**Прямое и непрямое нейропротекторное действие некоторых гипотензивных препаратов**

Т.В. Ставицкая, Кафедра глазных болезней лечебного факультета РГМУ

В последние годы все больше и больше внимания уделяется изучению и поиску новых способов нейропротекторной терапии. Нейропротекция подразумевает защиту сетчатки и волокон зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов риска. Общепринято делить нейропротекцию на прямую и непрямую. Препараты, оказывающие прямое нейропротекторное действие, непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва и препятствуют их гибели. В свою очередь, непрямые нейропротекторы влияют на различные факторы риска повреждения нервных клеток. К этим факторам относят повышение ВГД, ухудшение кровообращения в этой зоне и другие состояния, которые усугубляют явления ишемии в зоне головки зрительного нерва.

Бетаксолол является одним из первых препаратов, применяемых для лечения глаукомы, у которого было выявлено нейропротекторное действие.

Проведенные в нашей клинике исследования особенностей распространения бетаксолола в различных тканях глаза выявили, что препарат в достаточной степени накапливается не только в переднем отделе глаза, но и достигает сетчатки.

При анализе пенетрации бетаксолола в роговицу было выявлено, что максимальная концентрация бетаксолола наблюдалась через 30 и 60 минут, и в среднем она была равна 29,43±13,11 мкг/мл и 27,29±12,24 мкг/мл соответственно. Ко второму часу исследования концентрация снизилась практически вдвое и была равна 15,14±7,17 мкг/мл. Через 240 минут количество бетаксолола уменьшилось в 3 раза по сравнению с началом исследования, в среднем концентрация составила 9,0±4,08 мкг/мл. У всех испытуемых распределение бетаксолола было однородным.

Максимальная концентрация бетаксолола во влаге передней камеры наблюдалась через 30 минут и была равна 23,5±1,76 мкг/мл. Через 60 минут концентрация снизилась практически вдвое и была равна 11,7±6,37 мкг/мл. Через 120 и 240 минут количество бетаксолола во влаге передней в среднем составило 8,72±3,9 мкг/мл и 9,8±0,75 мкг/мл. У всех испытуемых распределение бетаксолола было однородным.

Максимально длительное накопление бетаксолола было в сосудистой оболочке. Через 30 минут концентрация составила 14,11±7,21 мкг/мл. Максимальная концентрация бетаксолола наблюдалась через 60 и 120 минут и была равна 20,6±13,4 мкг/мл и 27,67±15,16 мкг/мл соответственно. Через 240 минут концентрация бетаксолола в сосудистой оболочке была равна исходной и составила 13,29±5,99 мкг/мл. У всех испытуемых распределение бетаксолола было однородным.

В веществе хрусталика максимальная концентрация бетаксолола наблюдалась через 30 и 60 минут, и в среднем она была равна 20,84±11,21 мкг/мл и 22,43±30,86 мкг/мл соответственно. Ко второму часу исследования концентрация снизилась до 14,84±7,88 мкг/мл. Через 240 минут количество бетаксолола, определяемое в веществе хрусталика, было незначительным, в среднем концентрация составила 3,14±1,77 мкг/мл. Следует отметить – распределение бетаксолола у испытуемых не было однородным. Наблюдались значительные колебания концентрации бетаксолола в веществе хрусталика через 60 минут после начала исследования.

В стекловидном теле бетаксолол накапливался в незначительном количестве. Через 30 минут концентрация составила 0,9±0,49 мкг/мл. Через час концентрация достигла максимума и составила 7,38±3,39 мкг/мл. Через 120 минут концентрация снизилась вдвое по сравнению с максимальным значением и была равна 3,0±1,38 мкг/мл. Через 240 минут концентрация была практически равна исходной и составила 0,6±0,28 мкг/мл. У всех испытуемых распределение бетаксолола было однородным.

В сетчатке бетаксолол накапливался в значительном количестве. Временные параметры распределения бетаксолола были следующими. Через 30 минут концентрация была равна 18,2±5,89 мкг/мл. Через 60 минут она несколько увеличилась и составила 22,33±14,81 мкг/мл. Затем она начала снижаться и через 120 и 240 минут была равна 6,57±4,79 мкг/мл и 5,7±2,69 мкг/мл соответственно. Распределение бетаксолола у испытуемых было недостаточно однородным.

Более наглядно распределение бетаксолола в тканях глазного яблока представлено на рисунке 1.



Рис. 1. Распределение бетаксолола в тканях глазного яблока при его местном применении

По своим фармакологическим свойствам бетаксолол является селективным блокатором b1–адренорецепторов, обладающим внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим (местноанестезирующим) действием.

Как и другие b-адреноблокаторы, бетаксолол снижает ВГД за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости. Однако механизм гипотензивного действия бетаксолола не до конца ясен, так как при его длительном применении наблюдается некоторое улучшение оттока водянистой влаги, хотя во многих исследованиях изменения оттока были статистически не достоверными.

Бетаксолол снижает ВГД в среднем на 20% от исходного уровня. Достаточный гипотензивный эффект бетаксолола развивается более чем у 70% пациентов.

Следует отметить, что эффективность 0,5% водного раствора бетаксолола (препарат «Бетоптик») и 0,25% суспензии (препарат «БетоптикС») одинакова и эти два препарата являются взаимозаменяемыми. Одинаковая эффективность «Бетоптика» и «Бетоптика С», несмотря на разную концентрацию содержащегося в них бетаксолола, обусловлена применением в «Бетоптике С» специальных дополнительных веществ, повышающих биодоступность бетаксолола.

В литературе имеются разноречивые данные о сравнительной эффективности бетаксолола и тимолола. По данным некоторых авторов, их эффективность одинакова, по данным других, тимолол оказывает несколько более выраженное влияние на офтальмотонус.

Однако практически все исследователи отмечают положительное влияние бетаксолола на сохранение зрительных функций у больных глаукомой.

Длительные исследования показали, что при применении бетаксолола происходит сохранение, а также и повышение средней чувствительности сетчатки по данным компьютерной периметрии с использованием статического периметра «Октопус». Кроме того, на фоне применения бетаксолола наблюдается улучшение кровотока в области зрительного нерва на 24,15%. При этом тимолол ухудшает кровоток в этой зоне в среднем на 13,35%.

Проведенные в нашей клинике исследования показали, что при применении бетаксолола наблюдается увеличение реологического коэффициента.

С чем же связано положительное влияние бетаксолола на поле зрения и кровоток в сосудах заднего отрезка глаза. Сосудорасширяющее и нейропротекторное действие бетаксолола обусловлено наличием у бетаксолола свойств блокатора кальциевых каналов.

Так как кальций необходим для мышечного сокращения, в том числе и гладкой мускулатуры сосудистой стенки, поэтому, блокируя его поступление из межклеточного пространства в клетку, бетаксолол оказывает сосудорасширяющее действие на сосуды сетчатки и зрительного нерва, а также увеличивает скорость линейного кровотока в них.

Чтобы понять механизм предотвращения гибели нервных клеток на фоне применения бетаксолола, следует рассмотреть основные факторы патогенеза гипоксии.

Патогенез гипоксии сложен. Одним из основных и начальных его звеньев является усиленный выброс катехоламинов, в результате чего в тканях увеличивается содержание цАМФ. Под влиянием цАМФ происходит активация фосфолипазы А2 и фосфорилазы, а также снижается активность гликогенсинтетазы. Вследствие активации фосфолипазы А2 развивается деградация фосфолипидов клеточных мембран и увеличивается содержание ненасыщенных жирных кислот (НЖК) в тканях. К классу НЖК относится арахидоновая кислота, которая является предшественником простагландина Е и простациклина, оказывающих вазоконстрикторное действие и увеличивающих проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, НЖК – это исходный субстрат для синтеза тромбоксанов, способствующих агрегации тромбоцитов и повышенному тромбообразованию. Вазоконстрикция, нарушение реологических свойств крови и отек тканей, обусловленный увеличением проницаемости сосудистой стенки, могут усугублять явления гипоксии. Следствием активации фосфорилаз и ингибирования гликогенсинтетазы является активация гликолиза, что приводит к накоплению лактата и развитию метаболического ацидоза, вследствие которого возникает набухание клеток и их органелл и дальнейшее усиление процессов разрушения биологических мембран, отека тканей, а также усугубление явлений ишемии.

Вторым важным компонентом в патогенезе повреждения тканей при недостатке поступления кислорода является повышение концентрации ионов кальция в цитозоле. В норме концентрация свободных ионов кальция в цитозоле колеблется от 10–9 до 10–6 моль/л, в то время как во внеклеточной жидкости их концентрация составляет 10–3 моль/л. Данный градиент концентрации является энергозависимым процессом и обусловлен ограниченной проницаемости клеточных мембран для ионов кальция, активному выделению их из клетки и накоплению ионов кальция в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. При дефиците кислорода и макроэргов (прежде всего АТФ) происходит нарушение работы Са–транспортирующих АТФ–аз, следствием чего является накопления ионов кальция в цитозоле. Свободные ионы кальция приводят к активации липолиза и разрушению мембран. Деградация мембран митохондрий сопровождается нарушением их проницаемости для катионов, угнетением процессов тканевого дыхания. Митохондрии набухают, что приводит к разрыву их наружной мембраны и выходу цитохрома С в цитозоль. Свободный цитохром С может активировать перекисное окисление липидов, в результате чего появляются свободные радикалы и наблюдается еще большее повреждение клеток в условиях ишемии.

Блокируя проникновение кальция в нервную клетку, бетаксолол препятствует ее разрушению в условиях гипоксии, что подтверждено иммуно–гистологическими экспериментами.

Таким образом, бетаксолол оказывает прямое и непрямое (сосудорасширяющее) нейропротекторное действие.

Вторым гипотензивным препаратом, которому также свойственно нейропротекторное действие, является новый ингибитор карбоангидразы для местного применения – бринзоламид.

Гипотензивный эффект бринзоламида связан со снижением продукции водянистой влаги, что обусловлено угнетением активности карбоангидразы. В процессе образования водянистой влаги глаза бикарбонат–ионы активно транспортируются в заднюю камеру из цитоплазмы беспигментных клеток. Данный поток отрицательно заряженных ионов необходим для компенсации градиента положительных ионов, обусловленного активным транспортом ионов натрия. Бринзоламид блокирует образование угольной кислоты и снижает продукцию бикарбонат–ионов. Увеличение градиента положительно заряженных ионов приводит к снижению секреции водянистой влаги.

Выраженность снижения офтальмотонуса на фоне применения 1% суспензии бринзоламида (препарат «Азопт») в среднем составляет 17,4–18,9% от исходного уровня. Исследования показали, что при применении этого препарата 2 или 3 раза в день степень снижения ВГД была статистически эквивалентной. Достаточный гипотензивный эффект бринзоламида развивается более чем у 65% пациентов.

При сравнении эффективности и переносимости двух ингибиторов карбоангидразы для местного применения – 1% суспензии бринзоламида и 2% раствора дорзоламида – было выявлено, что эффективность этих двух препаратов равнозначна, однако суспензия бринзоламида значительно лучше переносится больными и в меньшем проценте случаев применение бринзоламида сопровождается появлением нежелательных явлений. При проведении анкетного исследования средний бал оценки переносимости дорзоламида составлял 5,5, в то время как лечение бринзоламидом больные оценили в 0,95 балла (в данном исследовании чем выше балл, тем больше жалоб предъявляли пациенты).

Данные экспериментальных исследований показали, что при применении бринзоламида у кроликов по данным лазерной допплерометрии наблюдается увеличение скорости линейного кровотока в сосудах головки зрительного нерва на 11%, парциального давления кислорода более чем на 8%, в то время как парциальное давление углекислого газа снижается более чем на 6% от исходного уровня. Данные, полученные в ходе этих исследований, позволяют предположить, что бринзоламид будет оказывать непрямое нейропротекторное действие у больных глаукомой.

**Список литературы**

Для подготовки данной работы были использованы материалы с сайта <http://www.rjm.ru>