

Применение препарата Мексидол у больных дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаза

**Е.А. Егоров¹, Б.В. Обруч¹, А.И. Олейник²,
Л.С. Бордашевская², М.Р. Курбанова¹**

¹ РГМУ

² ГКБ №15 им. О.М. Филатова, Москва

Usage of Mexidol in patients with dystrophic diseases of posterior eye segment

**E.A. Egorov, B.V. Obruch, A.I. Oleinik,
L.S. Bordashevskaya, M.R. Kurbanova**

**Department of Ophthalmology, GOU VPO Russian State Medical University of Roszdrazv
Municipal Clinical Hospital 15, named after Filatov**

Purpose: to evaluate the efficacy of Mexidol in patients with glaucomatous optic neuropathy.

Materials and methods: 139 patients with glaucomatous optic neuropathy were divided into 3 groups: 45 patients received Mexidol, 46 – combined treatment by Mexidol, Treantal, Kavinton and Solcoseryl, 48 – were included in the control group. Examination was carried out before treatment and in 10 days after the beginning: evaluation of visual acuity, retinal light sensitivity, perimetry, retinotomography.

Results: Visual acuity increased by 0.05–0.2 in 41 patients of the first group. Average peripheral visual field enlarging by 60–110 degrees was found in 35 patients. In 38 patients light sensitivity of the retina improved by 3–5.9.

In the second group improvement of visual acuity was detected in 39 subjects by 0.05–0.3, peripheral field enlargement – by 80–140 degrees in 41 patients and light sensitivity by 4.71 – in 42 patients.

Conclusion: Combined treatment including Mexidol allows achieving better results in treatment of patients with glaucomatous optic neuropathy.

Количество пациентов, особенно пожилого возраста, страдающих различными общими сосудистыми заболеваниями (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и т.п.), всегда было достаточно велико. В настоящее время в связи со снижением качества жизни (нарушение питания, дороговизна современных лекарственных препаратов, ухудшение экологической обстановки и т.п.) ряды таких пациентов ежегодно растут. Сосудистые нарушения общего характера часто приводят к нарушениям функции в отдельных структурах организма, в частности в зрительном аппарате. Число больных с различными сосудистыми нарушениями (тромбозы и окклюзии ЦАС и ее ветвей, ишемические нейропатии и т.д.), к сожалению, медленно, но неуклонно увеличивается. Сосудистые расстройства приводят к нарушению кровоснабжения зрительного нерва, что влечет за собой частичную гибель нервных клеток, т.е. развивается нейропатия.

В основе патоморфологических нарушений у больных с оптическими нейропатиями лежат многообразные патогенетические факторы, такие как атеросклероз, гипертоническая болезнь, их сочетание, кардиальная патология, изменение состояния позвоночника с компрессией вертебральных артерий, гормональные расстройства, ведущие к изменениям свертывающей системы крови, другие виды нарушений гемостаза и физико-химических свойств крови, срывы церебральной ауторегуляции, что приводит к формированию ишемических очагов в структурах зрительного нерва и сетчатки, тяжесть которых определяется как размерами и локализацией зон ишемии, так и вторичными постишемическими расстройствами.

Патогенез поражения зрительного нерва при сосудистых ишемических поражениях всегда однотипен, несмотря на фоновое многообразие причин, их вызывающих. В результате острого нарушения регионарного кровотока, микроциркуляции, а также снижения уровня кислорода в крови, притекающей к зрительному нерву, происходит деструкция клеточных мембран нейронов и глиальных элементов, а также изменение структур мембран эндотелиоцитов, выстилающих капиллярное русло, с изменением просвета за счет нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза и метаболизма макроэргических соединений. Результатом этих гипоксическо-ишемических расстройств является развитие первичной и прогрессирующей вторичной ишемии.

Поддержание энергетического гомеостаза происходит при участии ряда саморегулирующихся систем, поддерживающих баланс энергозатратными и энергопродуцирующими процессами. Реализованный в клетках, в том числе и в нейронах принцип сопряжения окисления и фосфорилирования с использованием мембран, на которых создается электрический потенциал, представляет собой преобразователь химической энергии в электрическую и осмотическую. Но в полном объеме и с полной энергетической отдачей этот механизм может работать только в условиях адекватного кислородного баланса организма, т.е. при условии отсутствия гипоксии.

Кислород для любой клетки, особенно для нейронов и их популяций, является ведущим энергоакцептором в дыхательной митохондриальной цепи. Связываясь с атомом железа цитохромоксидазы, молекула кислорода подвергается четырехэлектронному восстановлению и превращается в воду. Но в условиях нарушения энергообразующих процессов дисбаланс энергетического метаболизма может негативно сказываться на клетке и даже привести ее к гибели. Главной причиной негативных последствий этих нарушений является образование при неполном восстановлении кислорода высокореакционных, а

потому токсичных, свободных радикалов или продуктов, их генерирующих.

В настоящее время известно большое число веществ со свойствами свободных радикалов, играющих разнообразные роли в биологических тканях. Выявленные свободные радикалы представляют собой пеструю группу разнообразных по природе веществ, характеризующихся одним общим признаком – наличием на одном из атомов неспаренного электрона. Как правило, такое состояние вещества является неустойчивым, и свободные радикалы стремятся превратиться в стабильные продукты путем спаривания свободного электрона. Это достигается отрывом атома – чаще всего это атом водорода – от другого соединения и присоединением его к радикалу, либо за счет реакции рекомбинации, связанной с соединением двух радикалов в одну молекулу.

Существующая в организме физиологическая антиоксидантная система представляет собой совокупную иерархию защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание в пределах нормы реакций организма, в том числе в условиях стресса. Она включает систему внутриклеточных ферментных систем, противодействующих окислительному стрессу и обезвреживающих активные формы кислорода. К антиокислительным внутриклеточным ферментам относятся: супероксиддисмутаза, осуществляющая инактивацию супероксидного радикала, и каталаза, разлагающая пероксид водорода.

Однако перекисное окисление липидов в фосфолипидных структурах биологических мембран плохо устраняется системой супероксиддисмутаза – каталаза. Детоксикация в этих структурах осуществляется главным образом ферментами системы глутатиона, прежде всего глутатионредуктазой, глутатионпероксидазой и глутатионтрансферазой.

Известные к настоящему времени биологические и химически синтезированные антиоксиданты подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые. Первые локализуются там, где расположены субстраты – мишени атаки свободных радикалов и пероксидов, наиболее уязвимые для процессов перекисного окисления биологические структуры. К их числу относятся прежде всего биологические мембраны и липопroteины крови, а наиболее адекватными мишенями в них являются ненасыщенные жирные кислоты. Среди вторых наиболее известен α -токоферол, который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом ОН, оказывает подавляющее влияние на синглетный кислород.

Среди водорастворимых антиоксидантов наиболее известен глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от реакционно-способных интермедиатов кислорода. Второй по значимости является система аскорбиновой кислоты, играющей наиболее важную роль в антиоксидантной защите структур мозга.

Самый адекватный синергист и практически повсеместный спутник аскорбиновой кислоты – система физиологически активных фенольных соединений. Количество известных фенольных соединений превышает 20 тыс. В значительных количествах они встречаются во всех живых растительных организмах, составляя 1–2% биомассы и более, и выполняя разнообразные биологические функции.

Наибольшим разнообразием химических свойств и биологической активности отличаются фенольные соединения с двумя и более гидроксильными группами в бензольном ядре, орто-, пара- или рядовом положении. Эти

классы фенольных соединений в физиологических условиях образуют буферную окислительно-восстановительную систему.

Широко известные препараты со свойствами антиоксидантов в настоящее время применяются в клинической, в том числе в офтальмологической практике. К ним относятся аскорбиновая кислота, церрулоплазмин, витамин Е, каротин, убихинон, эмоксипин.

Использование препаратов-антиоксидантов с целью уменьшения выраженности ишемических повреждений в лекарственной терапии острых сосудистых постишемических поражений зрительного нерва до настоящего времени является недостаточно изученным, особенно в связи с появлением на фармакологическом рынке большого числа антиоксидантов.

Одним из таких препаратов является оригинальный российский антиоксидант **Мексидол®** (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат), выпускаемый в виде ампул, содержащих по 2 и 5 мл 5%-ного раствора. По химической структуре Мексидол является солью янтарной кислоты (сукцинатом) и относится к группе синтетических антиоксидантов. Как и все производные 3-оксипиридина, он, с одной стороны, относится к классу шестичленных азотистых гетероциклов, а с другой – к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов, об антиоксидантных свойствах которых было сказано ранее. В связи с этим препарат проявляет антиоксидантные и антирадикальные свойства, обладая широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток. Препарат не имеет аналогов в России и за рубежом.

Мексидол является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов, мембранопротектором, уменьшает активацию перекисного окисления липидов, повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом. Мексидол является также антигипоксантом прямого энергизирующего действия, активируя энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшая энергетический объем в клетке. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшая уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Мексидол обладает выраженным мембраностабилизирующим действием, оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы – транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, следовательно, взаимосвязь структур мозга. Мексидол оказывает противогипоксическое, транквилизирующее, антистрессорное, ноотропное и вегетотропное действие.

Кроме этого Мексидол улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга и зрительного нерва, корригирует расстройства в регуляторной и микроциркуляторной системах, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшает деятельность иммунной системы.

Таким образом, Мексидол именно в условиях ишемического поражения обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке: уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Препарат активизирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот (ферментативные процессы цикла Кребса), способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению АТФ, сниженный синтез которой в

условиях ишемии и гипоксии является пусковым механизмом патоморфологических изменений в нервных клетках. Мексидол обладает также антиишемическими свойствами, улучшает кровоток, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы.

Основной фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата со стабилизацией клеточных мембран. Мексидол активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных органах, оказывая мембраностабилизирующее действие.

При оценке эффективности применения Мексидола в терапии оптических нейропатий на фоне острых и хронических ишемических нарушений кровообращения зрительного нерва выявлены уменьшение выраженности расстройств зрения, стабилизация показателей гемодинамики, оцениваемые по данным компьютерной периметрии, реографии, кинетической периметрии, визометрии.

Препарат обладает высокой биодоступностью, при внутримышечном введении всасывается с периодом полураспада 0,54 ч. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2–3 ч. На протяжении последующих 4 ч концентрация его в плазме остается достаточно высокой. Выводится он с мочой, как в неизменном виде, так и в виде глюкуроноконъюгата, составляющего значительное количество.

Мексидол выпускается в ампулах по 5 мл и 2 мл 0,5%-ного раствора и вводится больным внутримышечно,

внутривенно струйно или внутривенно капельно, также возможно парабульбарное введение (0,3–0,5 мл), однако, учитывая низкий pH препарата, необходимо сочетание его с лидокаином (1:1). Струйно Мексидол вводится в течение 5–7 мин., капельно – со скоростью 60 капель в мин. Начинают лечение с дозы 200 мг/сут. (4 мл/сут.) на протяжении первых 2–3 дней. Затем курсовое лечение продолжают 100–200 мг (2–4 мл) в сутки в течение 10 дней от момента госпитализации пациента в стационар. Максимальный курс применения препарата не должен превышать 10–12 дней.

Возраст пациентов при терапии Мексидолом ограничений практически не имеет. Побочных явлений при применении препарата практически не отмечается, однако следует осторожно применять препарат у больных с диабетической ретинопатией (курс не должен превышать 7–10 дней) из-за способности Мексидола потенцировать пролиферативные процессы при длительном применении.

Для оценки эффективности препарата Мексидол у пациентов с глаукомной оптической нейропатией нами было проведено исследование, включившее 139 человек. Пациенты были разбиты на 3 группы. 48 человек составили контрольную группу, с результатами которых была проведена сравнительная оценка некоторых параметров, характеризующих функциональное состояние глаз больных до начала лечения, в течение терапии и после нее. Данные пациенты получали кавинтон, солкосерил и трентал.

Сорок пять человек получали монотерапию препаратом Мексидол. Перед началом лечения всем пациентам оценивали остроту зрения с коррекцией, светочувствительность сетчатки и периферическое поле зрения (с

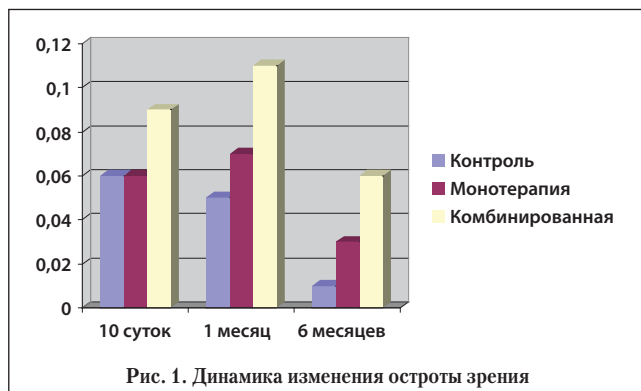


Рис. 1. Динамика изменения остроты зрения

помощью сферопериметра и на приборе Ostorpus-101), 13 пациентам проведена ретиноматография с помощью прибора HRT-II с последующей калибровкой.

После проведения 10-дневного курса препаратом Мексидол были выявлены следующие изменения. Острота зрения повысилась в среднем на 0,05–0,2 (в среднем 0,064 $p < 0,05$) у 41 пациента, осталась без изменений у 4 пациентов. Снижение остроты зрения после терапии Мексидолом не выявлено. Отмечено расширение периферического поля зрения в среднем на 60–110° (78,3° $p < 0,05$) у 35 пациентов. У остальных пациентов значимого расширения поля зрения не наблюдалось. Отрицательной динамики периферического поля зрения не выявлено ни у одного пациента. По данным компьютерной периметрии, светочувствительность сетчатки улучшилась у 38 пациентов (MD на 3–5,9). У остальных пациентов изменений не отмечалось.

46 пациентов находились на комбинированной терапии Мексидолом, кавинтоном, солкосерилем и тренталом. Отмечено улучшение остроты зрения у 39 пациентов на 0,05–0,3 (в среднем на 0,08 $p < 0,05$). У 7 пациентов острота зрения не изменилась. Расширение периферического поля зрения отмечалось у 41 пациента в среднем на 80–140° (91,7° $p < 0,05$). У 5 пациентов значимого изменения поля зрения не выявлено. Улучшение светочувствительности сетчатки отмечено у 42 пациентов в среднем на 4,71 $p < 0,05$. Отрицательной динамики светочувствительности сетчатки и периферического поля зрения ни у одного пациента не отмечалось.

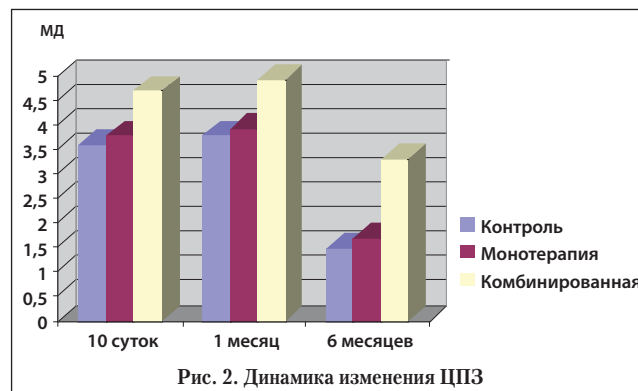


Рис. 2. Динамика изменения ЦПЗ

Учитывая вышеперечисленные результаты необходимо отметить, что результаты, полученные у пациентов, получавших монотерапию Мексидолом, сопоставимы с результатами, полученными в контрольной группе. Комбинированное лечение с добавлением препарата Мексидол позволяет добиться лучших результатов по сравнению с контрольной группой.

При оценке функциональных показателей зрения через 6 мес. после проведенного лечения отмечается повышение остроты зрения на 0,05–0,1 (на 0,03) от исходного, расширение периферического поля зрения на 60–90° (71,2°) в группе монотерапии Мексидолом. В группе комбинированной терапии отмечается увеличение остроты зрения на 0,05–0,15 (0,06) и расширение периферических полей зрения на 70–90° (78,7°). В контрольной группе острота зрения повысилась на 0,03–0,01 (0,01) и отмечено расширение периферических поле зрения на 40–70° (43,3°), что можно считать статистически недостоверным.

Как видно из полученных результатов, максимальная эффективность проводимого лечения во всех группах отмечается к концу первого месяца после проводимой терапии. Через полгода отмечается регресс функциональных показателей зрения во всех группах (рис. 1, 2).

Таким образом, можно рекомендовать применение Мексидола у больных дистрофическими заболеваниями заднего отдела глаза, что способствует повышению резистентности к гипоксии и снижению выраженности клинических проявлений зрительных расстройств.