стадиям нейропатии [35]. В одну работу были включены только пациенты с I стадией глаукомы [36], в другую — только с III стадией [37], а в публикации Ю.В. Налобновой стадийность указана не была [40]. ВГД у всех больных было компенсировано на фоне местной гипотензивной терапии, предшествующего лазерного или хирургического лечения, однако критерии компенсации упомянуты не были.

Как указано выше, были отобраны работы, в которых методика введения Ретиналамина соответствовала или максимально приближалась к заявленной в инструкции. Таким образом, парабульбарной метод применен в 7 исследованиях [32, 33, 35, 36, 38-40], внутримышечный — в 2 [34, 35], субтеноновый — в 1 работе [37]. Объем вводимого препарата и число инъекций соответствовали рекомендуемому.

Срок наблюдения больных существенно варьировал, что затруднило проведение сравнительного мета-анализа (табл. 1). В среднем пациентов обследовали до курса лечения, сразу после (10 дней), спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев. Результаты на 6 месяце обследования были приведены только в 4 работах [32, 35, 37, 38], 1 года — в 2 [35, 36].

Методы исследований, проведенных в отобранных работах

№	Исследование	Визометрия	Тонометрия	Периметрия	Исследование ДЗН	ЭФИ
1	Налобнова Ю.В., 2003	+	-	- отн. скотомы 1, 2 порядка; - абс. скотомы	-	КЧСМ, ЗВКП, ЭРГ
2	Астахов Ю.С., 2006	+	-	- отн. скотомы; - абс. скотомы	HRT-II - площадь, объем НРП; - ср. толщина РНВ	ЗВКП, ЭРГ с вакуум-компрессией
3	Рожко Ю.И., 2010	+	+	-	ОКТ и СЛП: - площадь НРП - СНВС	ЭРГ
4	Ильина С.Н., 2012	+	+	- отн. скотомы; - абс. скотомы	ОКТ: - СНВС GCC: - СГВС	-
5	Алексеев В.Н., 2013	+	+	- суммарная граница ПЗ; - число и глубина скотом	-	-
6	Егоров Е.А., 2014	+	+	- суммарная граница ПЗ	-	-
7	Мазунин И.Ю., 2014	-	-	-	RTVue-100: - СНВС, СГВС	-
8	Абизгильдина Г.Ш., 2014	+	-	-	Cirrus HD-OCT 4000: - СНВС	-
9	Малишевская Т.Н., 2016	+	-	- суммарная граница ПЗ; - количество скотом	-	Электрофосфен - порог элек. чувствительности; - электролабильность

Наличие контрольной группы было только в 2-х работах [36, 40]. В 3-х исследованиях присутствовало несколько групп с применением различных препаратов с иными методами введения, где группа с применением Ретиналамина была либо отдельной, либо сама служила в качестве контроля, что и позволило включить такие работы в метаанализ [32, 37, 39].

Оценку переносимости лечения Ретиналамином провели в 4 работах [35, 37-39].

Статистическая обработка данных. В 3 работах авторы ограничились расчетом средних значений (M) и стандартного отклонения (σ) [32, 33, 36]. В работе Ю.В. Налобновой дополнительно приведен уровень значимости (p) [40]. В работе С.Н. Ильиной статистическая обработка представлена только уровнем значимости [35]. Зачастую офтальмологические показатели имеют ненормальное распределение, что требует оценки непараметрическими методами, а сделано только в работе Ю.И. Рожко: медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q) [38]. В 3 работах, помимо средних величин, их отклонений и уровня значимости, оценивали критерий для сравнения двух зависимых выборок, не распределённых нормально (критерий Вилкоксона) [38], критерий для сравнения долей в двух выборках (критерий Фишера) [34] и критерий Стьюдента [37]. Следует отметить, что все авторы так или иначе приводят информацию о методах статистической обработки с помощью

ряда критериев или компьютерных программ, однако в результатах исследования эти данные зачастую не отражаются [39].

Методы обследования. Во всех исследованиях данные большого комплекса заявленных методов обследования не нашли отображения в результатах. В целом, несмотря на наличие рекомендаций по проведению обследования глаукомных пациентов в современных руководствах, отсутствие единой схемы в печатных работах существенно затруднило проведение сравнительной оценки их результатов (табл. 2).

Важным недостатком отечественных печатных источников является отсутствие в большинстве работ цифровых результатов заявленных методов во все указанные сроки обследования. Зачастую, в особенности при наличии нескольких групп, приводятся данные для 2-3 сроков, а в ряде работ делается отсылка на графики, по которым установление точных величин весьма проблематично.

Данные визометрии как базового метода указаны всеми исследователями, кроме И.Ю. Мазунина [36], результаты тонотрии — всего в 4 работах [34, 35, 38, 39]. Данные периметрии приведены в 6 работах [33-35, 37, 39, 40], однако большинство авторов воздерживаются от указания прибора, ограничиваясь описанием оцениваемых критериев, которые также сложно сравнивать между собой. Оценку структур ДЗН провели 5 исследователей [32, 33, 35, 36, 38], указав в целом схожие критерии оценки, но различную диагностическую аппаратуру.

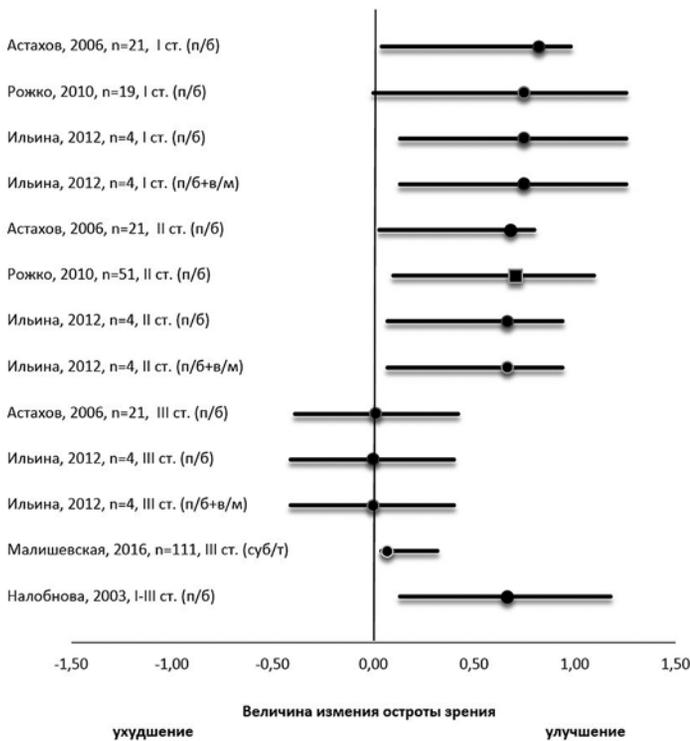


Рис. 2. Результаты мета-анализа изменений остроты зрения (Vis) на 10 сутки терапии по 13 исследованиям (M, Me, 95% ДИ)

К электрофизиологическим методам прибегли в 4 работах [33, 37, 38, 40]. Однако Ю.С Астахов выполнял их с вакуум-компрессионной пробой, Ю.В. Налобнова помимо зрительных вызванных потенциалов (ЗВКП) и электроретинографии (ЭРГ) оценивала критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ), а Т.Н. Малишевская — электрофосфен. Таким образом, проведение сравнительной оценки результатов исследования электрофизиологии сетчатки при терапии Ретиналамином оказалась невозможна.

Ниже приведены сравнительные исследования ряда результатов методов диагностики, по которым удалось подобрать наиболее репрезентативные данные. Как было упомянуто выше, в исследование вошли 9 печатных работ, однако поскольку в 3 статьях пациенты были разбиты на 3 группы по стадиям нейропатии, в работе Ильиной сравнивали 3 группы, разбитые в свою очередь также еще на 3, то каждая группа рассматривалась нами в качестве отдельного исследования, предоставляя информацию по динамике функций для каждой стадии нейропатии в отдельности. Таким образом, фактически общее число групп составило 23.

Динамика остроты зрения. Данные визометрии, являясь стандартом любого офтальмологического обследования, авторами отобранных работ приводились чаще всего. Однако, несмотря на заявленные сроки, наибольшее количество результатов было представлено по окончании срока терапии Ретиналамином (10 сутки) и на 3 месяце.

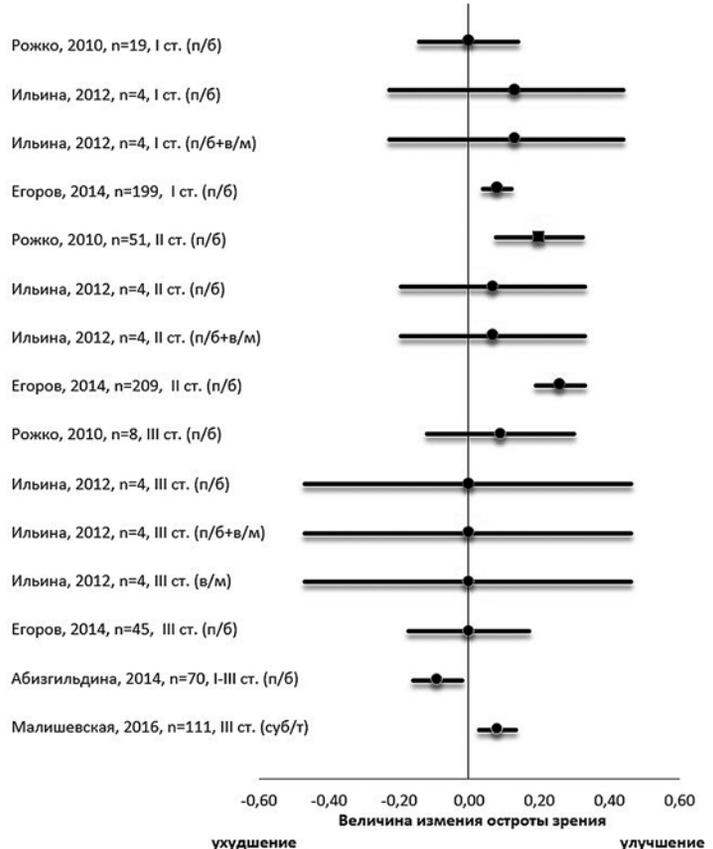


Рис. 3. Результаты мета-анализа изменений остроты зрения (Vis) на 3 месяц после терапии по 15 исследованиям (M, Me, 95% ДИ)

По результатам мета-анализа, во всех работах отмечено достоверное увеличение показателя остроты зрения при I и II стадиях нейропатии сразу после курса терапии Ретиналамином (рис. 2), причем при I стадии изменения более выражены. При III стадии изменения либо незначительны, либо статистически недостоверны, за исключением работы Т.Н. Малишевской [37].

Оценка динамики остроты зрения к 3 мес. демонстрирует определенные тенденции. По ряду данных, прирост остроты зрения, полученный после курса Ретиналамина у пациентов I и II стадий, несколько снижается [35, 38], но в целом значения этого показателя оставались выше исходных. Улучшение остроты зрения к 3 мес. подтверждают и результаты исследований, не контролировавшихся к 10 дню [34]. Для пациентов III стадии, не изменивших остроту зрения на 10 день терапии, характерна стабилизация остроты зрения и к 3 месяцу наблюдения [35]. По данным Е.А. Егорова, к 3 месяцу острота зрения при III стадии также соответствовала исходным значениям [34]. Впрочем, Т.Н. Малишевская и Ю.И. Рожко отмечали прирост остроты зрения при III стадии нейропатии [37, 38], в то время как Г.Ш. Абизгильдина зафиксировала отрицательную динамику (рис. 3) [32].

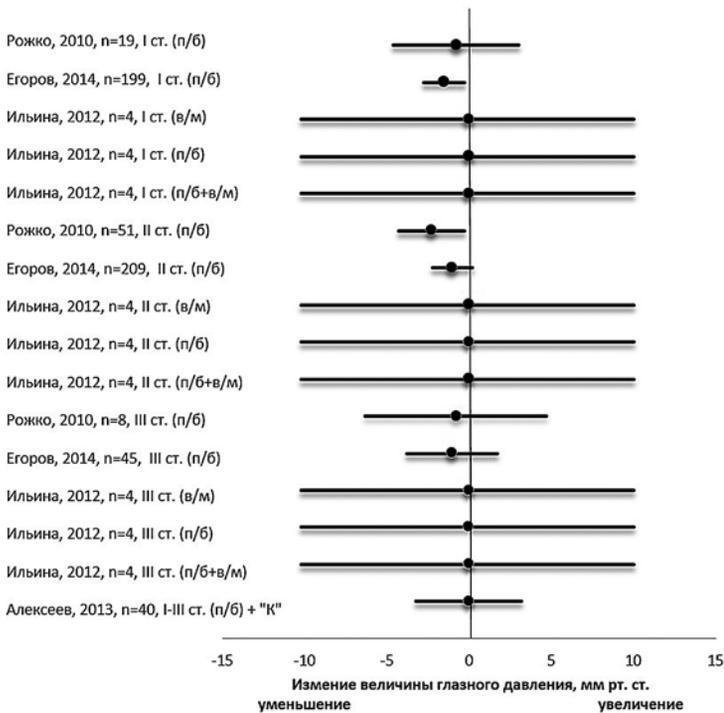


Рис. 4. Результаты мета-анализа изменений ВГД на 3 месяце после терапии по 16 исследованиям (М, Ме, 95% ДИ)

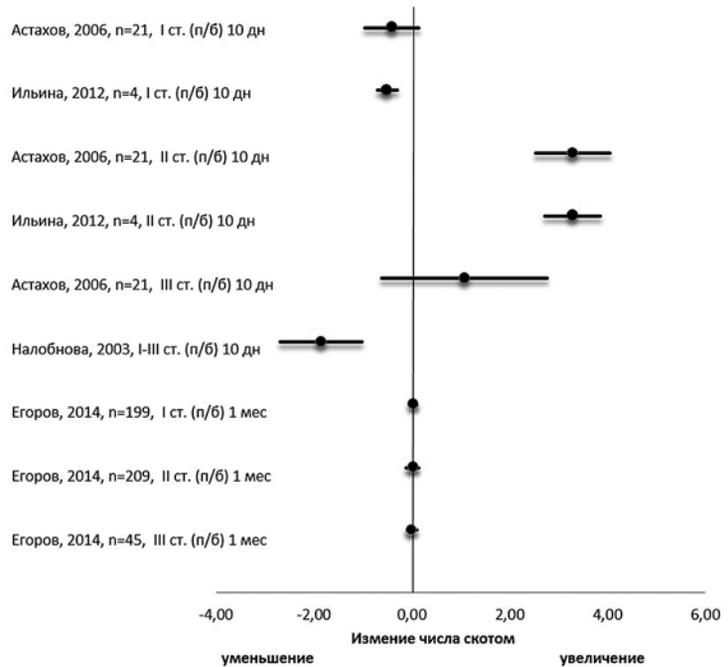


Рис. 5. Результаты мета-анализа изменений относительных скотом на 10 сутки после терапии по 9 исследованиям (М, 95% ДИ)

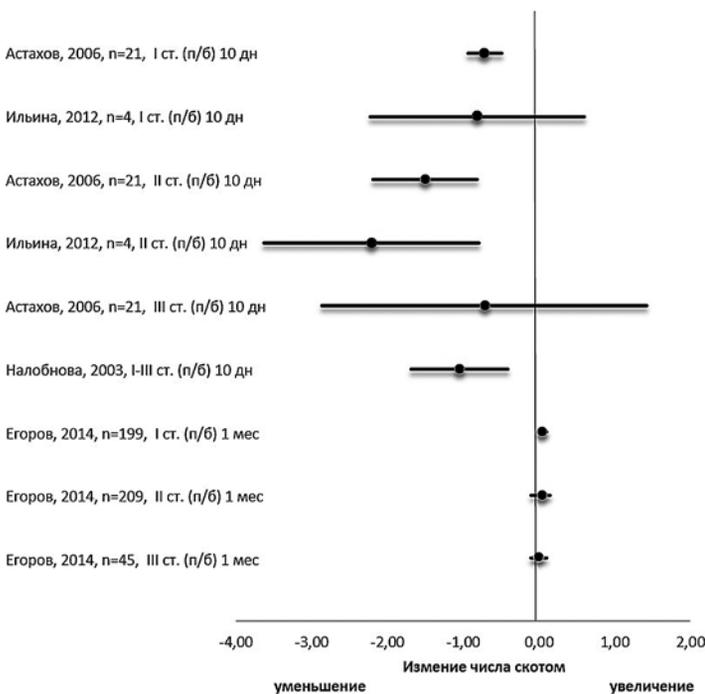


Рис. 6. Результаты мета-анализа изменений абсолютных скотом на 10 сутки после терапии по 9 исследованиям (М, 95% ДИ)

Динамика офтальмотонуса. Механизм действия Ретиналамина не предполагает влияние на продукцию или отток внутриглазной жидкости. Однако в 6 из 16 исследований по результатам терапии спустя 3 мес. было отмечено некоторое снижение офтальмотонуса (рис. 4). В остальных работах ВГД оставалось неизменным.

Динамика периметрии. Оценку периметрии — базового исследования при глаукоме — провели только 6 авторов [33-35, 37, 39, 40]. Ю.В. Налобнова оценивала динамику относительных скотом I и II порядка [40], Ю.С. Астахов и С.Н. Ильина разделяли скотомы на относительные и абсолютные [33, 35], В.Н. Алексеев и Т.Н. Малишевская оценивали общий показатель скотом [37, 39]. Е.А. Егоров, В.Н. Алексеев и Т.Н. Малишевская также сравнивали суммарное значение границ поля зрения (СГПЗ) [34, 37, 39].

Средние значения их отклонения в исследуемые сроки указаны только в работах Ю.С. Астахова и Е.А. Егорова [33, 34]. Другие авторы либо приводили динамику показателя в процентах, либо в градусах для суммарной границы поля зрения (СГПЗ). Учитывая отсутствие единой методики оценки полей зрения, а также большой разброс сроков исследования, для мета-анализа было отобрано ограниченное число работ.

В том или ином виде динамика относительных и абсолютных скотом оценена в 9 группах. Однако на графиках 4 и 5 приведены результаты 6 иссле-

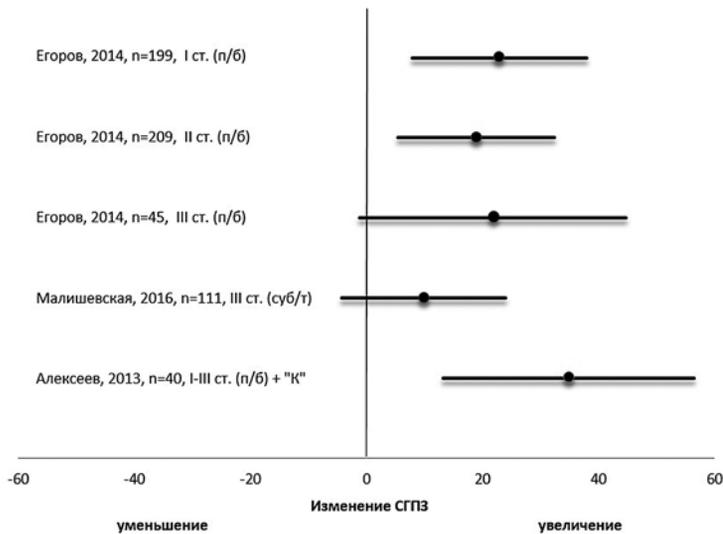


Рис. 7. Результаты мета-анализа изменений СГПЗ на 10 сутки после терапии по 5 исследованиям (М, 95% ДИ)

дований на 10 дней после терапии, а трех — спустя 1 месяц (рис. 5, 6). В 2 работах при I стадии спустя 10 дней оказалось снижено количество как относительных, так и абсолютных скотом. При II стадии, по данным этих же авторов, увеличение числа относительных скотом сопровождалось снижением числа абсолютных, что может свидетельствовать о так называемом переходе скотом из одного класса в другой. То же наблюдали и в работе Ю.С. Астахова у пациентов с III стадией [33].

В результате оценки СГПЗ на 10 сутки по 5 исследованиям было выявлено достоверное расширение границ поля зрения для всех стадий глаукомы (рис. 7).

Оценка структур ДЗН. Учитывая различную аппаратуру, использованную авторами для оценки динамических изменений параметров ДЗН, различные единицы измерения и сроки, единственной величиной, позволяющей провести сравнение была выбрана толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Впрочем, чтобы как-то представить результаты мета-анализа, на графике были отображены результаты в различные сроки, что снижает достоверность работы, но дает общее представление о действии препарата (рис. 8).

Во всех работах для пациентов всех исследуемых стадий было отмечено увеличение показателя СНВС с различной степенью достоверности.

Оценка переносимости препарата. В двух исследованиях был сделан вывод о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности применения Ретиналамина при ПОУГ [37, 38].

Двое авторов отмечали побочные эффекты различной степени выраженности [35, 39]. Так, С.Н. Ильина — появление местной реакции на введение препарата (отек век, болезненность при

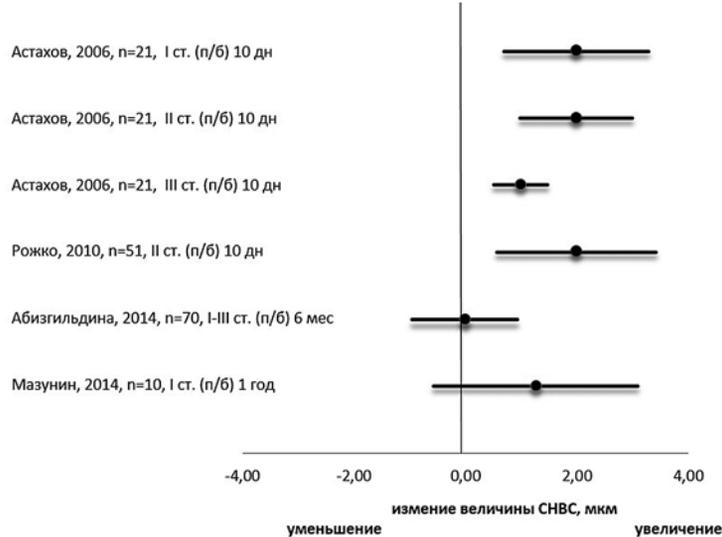


Рис. 8. Результаты мета-анализа изменения толщины СНВС в различные сроки после терапии по 6 исследованиям (М, Me, 95% ДИ)

введении). В последующие дни эта реакция исчезала самопроизвольно. В.Н. Алексеев также описал преходящий отек век. Только в 2 случаях ему пришлось отказаться от парабульбарного введения Ретиналамина из-за болевых ощущений, нарастающих с каждой последующей инъекцией.

Заключение

Из 302 литературных источников, посвященных действию препарата Ретиналамин за период 2000-2016 гг., для мета-анализа было отобрано 9 работ, соответствующих критериям: русскоязычное клиническое исследование эффективности Ретиналамина, применяемого по способу введения и дозировке согласно инструкции по медицинскому применению у пациентов с ПОУГ и нормализованным ВГД.

В результате мета-анализа были выявлены:

- достоверное увеличение остроты зрения, преимущественно в ранних стадиях;
- тенденция к снижению офтальмотонуса вне зависимости от стадии нейропатии;
- положительная динамика данных периметрии по числу скотом и суммарной границе поля зрения;
- увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки в различные сроки после терапии.

Следует отметить разнородность методов и доз введения препарата, отличающихся от официально рекомендованных, отсутствие единых методов диагностики и сроков обследования пациентов, критериев оценки эффективности, а также низкий уровень статистической обработки, что затрудняет определение корректных показаний к применению препарата и диктует необходимость проведения рандомизированного мультицентрового клинического исследования Ретиналамина.

Литература / References

- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Brit J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
- Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82(11):844-851. doi:/S0042-96862004001100009.
- Osborne N.N., Chidlow G., Wood J., Casson R. Some current ideas on the pathogenesis and the role of neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13 Suppl 3:S19-26.
- Bonomi L. Epidemiology of angle-closure glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scand Suppl* 2002; 236:11-13.
- Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., Royall R.M., Quigley H.A., Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Jama* 1991; 266(3):369-374.
- Friedman D.S., Wolfs R.C., O'Colmain B.J., Klein B.E. et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4):532-538. doi:10.1001/archophth.122.4.532.
- Hunter D.J. Gene-environment interactions in human diseases. *Nature reviews Genetics* 2005; 6(4):287-298. doi:10.1038/nrg1578.
- Armaly M.F., Krueger D.E., Maunder L., Becker B. et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(12):2163-2171.
- Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(10):1268-1279.
- Anderson D.R., Drance S.M., Schulzer M., Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study G. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(5):820-829.
- Cockburn D.M. Does reduction of intraocular pressure (IOP) prevent visual field loss in glaucoma? *Am J Optom Physiol Optics* 1983; 60(8):705-711.
- Brubaker R.F. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(5):473-483.
- Levin L.A. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 Suppl 1:S98-101.
- Neufeld A.H. New conceptual approaches for pharmacological neuroprotection in glaucomatous neuronal degeneration. *J Glaucoma* 1998; 7(6):434-438.
- Weinreb R.N., Levin L.A. Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? *Arch Ophthalmol* 1999; 117(11):1540-1544.
- Neacsu A., Oprean C., Curea M., Tuchila G., Trifu M. [Neuroprotection with carotenoids in glaucoma]. *Oftalmologia* 2003; 59(4):70-75.
- Егоров Е.А. Нейропротекторы в лечении ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2015; (3):154-159. [Egorov E.A. Neuroprotectors in the treatment of the initial stages of POAG. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2015; (3):154-159. (In Russ.)].
- Курышева Н.И. Вторичная нейропротекция при глаукоме. *Медицинский совет* 2008; (3-4):76-77. [Kuryshcheva N.I. Secondary neuroprotection in glaucoma. *Meditinskii sovet* 2008; (3-4):76-77 (In Russ.)].
- Скоробогатов Ю.В., Морозов М.А., Флоренцева С.С., Соколов В.О., Морозова Н.В., Астахов Ю.С. Нейропротекция в дополнительном лечении ПОУГ ранних стадий. *Офтальмологические ведомости* 2015; 8(3):65-70. [Skorobogatov Yu.V., Morozov M.A., Florentseva S.S., Sokolov V.O., Morozova N.V., Astakhov Yu.S. Neuroprotection in the additional treatment of the initial stages of POAG. *Ophthalmologic vedomosti* 2015; 8(3):65-70. (In Russ.)].
- Цзинь Д. Морфофункциональные критерии в оценке эффективности нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии. *Офтальмология* 2015; 12(1):16-23. [Tszin' D. Morphofunctional criteria in efficacy rating of neuroprotective therapy in glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmology* 2015; 12(1):16-23. (In Russ.)].
- Макашова Н.В., Васильева А.Е., Морозова Н.Е., Ронзина И.А. Применение полипептидного препарата ретиналамин в лечении глаукомной оптической нейропатии. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(4):71-80. [Makashova N.V., Vasil'eva A.E., Morozova N.E., Ronzina I.A. The use of Retinalamin polypeptide drug in the treatment of glaucomatous optic neuropathy. *Vestn oftalmol* 2014; 130(4):71-80. (In Russ.)].
- Другов А.В., Субботина И.Н., Гаврилова Т.В. Результаты лимфотропной региональной терапии Ретиналамином в комплексном нейропротекторном лечении пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. *Пермский медицинский журнал* 2014; 31(6):48-51. [Drugov A.V., Subbotina I.N., Gavrilova T.V. The results of lymphotropic regional Reinalamin therapy as a part of a complex neuroprotective treatment of the patients with compensated POAG. *Permskii meditsinskii zhurnal* 2014; 31(6):48-51. (In Russ.)].
- Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Опыт применения «Ретиналамина» в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости* 2013; 6(2):45-49. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Florentseva S.S. Thy experience of Reinalamin use in the treatment of glaucomatous optic neuropathy and aged-related macular degeneration. *Ophthalmologic vedomosti* 2013; 6(2):45-49. (In Russ.)].
- Астахов Ю.С., Кирьянова В.В., Максимов А.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Флоренцева С.С. Оценка нейропротекторного действия препарата «Ретиналамин» при лечении первичной открытоугольной глаукомы 1-2-й стадии методом эндоназального электрофореза. *Офтальмологические ведомости* 2010; 3(4):61-72. [Astakhov Yu.S., Kir'yanova V.V., Maksimov A.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Florentseva S.S. Evaluation of the neuroprotective effect of the Retinalamin drug in the treatment of I-II stages of POAG by endonasal electrophoresis. *Ophthalmologic vedomosti* 2010; 3(4):61-72. (In Russ.)].
- Жаров В.В., Лялин А.Н., Бутолина О.Е., Мацышина Ю.Д., Кирева Н.В. Активация фармакодинамики препарата Ретиналамин методом оптической кинезиотерапии при глаукоме. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2013; 14(4):166-169. [Zharov V.V., Lyalin A.N., Butolina O.E., Matsyshina Yu.D., Kireva N.V. Activation oa the Retinalamin pharmacokinetics by the optical kinesiotherapy in glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2013; 14(4):166-169. (In Russ.)].
- Юдова Н.Н., Шевченко Е.Н., Шевченко О.Н. Первичная глаукома — сочетанное применение Ретиналамина с чрезкожной электростимуляцией. *Terra Medica* 2008; (2):54-56. [Yudova N.N., Shevchenko E.N., Shevchenko O.N. Primary glaucoma — combined use of Retinalamin with transcutaneous electric stimulation. *Terra Medica* 2008; (2):54-56. (In Russ.)].
- Егоров А.Е., Швец Н.Н. Пролонгированная нейропротекция глаукомной оптической нейропатии. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2008; 9(2):49-51. [Egorov A.E., Shvets N.N. Prolonged neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2008; 9(2):49-51. (In Russ.)].
- Алексеев В.Н., Козлова Н.В. Применение Ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома* 2013; (1):49-52. [Alekseev V.N., Kozlova N.V. Retinalamin use in the POAG patients. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2013; (1):49-52. (In Russ.)].
- Коротких С.А., Борзунов О.И. Симпатикокоррекция в нейропротекторной терапии после селективной лазерной трабекулопластики у пациентов с открытоугольной глаукомой. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2010; 32(4):34-36. [Korotkikh S.A., Borzunov O.I. Sympathic corection

- in neuroprotective therapy after selective laser trabeculoplasty in POAG patients. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* 2010; 32(4):34-36. (In Russ.).
30. Каменских Т.Г., Мышкина Е.Ю., Радченко Е.Ю. Применение Ретиналамина в лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Terra Medica* 2006; (3):54-56. [Kamenskikh T.G., Myshkina E.Yu., Radchenko E.Yu. Retinalamin use in the treatment of POAG patients. *Terra Medica* 2006; (3):54-56. (In Russ.).]
 31. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Оценка нейропротекторного действия Ретиналамина при лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Terra Medica* 2006; (2):49-54. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O. Evaluation of the neuroprotective effect of the Reinalamin drug in the treatment of POAG patients. *Terra Medica* 2006; (2):49-54. (In Russ.).]
 32. Абизгильдина Г.Ш. Опыт комбинированного лечения глаукомной оптической нейропатии. *Медицинский вестник Башкортостана* 2014; 9(2):15-18. [Abizgil'dina G.Sh. The experience of the combined treatment of glaucomatous optic neuropathy. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* 2014; 9(2):15-18. (In Russ.).]
 33. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О. Результаты применения Ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2006; (2):43-47. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O. The results of Retinalamin use in the POAG patients. *Glaucoma* 2006; (2):43-47. (In Russ.).]
 34. Егоров Е.А., Егорова Т.Е., Шрамко Ю.Г. Эффективность применения Ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2014; 15(4):188-193. [Egorov E.A., Egorova T.E., Shramko Yu.G. The efficacy of Reinalamin use in the patients with compensated POAG. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 15(4):188-193. (In Russ.).]
 35. Ильина С.Н., Ломаник И.Ф., Логош С.М., Шавловская Т.В. Ретиналамин в нейропротекторной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология Восточная Европа* 2012; 15(4):96-101. [Il'ina S.N., Lomanik I.F., Logosh S.M., Shavlovskaya T.V. Retinalamin in the neuroprotective therapy of POAG patients. *Oftal'mologiya Vostochnaya Evropa* 2012; 15(4):96-101. (In Russ.).]
 36. Мазунин И.Ю. Результаты применения нейроретинопротектора «Ретиналамин» после лазерной трабекулопластики при лечении компенсированной первичной открытоугольной глаукомы. *Медицинский альманах* 2014; 31(1):69-73. [Mazunin I.Yu. The results of Retinalamin neuroprotector use after the laser trabeculoplasty in the treatment of compensated POAG. *Meditsinskii al'manakh* 2014; 31(1):69-73. (In Russ.).]
 37. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Сравнительный анализ эффективности различных методов нейропротекторной терапии больных первичной стабилизированной глаукомой в далеко зашедшей стадии. *Национальный журнал глаукома* 2016; 15(2):84-92. [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G. Comparative analysis of the effectiveness of different neuroprotective therapy methods in patients with an advanced stage of primary stabilized glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2016; 15(2):84-92. (In Russ.).]
 38. Рожко Ю.И., Марченко Л.Н., Ребенко Н.А., Кривун А.О., Дравица Л.В., Белькевич Ю.Л. и др. Нейроретинопротекторное действие Кортексина и Ретиналамина в терапии открытоугольной глаукомы. *Проблемы здоровья и экологии* 2010; 25(3):50-55. [Rozhko Yu.I., Marchenko L.N., Rebenok N.A., Krivun A.O., Dravitsa L.V., Bel'kevich Yu.L. et al. The neuroprotective action of Cortexin and Reinalamin in open-angle glaucoma treatment. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2010; 25(3):50-55. (In Russ.).]
 39. Алексеев В.Н., Садков В.И., Аксенова А.Л., Шаша Джан. Нейропротекция при ПОУГ. В сб.: Глаукома: теории, тенденции, технологии: материалы VI Международной конференции. М., 2008; 31-45. [Alekseev V.N., Sadkov V.I., Aksenova A.L., Shasha Dzhan. Neuroprotection in POAG. In: *Glaucoma: theories, tendencies, technologies: materials of the VI International conference*. M., 2008; 31-45. (In Russ.).]
 40. Налобнова Ю.В., Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Асророва Г.К. Применение цитомединов в офтальмологии. *РМЖ Клиническая офтальмология* 2003; (4):176-178. [Nalobnova Yu.V., Egorov E.A., Stavitskaya T.V., Asrorova G.K. The use of cytomedines in ophthalmology. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2003; (4):176-178. (In Russ.).]

Поступила 22.04.2016