

Антиоксидантный препарат в нейропротективной терапии при глаукоме

Е.А. ЕГОРОВ¹, А.А. ГВЕТАДЗЕ¹, Н.Г. ДАВЫДОВА²

¹РНМУ им. Н.И. Пирогова; ²ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ

Antioxidant agents in neuroprotection treatment of glaucoma

E.A. EGOROV¹, A.A. GVETADZE¹, N.G. DAVYDOVA²

¹The Russian National Research Medical N.I. Pirogov University; ²Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Цель настоящего исследования — изучение эффективности и безопасности применения мексидола в составе комбинированного лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). В исследовании участвовало 94 пациента (185) в возрасте от 18 до 75 лет с ПОУГ I—III стадий, которые были разделены на 3 группы: 50 пациентам назначали комбинированное лечение 100 мг мексидола и 150 мг пикамилон, 22 пациента принимали 300 мг мексидола и 150 мг пикамилон, 22 пациента получали только 150 мг пикамилон. Пациенты принимали препараты 1 раз в день в течение 14 или 21 дня. Обследование включало стандартное офтальмологическое, а также периметрию, электроретинографию, изучение артериального кровотока сетчатки и диска зрительного нерва. После приема комбинированной терапии было зарегистрировано улучшение остроты зрения, показателей периметрии, электрофизиологических параметров и повышение скорости артериального кровотока в сетчатке. Таким образом, комбинированная терапия позволяет улучшить результаты лечения пациентов с ПОУГ.

Ключевые слова: мексидол, первичная открытоугольная глаукома, глаукомная нейропатия, нейропротекторная терапия.

Purpose was to study efficiency and safety of mexidol in combined therapy in patients with primary open-angle glaucoma (POAG). 94 patients (185 eyes) at the age of 18—75 years old with POAG I—III stages were divided into 3 groups: 50 patients received combined therapy of mexidol 100 mg and picamilon 150 mg, 22 patients received combined therapy of mexidol 300 mg and picamilon 150 mg, 22 patients received only picamilon 150 mg. All medicine was administered qd during 14 or 21 days. Examination included standard ophthalmologic methods, perimetry, electroretinography, retinal and optic nerve heard arterial blood flow. Improvement of visual acuity, perimetric, electrophysiological indices and increased blood flow velocity of central retinal artery were registered. Combined mexidol therapy allows improving results in treatment of patients with POAG.

Key words: Mexidol, picamilon, primary open-angle glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, optic nerve heard.

Глаукома как одна из актуальных проблем современной офтальмологии приобретает все большее социальное и экономическое значение, являясь ведущей причиной ухудшения качества жизни пациентов. В настоящее время это заболевание чрезвычайно распространено среди работоспособных, активных людей и лиц пожилого возраста и занимает лидирующую позицию в нозологической структуре инвалидности в связи со слепотой [7, 12]. По данным литературы (в том числе данным ВОЗ), количество больных глаукомой в мире составляет около 100 млн. В США оно приближается к 3 млн, в России, по неуточненным данным, достигает 850 тыс. пациентов.

Частота поражения населения глаукомой увеличивается с возрастом. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) встречается чаще в возрасте старше 40 лет, преимущественно у мужчин. Первичная закрытоугольная глаукома встречается чаще у женщин в возрасте 50—75 лет.

Патогенетической основой данного заболевания считают оптическую нейропатию, обусловленную действием различных факторов, приводящих к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки [6, 11]. В настоящее время имеются три основные теории патогенеза глаукомной оптической нейропатии (ГОН): механическая, сосудистая и метабо-

лическая. Согласно механической теории, пусковым фактором является повышение внутриглазного давления (ВГД), которое приводит к прогибу решетчатой пластинки и повреждению аксонов ганглионарных клеток сетчатки. Сосудистая теория объясняет возникновение ГОН снижением кровотока в головке зрительного нерва (ГЗН). Главная причина плохого кровоснабжения ГЗН — нарушение сосудистой регуляции, которое вызывает снижение перфузии сетчатки глаза и нарушение местной саморегуляции, что ведет к повышенной чувствительности зрительного нерва к колебанию уровня ВГД. Механические и сосудистые факторы, суммируясь, активируют ряд метаболических процессов. Ишемия нервной ткани способствует образованию избытка свободных радикалов и активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Запускается каскад патологических биохимических процессов, которые, в свою очередь, оказывают цитотоксическое действие на сетчатку и зрительный нерв.

Таким образом, лечение пациентов с глаукомой должно проводиться в двух направлениях: снижение ВГД (медикаментозными, лазерными, хирургическими мето-

Для корреспонденции:

Егоров Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, проф.
e-mail: egorovrgmu@mail.ru

дами) и терапия лекарственными средствами с антигипоксическим и антиоксидантным действием [8]. Эти препараты относятся к группе нейропротекторов. Нейропротекция при глаукоме подразумевает коррекцию общих и местных гемодинамических и нейродистрофических нарушений, т.е. максимально возможную защиту сетчатки и зрительного нерва от повреждающего воздействия механических и сосудистых факторов. Нейропротекторы делятся на прямые, непосредственно защищающие ретиальные ганглии и аксоны зрительного нерва, и непрямые, влияющие на факторы риска, ускоряющие гибель нервных клеток.

Лекарственный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), синтезированный в начале 1980-х годов Л.Д. Смирновым и В.И. Кузьминым, относится к водорастворимым антиоксидантным препаратам с прямым нейропротекторным действием. Мексидол обладает мультифакторным механизмом действия и характеризуется широким спектром фармакологических эффектов, в частности, оказывает влияние на процессы свободнорадикального окисления в биологических мембранах и внутри клетки, ингибирует процессы ПОЛ, снижает повышенный при патологии уровень оксида азота. Ретинопротекторная активность мексидола также связана с его способностью повышать активность сукцинатдегидрогеназы в сетчатке и улучшать кровообращение сетчатки [4]. Влияние мексидола на течение ГОН было изучено в ряде клинических исследований [3, 5, 9].

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности мексидола в составе комплексной терапии. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в которое включены пациенты с ПОУГ I—III стадиями, проведено на кафедре офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова и МНИИ ГБ им. Гельмгольца.

Материал и методы

Мексидол в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения в дозе 100 и 300 мг/сут назначался пациентам с компенсированным уровнем ВГД не выше 21 мм рт.ст. (по Гольдману). 94 пациента были рандомизированы на 3 группы: 1-й группе был назначен мексидол в дозе 100 мг/сут внутримышечно и пикамилон в дозе 150 мг/сут; 2-й группе — мексидол в дозе 300 мг/сут внутримышечно и пикамилон в дозе 150 мг/сут; пациенты 3-й группы получали только пикамилон в дозе 150 мг/сут. Пациенты с I и II стадией глаукомы получали терапию в течение 2 нед, с III стадией — в течение 3 нед. Эффективность и переносимость терапии оценивали на 30-й день от начала лечения. В качестве критериев эффективности рассматривали улучшение показателей компьютерной периметрии (уменьшение числа скотом 1-го и 2-го порядка, абсолютных скотом), снижение изначально повышенного порога электрической чувствительности и повышение сниженных значений электрической лабильности зрительного нерва, повышение остроты зрения, снижение уровня ВГД. Для статистического анализа использовали данные 93 пациентов (185 глаз) из 94 включенных в исследование, так как один пациент выбыл из исследования через 2 дня из-за развития побочного явления, не связанного с приемом препарата.

При использовании мексидола в дозах 100 и 300 мг/сут отмечалось увеличение остроты зрения по данным визометрии без коррекции у пациентов с I—II и III стадией глаукомы, а по данным визометрии с коррекцией — у пациентов с I—II стадией глаукомы. Согласно данным электрофизиологического исследования, наблюдалось снижение повышенного до лечения порога электрочувствительности и повышение сниженной электрической лабильности зрительного нерва у пациентов с I—II и III стадией глаукомы. При использовании мексидола в дозе 100 мг/сут.

уменьшилось число скотом 1-го порядка, о чем свидетельствуют данные компьютерной периметрии. Однако использование мексидола в дозе 300 мг/сут было более эффективным, что подтверждают данные визометрии у пациентов с III стадией глаукомы, оценка динамики ВГД у пациентов с I—II стадией глаукомы, а также уровень снижения порога электрочувствительности зрительного нерва у пациентов с III стадией глаукомы. Таким образом, можно утверждать, что наблюдалась зависимость выраженности терапевтического эффекта препарата от назначаемой дозы.

В дальнейшем представляло интерес изучить динамику чувствительности зрительного нерва и сопутствующих изменений скорости глазного артериального кровотока и наличие корреляции с остротой зрения, состоянием сетчатки и полей зрения. Было предпринято еще одно исследование для оценки характера влияния мексидола на чувствительность зрительного нерва и скорости кровотока в артериях глазного яблока и орбиты.

В Челябинской областной больнице было проведено плацебо-контролируемое исследование при курсовом внутривенном введении мексидола на фоне стандартной терапии ПОУГ. В исследование было включено 64 пациента с ПОУГ I—III стадией в возрасте от 40 до 70 лет с компенсированным ВГД. Стандартная терапия ПОУГ формировалась на основании действующего федерального стандарта [10]. 15 больных не получали фармакотерапии ПОУГ в связи с компенсацией ВГД в результате оперативного вмешательства (непроникающая глубокая склерэктомия) за 3 мес до начала исследования. Пациенты были разделены на две группы методом рандомизации. Обследуемые 1-й группы ежедневно получали плацебо. Внутривенно капельно вводили 400 мл раствора, состоящего из 10 мл 4% калия хлорида и 390 мл 0,9% натрия хлорида. Пациентам 2-й группы ежедневно внутривенно капельно вводили 300 мг мексидола, разведенного в 400 мл 0,9% натрия хлорида. Длительность инфузионной терапии в обеих группах составляла 14 дней. Через 3 мес после окончания лечения проводили заключительную оценку эффективности. Помимо стандартного офтальмологического обследования, у пациентов определяли порог электрической чувствительности и лабильность зрительного нерва, оценивали артериальный кровоток сетчатки и зрительного нерва с помощью доплерографии.

Результаты и обсуждение

У больных 1-й группы (плацебо) было отмечено существенное улучшение исследуемых показателей. Уменьшение вертикального размера слепого пятна, а также прирост минимальной и суммарной светочув-

ствительности сетчатки относительно исходных значений сохранялись через 3–5 мес от начала лечения. В целом это свидетельствует об эффективности базисной терапии. Однако через 2 нед от начала исследования у пациентов данной группы было отмечено уменьшение электрической чувствительности зрительного нерва, а через 3 мес — снижение остроты зрения без коррекции. Это, возможно, обусловлено прогрессированием оптической нейропатии, несмотря на благоприятную динамику других показателей.

Во 2-й группе 2-недельное применение мексидола привело к существенному снижению порога электрической чувствительности зрительного нерва и увеличению суммарного поля зрения. Но этот эффект мексидола имел транзиторный характер и нивелировался через 3 мес после окончания лечения. На заключительном этапе исследования во 2-й группе увеличились все скоростные показатели кровотока в ЦАС.

В результате лечения мексидолом у пациентов с ПОУГ было зафиксировано увеличение чувствительности зрительного нерва и развитие ретинопротекторного эффекта. Транзиторное увеличение чувствительности зрительного нерва и расширение полей зрения, видимо, было обусловлено антигипоксическим и нейропротекторным действием препарата [1, 2].

Заключение

Согласно полученным результатам исследования эффективности и безопасности мексидола, а также особенностям его влияния на глазной кровоток и чувствительность зрительного нерва у пациентов с ГОН, можно утверждать, что препарат проявил антигипоксическое, антиоксидантное, ноотропное и мембранопротекторное действие, что нашло отражение в улучшении исследуемых показателей и зрительных функций.

Мексидол оказывает положительное влияние на течение ПОУГ не только в сочетании с другими системными препаратами, но и в виде монотерапии. Исходя из вышеизложенного, представляется возможным рекомендовать применение инфузионной формы мексидола для лечения пациентов с глаукомной нейропатией.

Для достижения наилучшего результата лечения пациентам с ПОУГ I–III стадий следует назначать мексидол в дозе 300 мг/сут внутримышечно или внутривенно капельно в 400 мл раствора хлорида натрия ежедневно в течение 14 дней. Возможно сочетание мексидола с препаратами, оказывающими ноотропное действие (пикамилон), а также парабульбарное введение мексидола (0,3–0,5 мл), однако, учитывая низкий pH препарата (от 4,0 до 5,0), необходимо сочетание его с лидокаином в пропорции 1:1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой гипоксической гипоксии. Патогенез 2008; 50–51.
2. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в остром периоде аллоксанового диабета у крыс. Экспер и клин фармакол 2011; 17–25.
3. Волчегорский И.А., Тур Е.В., Соляникова О.В., Рыкун В.С., Бердникова Е.В., Сумина М.С., Дмитриенко В.Н. Влияние водорастворимого антиоксидантного препарата (мексидола) на чувствительность зрительного нерва и скорость кровотока в артериях глазного яблока и орбиты у больных первичной открытоугольной глаукомой. Вестн офтальмол 2012; 4: 33–37.
4. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия. Психофармакол и биол наркологи 2001; 1: 2–12.
5. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А., Новикова Н.Д. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. Клин офтальмол 2011; 12: 3: 3–6.
6. Курьшева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М: МЕДпресс-информ 2006; 136 с.
7. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность по зрению в населении России. VIII Съезд офтальмологов России: Тезисы докл. М 2005; 78–79.
8. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 280 с.
9. Обруч Б.В. Применение препарата мексидол в комплексном лечении хронических оптических нейропатий глаукомного генеза: Дис. ... канд. мед. наук. М 2004.
10. Стандарт медицинской помощи больным глаукомой: приказ Минздрава России от 13 октября 2006 г. №708 от 13 октября 2006 г. М 2006.
11. Grieshaber M.C. Glaucoma Therapy: State of the Art. Switzerland 2009.
12. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I., Pararajasegaram R., Pokharel G. P., Mariotti S.P. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull of the World Health Organ 2004; 82: 11: 844–851.

Поступила 09.01.2013