

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, точніше до офтальмології, та призначена для лікування первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ).

Первинна відкритокутова глаукома являє собою хронічне прогресуюче захворювання, що вражає зоровий нерв і призводить до зниження зорових функцій та сліпоти. Головними чинниками розвитку первинної відкритокутової глаукоми є коливання внутрішньоочного тиску вище толерантного (індивідуального) рівня, порушення гемо- та гідродинаміки в оці, метаболічний дисбаланс.

Лікування первинної відкритокутової глаукоми залишається актуальною задачею. Адже первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) ділить 2-3 місце серед причин сліпоти в світі. На сьогоднішній день сліпих від глаукоми нараховують більше п'яти мільйонів осіб, або 13% від загального числа випадків [1]. Якщо існуюча тенденція буде зберігатись, то до 2020 року у всьому світі буде 54млн. сліпих від глаукоми. Слід відзначити і світову тенденцію до різкого збільшення ролі глаукоми серед причин первинної інвалідності. За останні роки її частка зросла з 12 до 20%, а поширення з 0,1 до 0,8 (на 10000 дорослого населення). Ріст інвалідності, не в останню чергу, зумовлений відсутністю своєчасного адекватного лікування глаукоми. Недивлячись на медикаментозне та хірургічне лікування ПВКГ у багатьох хворих не вдається досягти стабілізації глаукоми та попередити інвалідність. Все це обумовлює пошук нових способів лікування з урахуванням всіх основних ланок патогенезу даного захворювання.

Ще зовсім недавно лікування глаукоми зводилось до регулювання підвищеного внутрішньоочного тиску медикаментозним чи хірургічним шляхом. Проте, не дивлячись на нормалізацію офтальмотонусу, у багатьох хворих продовжувала прогресувати глаукоматозна оптична нейропатія, що дало можливість розглядати підвищений внутрішньоочний тиск лише як очевидний фактор ризику, а не як кардинальний симптом ПВКГ. Зараз, з визнанням можливості появи та прогресування глаукоми при внутрішньоочному тиску, який традиційно вважався нормальним, відправним пунктом в лікуванні цієї хвороби, поряд з гіпотензивною терапією, є застосування препаратів, які впливають на судинні та метаболічні чинники розвитку ПВКГ, а також мають нейропротекторну дію. Проте і це не забезпечує стабілізації зорових функцій у всіх хворих на глаукому, що можна пояснити неврахуванням певних ланок патогенезу ПВКГ.

Так, відомий спосіб лікування ПВКГ, який базується на застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів (тімололу малеат, бетаксол, окуріл, окубракс, арутимол та інші) та містиків (пілокарпін), або ж комбінацій препаратів, які поєднують  $\beta$ -блокатори з містиками (наприклад, фотіл) [2]. Механізм дії містиків полягає в зниженні внутрішньоочного тиску за рахунок звуження зіниці, в результаті чого відтягується корінь райдужки від кута передньої камери та покращується доступ до дренажної системи ока. Одночасно розтягується трабекулярна діафрагма, підвищується її проникливість, розширюється шлемів канал та покращується відток водянистої вологи.  $\beta$ -адреноблокатори знижують продукцію водянистої вологи і, тим самим, знижують внутрішньоочний тиск. Ці препарати діляться на селективні, які блокують переважно  $\beta$ -2-адренорецептори (бетаксол), та неселективні, які діють на обидва типи  $\beta$ -адренорецепторів (тімололу малеат). Даний спосіб лікування спрямований в основному на зниження внутрішньоочного тиску, що підтверджують дані тонометрії. Проте у значному відсотку випадків він не забезпечує стабілізації глаукоматозної оптичної нейропатії та не стримує прогресування патологічних змін поля зору. Це можна пояснити тією обставиною, що гіпотензивні препарати, які застосовуються при даному способі лікування, володіють незначними антирадикальними властивостями та нейропротекторною дією, що підтверджено низкою досліджень [3]. Крім того, цей спосіб лікування мало впливає на судинну та метаболічну ланку патогенезу ПВКГ.

Найближчим аналогом (прототипом) корисної моделі, що заявляється, є спосіб лікування ПВКГ, що базується на застосуванні, крім гіпотензивної терапії, ще й препарату, що має метаболічні та антиоксидантні властивості [4]. З цією метою, хворим на ПВКГ, які отримують місцеву гіпотензивну терапію, призначають таблетки ліпоєвої кислоти по 0,05г тричі на день (0,15г) на протязі одного місяця. Антирадикальна дія ліпоєвої кислоти забезпечує елімінацію гідроксильного радикалу, який має сильну цитотоксичну дію, а також інгібіцію реакції Фентона, в результаті якої утворюється ОН. Метаболічний ефект ліпоєвої кислоти здійснюється за участі її похідного - ліпаміду, який включається в цикл Кребса, і, тим самим, в забезпечення тканин адено-зинтрифосфатом (АТФ). Ліпоєва кислота нормалізує вуглеводний та жировий обміни, покращує функції печінки та серця, володіє натрій-уретичною дією. Участь в метаболізмі ліпоєва кислота здійснює разом з вітамінами В1, В2, РР, В6, - точніше з їх коферментними формами. В результаті лікування ліпоєвою кислотою відзначається розширення периферичного поля зору, поліпшення показників гідродинаміки ока, що вказує на покращення міжнейрональної взаємодії та функціонального стану фоторецепторів. Проте призначення ліпоєвої кислоти протипоказане пацієнтам з гіперацидним гастритом, виразковою хворобою шлунка, гіпертиреозом, підвищеним артеріальним тиском. Не відомо як впливає ліпоєва кислота на метаболізм оксиду азоту, який відіграє важливу роль в патогенезі ПВКГ. Тому описаний спосіб не завжди забезпечує стабілізацію показників поля зору та глаукоматозної оптичної нейропатії, адже він не забезпечує нормалізації такої важливої ланки патогенезу ПВКГ, як метаболізм оксиду азоту.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає в підвищенні ефективності лікування з врахуванням стадії ПВКГ за рахунок нормалізації порушеного метаболізму оксиду азоту. Відомо, що молекула оксиду азоту приймає участь у багатьох ланках патогенезу ПВКГ, включаючи регуляцію гемо- та гідродинаміки, механізми апоптозу зорового нерву. Дисрегуляція метаболізму оксиду азоту відбувається на самих ранніх етапах розвитку ПВКГ, крім того NO може впливати на стан антиоксидантної системи [5]. Тому запропонований спосіб лікування ПВКГ є більш патогенетичне обґрунтованим при лікуванні глаукомних пацієнтів.

Технічний результат від впровадження корисної моделі буде полягати в більш ефективному лікуванні даної патології, зокрема в стабілізації зорових функцій у більшого відсотку хворих на ПВКГ.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування первинної відкритокутової глаукоми, що включає гіпотензивну терапію і використання препарату з метаболічними та антиоксидантними властивостями, згідно корисній моделі, в якості препарату з метаболічними та антиоксидантними властивостями призначають аскорбінову кислоту у вигляді інстиляцій 0,02% розчину в кон'юнктивальний мішок: на початковій стадії первинної відкритокутової глаукоми по 1 краплі двічі на добу, на розвиненій, дуже розвиненій та

термінальний стадіях захворювання - по 1 краплі тричі на добу впродовж місяця, і додатково у вигляді оральних таблеток по 500мг - двічі на добу при розвиненій, а при дуже розвиненій та термінальній стадіях хвороби тричі на добу протягом місяця.

Відмінною особливістю способу лікування ПВКГ, що заявляється, є комбіноване (системне і місцеве) і залежне від стадії ПВКГ використання в якості препарату з метаболічними та антиоксидантними властивостями аскорбінової кислоти. Оскільки аскорбінова кислота, крім того, що являється скавенджером вільних радикалів, може впливати на метаболізм оксиду азоту через підвищення активності ендотеліальної NO синтази [6], то покращується мікроциркуляція внутрішніх оболонок ока та диску зорового нерву, розширюються міжтрабекулярні щілини, та посилюється відток внутрішньо очної рідини з ока і відбувається стабілізація зорових функцій. За відомими літературними даними такий спосіб лікування ПВКГ не відомий.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином. Хворим з початковою стадією ПВКГ закапують краплі 0,02% розчину вітаміну С по 1 краплі 2 рази на день разом з гіпотензивними препаратами (пілокарпін та тімолол). Пацієнтам з розвиненою стадією хвороби до вказаного лікування додають оральні таблетки аскорбінової кислоти по 500мг двічі на добу. Пацієнти з дуже розвиненою та термінальною стадіями глаукоми, крім гіпотензивної терапії, отримують краплі 0,02% розчину вітаміну С по 1 краплі тричі на день та оральні таблетки аскорбінової кислоти по 500мг тричі на добу. Курс лікування складає 1 місяць. За даними літератури аскорбінова кислота у вигляді інстиляцій 0,02% розчину, крім нейтралізації вільних радикалів, впливає на метаболізм оксиду азоту шляхом підвищення активності ендотеліальної NO-синтази. Остання покращує мікроциркуляцію в сітківці та диску зорового нерву, а також сприяє відтоку внутрішньо очної рідини за рахунок розширення трабекулярних щілин. Системне застосування аскорбінової кислоти знижує підвищені у глаукомних хворих рівні NO в сироватці крові за рахунок інгібіції макрофагальної NO-синтази, високі рівні якої призводять до апоптозу гангліонарних клітин сітківки. Після такого лікування тривалістю 1 місяць проводять контроль рівнів стабільних метаболітів азоту в слізній рідині і виконують повне офтальмологічне обстеження, яке включає тонометрію, топографію, периметрію, гоніоскопію, офтальмоскопію, візоконтрастометрію та електро-фізіологічні дослідження зорового аналізатора.

Якщо дози аскорбінової кислоти та строки лікування виходять за вказані межі, то це не забезпечує нормалізації метаболізму оксиду азоту в сліззовій рідині. В цьому випадку не відбувається покращення мікроциркуляції внутрішніх оболонок ока і диску зорового нерву та посилення відтоку водянистої вологи через дренажну систему (регуляції внутрішньоочного тиску). Не зменшується рівень пероксинітриду - токсичної сполуки, яка викликає загибель гангліонарних клітин сітківки. Не відбувається стабілізації глаукоми, що підтверджено за допомогою периметрії, візоконтрастометрії, електрофізіологічних методів дослідження зорового аналізатора.

Конкретні приклади втілення.

Приклад 1.

В глаукомний диспансер м. Києва з районної поліклініки направлена хвора О. (45 років) з діагнозом початкова стадія первинної відкритокутової глаукоми обох очей.

При огляді:

Vis OD=0,9(гострота зору правого ока)

BOT OD=19мм рт.ст.(внутрішньоочний тиск правого ока)

Сумарне поле зору - 540°.

Біомікроскопія: передній відділ ока не змінений, на очному дні диск зорового нерву блідо-рожевий, контури чіткі Е/Д-0,4; артерії звужені, вени нормального калібру, співвідношення артерій та вен 1,5:3, в макулярній зоні та на периферії патології не виявлено.

Гоніоскопія: кут передньої камери відкритий, широкий, ступінь пігментації 0°.

Vis OS=0,8

BOT OS=25мм рт. ст. (внутрішньоочний тиск лівого ока)

Сумарне поле зору - 543°.

OS - передній відділ ока не змінений на очному дні диск зорового нерву блідо-рожевий, контури чіткі Е/Д - 0,5, артерії звужені, вени не змінені, співвідношення артерій та вен=1,5:3, в макулярній зоні та на периферії патології не виявлено.

Гоніоскопія: кут передньої камери широкий, ступінь пігментації I.

Таким чином, діагноз початкової стадії ПВКГ підтверджено. Хворій призначено лікування, яке включало, крім інстиляцій гіпотензивних препаратів (1% розчину пілокарпіну та 0,5% розчину тімололу), по 1 краплі двічі на добу, ще й 0,02% розчин аскорбінової кислоти по 1 краплі в кон'юнктивальний мішок кожного ока двічі на добу. Лікування тривало один місяць.

Після проведеного лікування хвора відмітила покращення гостроти зору Vis OD=1,0 Vis OS=0,9

Сумарне поле зору OD=545°, OS=448°.

Внутрішньоочний тиск OD=18мм рт.ст.OS=21мм рт.ст.

Електрофізіологічні показники зорового аналізатора

	OD		OS	
	До лікування	Після лікуван.	До лікування	Після лікуван.
КЧЗМ	46	50	44	51
Фосфен	120	100	150	130
Лабільність	45	50	50	52

КЧЗМ=Критична частота злиття мерехтінь.

Біохімічний аналіз слізної рідини

	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Пікомоль/мг білку		NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Наномоль/мг білку	
Сльоза OD	502,88	335,41	50,38	36,32
Сльоза OS	463,44	289,76	55,09	32,15

На основі отриманих даних можемо стверджувати, що проведене лікування привело до покращення зорових функцій.

#### Приклад 2.

В глаукомний диспансер м. Києва звернувся хворий Ю. (58 років) з діагнозом розвинена стадія первинної відкритокутової глаукоми правого ока. На протязі року закапує в праве око 1% розчин пілокарпіну та 0,5% розчин тімололу по 1 краплі двічі на добу. Після проведеного обстеження підтвердили діагноз та добавили до лікування інстиляції 0,02% розчину вітаміну С в праве око по 1 краплі краплі двічі на добу та оральні таблетки по 500мг аскорбінової кислоти двічі на добу впродовж місяця.

Отримали наступні результати

Гострота зору до лікування Vis OD=0,7 Vis OS=1,0

Після лікування Vis OD=0,8 Vis OS=1,0

Сумарне поле зору до лікування OD=470° OS=540°

Після лікування OD=482° OS=543°

Внутрішньоочний тиск до лікування OD=23мм рт.ст.

OS=19мм рт.ст., після лікування OD=21мм рт.ст.

OS=18мм рт.ст.

Тонотрія до лікування OD P=18мм рт.ст.

C=0,25мм<sup>3</sup>/хв/мм.рт.ст. F=1,8мм<sup>3</sup>/хв Kб=110

OS P=14мм.рт.ст. C=0,12мм<sup>3</sup>/хв/мм рт. ст.P=1,6мм<sup>3</sup>/хв. Kб=80

Після лікування OD P=16мм рт.ст.

C=0,20мм<sup>3</sup>/хв/мм.рт.ст. F=1,7мм<sup>3</sup>/хв. Kб=100

OS P=13мм рт.ст. C=0,12мм<sup>3</sup>/хв/мм рт.ст. F=1,6мм<sup>3</sup>/хв. Kб=80

Електрофізіологічні показники зорового аналізатора

	OD		OS	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КЧЗМ	36	42	46	50
Фосфен	180	120	130	100
Лабільність	40	45	45	50

#### Біохімічний аналіз слізної рідини

	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Пікомоль/мг білку		NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Наномоль/мг білку	
Сльоза OD	364	340	39,8	30,5
Сльоза OS	231	230	20,3	28,1

Дані офтальмоскопії до та після лікування залишались не зміненими. На очному дні справа диск зорового нерву блідо-рожевий, контури чіткі, глаукоматозна екскавація-0,5, судини сітківки не змінені. Зліва на очному дні диск зорового нерву блідо-рожевий, контури чіткі, глаукоматозна екскавація-0,3, судини сітківки не змінені.

Таким чином, проведене лікування зумовило покращення зорових функцій та біохімічних показників слізної рідини.

#### Приклад 3.

Хворий К. (68 років) звернувся на консультацію в глаукомний диспансер м. Києва. Діагноз - первинна відкритокутова глаукома обох очей (термінальна стадія правого ока, дуже розвинена стадія лівого ока). Закапує в обидва ока 1% розчину пілокарпіну та 0,5% розчину тімололу по 1 краплі двічі на добу. До лікування добавили інстиляції в обидва ока 0,02% розчину вітаміну С по 1 краплі тричі на добу та оральні таблетки по 500мг аскорбінової кислоти тричі на добу впродовж місяця. Отримали наступні результати. Гострота зору до лікування Vis OD= 1/∞ pr.l.certa Vis OS=0,2н/к

Після лікування Vis OD=1/∞ pr.l.certa Vis OS=0,25н/к

Сумарне поле зору до лікування OD=74° OS=201°

Після лікування OD=76° OS=223°

Внутрішньоочний тиск до лікування OD=26мм рт.ст.

OS=21мм рт.ст., після лікування OD=25мм рт.ст.

OS=19мм рт.ст.

Тонотрія до лікування OD P=21мм рт.ст. C=0,35мм<sup>3</sup>/хв/мм рт.ст. F=1,4мм<sup>3</sup>/хв.. Kб=145

OS P=16мм.рт.ст C=0,28мм<sup>3</sup>/хв/мм рт.ст.F=1,8мм<sup>3</sup>/хв. Kб=131

Після лікування OD P=20мм рт.ст.

C=0,32мм<sup>3</sup>/хв/мм рт.ст. F=мм<sup>3</sup>/хв. Kб=140

OS P=14мм рт.ст. C=0,25 мм<sup>3</sup>/хв/мм рт.ст F=1,7мм<sup>3</sup>/хв. Kб=125

Електрофізіологічні показники зорового аналізатора.

	OD		OS	
	До лікування	Після лікуван.	До лікування	Після лікуван.
КЧЗМ	Не визн.	Не визн.	23	30
Фосфен	600	500	500	400
Лабільність	Не визн.	Не визн.	35	40

#### Біохімічний аналіз слізної рідини

	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Пікомоль/мг білку	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Наномоль/мг білку
--	--	--

Сльоза OD	308	285	25,1	20,7
Сльоза OS	880	640	45	40

Офтальмоскопічна картина очного дна до та після лікування залишалась без змін. При спостереженні за хворими впродовж року відмітили стабілізацію глаукомного процесу, що було підтверджено даними периметрії, візометрії, електрофізіологічними методами дослідження.

За період з лютого 2000 року по січень 2004 року в клініці очних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця за запропонованим способом було проліковано 110 хворих на ПВКГ з початковою та розвинутою стадією по 32 хворих, з дуже розвинутою стадією-31 хворий, та з термінальною стадією - 15 хворих. Досягнуто стабілізації зорових функцій у 51% хворих з початковою, у 42% з розвинутою, у 5% з дуже розвинутою та у 2% з термінальною стадіями ПВКГ. За даними літератури, спосіб лікування ПВКГ за прототипом забезпечує стабілізацію зорових функцій у 45% хворих з початковою, у 40% з розвинутою, у 3% з дуже розвинутою та у 1% з термінальною стадіями ПВКГ. Більший процент стабілізації зорових функцій при лікуванні ПВКГ способом що заявляється можна пояснити тим, що вітамін С є антиоксидантом і нейтралізатором вільних радикалів, впливає на метаболізм оксиду азоту, який є специфічним для ПВКГ, і таким чином може регулювати гідро- та гемодинаміку, міжнейрональний зв'язок в тканинах ока. Це дозволяє в багатьох випадках вповільнити погіршення зорових функцій та покращити якість життя хворих на глаукому. Тому запропонований спосіб лікування є патогенетичне обумовленим та доцільним.

Література.

1. Bohn R.L., Gurwitz I.H., Yeomans S.M. Which patients are treated for glaucoma? An observational analysis // Glaucoma. - 2000.-vol.9.-№1.-P.38-44.
2. Нестеров А. П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения // Клиническая офтальмология. -2000.-т.1.-№1.-с.4-5.
3. Курышева Н.И., Деева И.Б. Сравнительное изучение антирадикального действия некоторых антиглаукоматозных препаратов // Вестник офтальмологии.- 1998.-с.6-9.
4. Филина А. А., Давыдова Н. Г. Липоевая кислота как средство метаболической терапии открытоугольной глаукомы // Вестник офтальмологии.-1999.- с.6-8.
5. Бакшинский П.П. Эндотелины и оксид азота: их значение в регуляции глазного кровотока и внутриглазного давления и роль в патогенезе первичной глаукомы // Вестник офтальмологии. - 1999.-№3. - с.33-44.
6. Haedliger I., Flammer G. Nitric oxide and Endothelin in the pathogenesis of glaucoma. - Lippincott - Ravel Publishers. - 1998. - p.255.