

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

И. А. Волчегорский¹, Е. В. Тур¹, О. В. Соляникова¹, В. С. Рыкун¹,
М. С. Сумина², В. Н. Дмитриенко², Е. В. Бердникова¹

Проведено проспективное рандомизированное простое “слепое” контролируемое исследование влияния отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипин, реамберин, мексидол) на эффективность комплексного лечения больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Установлено, что двухнедельное внутривенное введение производных 3-оксипиридина (эмоксипина и мексидола) оказывает ретинопротекторное действие через 14 дней от начала лечения с отсроченными на 3 месяца изменениями скорости кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС). Ретинопротекторный эффект эмоксипина (разовая доза 150 мг) проявился уменьшением горизонтальных размеров слепого пятна через 2 недели с последующим уменьшением конечной диастолической скорости кровотока в ЦАС через 3 месяца после окончания инфузионной терапии. Применение мексидола (разовая доза 300 мг) через 14 дней от начала лечения вызвало расширение суммарного поля зрения при использовании тестового объекта площадью 16 мм² с сопутствующим снижением порога электрической чувствительности зрительного нерва и уменьшением выраженности ПОУГ-ассоциированной гипотимии. Через 3 месяца после окончания введения мексидола возросли все скоростные показатели кровотока в ЦАС. Реамберин (разовая доза 400 мл 1,5% раствора реамберина, представляющего сочетание полиэлектролитной смеси меглумина натрия сукцината) не оказывал ретинопротекторного действия, но вызывал проатерогенные изменения липидного спектра крови и отсроченное на 3 месяца увеличение конечной диастолической скорости кровотока в ЦАС. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, превосходит изолированные производные 3-оксипиридина (эмоксипин) и янтарной кислоты (реамберин) по выраженности ретинопротекторного эффекта, позитивному влиянию на состояние зрительного нерва и настроению больных ПОУГ.

Ключевые слова: производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты, первичная открытоугольная глаукома, ретинопротекторное действие

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома относится к числу наиболее распространенных офтальмологических заболеваний, характеризуется прогрессивным течением и занимает лидирующую позицию в нозологической структуре инвалидности в связи со слепотой [6, 7]. В первую очередь это касается наиболее часто встречающейся формы глаукоматозного процесса — первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ; N40.1 по МКБ-10) [7]. Патогенетической основой данного заболевания является

оптическая нейропатия, развитие которой традиционно связывают с повышением внутриглазного давления, нарушениями внутриглазного кровотока и активацией свободнорадикального окисления в структурах сетчатки [7]. Это обозначает перспективу использования лекарственных средств (ЛС), обладающих антигипоксическим и антиоксидантным действием, в комплексном лечении ПОУГ. К числу таких ЛС относится мексидол, который продемонстрировал значимую ретинопротекторную активность и способность корректировать нарушения зрения при ПОУГ [8]. Мексидол по химической структуре одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Данное обстоятельство позволяет предположить, что изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) и янтарной кислоты (реамберин) также могут оказаться эффективными в коррекции глаукоматозного процесса. Представленная статья посвящена сравнительному анализу эффективности

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) и кафедра глазных болезней (зав. — В. С. Рыкун) ГБОУ ВПО “Челябинская государственная медицинская академия” Минздрава России, Челябинск, ул. Воровского, 64.

² Микрохирургическое отделение (зав. — В. Н. Дмитриенко) ГМЛПУЗ “Челябинская областная клиническая больница”, Медгородок.

эмоксипина, реамберина и мексидола в комплексном лечении ПОУГ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено краткосрочное проспективное рандомизированное простое “слепое” контролируемое исследование влияния эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид), реамберина (N-(1-дезоксиглюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат) и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) на динамику остроты зрения и размеров полей зрения в сопоставлении с изменениями показателей светочувствительности сетчатки, электрофизиологических характеристик зрительного нерва и состояния внутриглазного кровотока в течение 3,5 месяцев от начала применения изученных ЛС.

Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации, Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, Корея, 2008 г.) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). На основании письменного информированного согласия для исследования было отобрано 128 больных ПОУГ I–III стадий, поступивших в офтальмологическое отделение Челябинской областной клинической больницы для планового консервативного лечения. В исследование включали пациентов в возрасте не моложе 40 и не старше 70 лет с компенсированными (“целевыми”) показателями внутриглазного давления. Критериями исключения являлись: ПОУГ терминальной стадии, наличие иных видов глаукомы, выраженные рубцовые изменения роговицы, наличие анамнестических указаний на увеит, отслойку сетчатки, тромбоз центральной артерии или центральной вены сетчатки, миопия с длиной переднезадней оси глаза более 26 мм, беременность, острые нарушения коронарного и церебрального кровотока, нарушения ритма сердца, алкоголизм, онкологические и психические заболевания. Помимо ПОУГ пациенты, включенные в исследование, страдали сопутствующими заболеваниями. В изученной совокупности больных наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (48 случаев), значительно реже ишемическая болезнь сердца (9 случаев), сахарный диабет (7 случаев) и дисциркуляторная энцефалопатия (5 случаев). В единичных случаях пациенты страдали вегето-сосудистой дистонией, аутоиммунным тиреоидитом, диффузным зобом, хроническим пиелонефритом и хроническим гастритом.

Лечение ПОУГ проводилось в соответствии с действующим федеральным стандартом [9]. В конъюнктивальный мешок пораженного глаукоматозным процессом глаза по индивидуальным показаниям проводили инстилляцию β -адреноблокатора (бетаксолол), ингибитора карбоангидразы (бринзоламид), синтетических аналогов простагландина F₂ α (травопрост или латанопрост) и комбинированного препарата “фотил”

(пилокарпина гидрохлорид + тимолола малеат). Наиболее часто (в 118 случаях) проводили монотерапию ПОУГ, значительно реже применяли комбинацию из 2–3 препаратов. 32 больных не получали фармакотерапии ПОУГ в связи с достижением устойчивой компенсации внутриглазного давления на предыдущих этапах лечения. Чаще всего такая компенсация была достигнута в результате оперативного вмешательства (непроникающей глубокой склерэктомии) за 3 месяца до начала исследования. Для лечения сопутствующих заболеваний больные по показаниям получали ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, сахароснижающие средства для приема внутрь, препараты инсулина, мерказолил, индапамид. С помощью рандомизации методом последовательных номеров [5] больные, включенные в исследование, были распределены на 4 равновеликие группы.

Больным I (контрольной) группы дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл раствора, состоящего из 10 мл 4 % KCl и 390 мл 0,9 % NaCl. Больные II группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 300 мг мексидола (ООО “Фармасофт”, Москва) разведенного в 400 мл 0,9 % NaCl. Пациентам III группы ежедневно проводили внутривенное капельное введение 400 мл 1,5 % раствора реамберина представляющего сочетание полиэлектrolитной смеси меглумина натрия сукцината (НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург). Больным IV группы тем же путем ежедневно вводили 150 мг эмоксипина (Московский эндокринный завод) в 400 мл изотонического раствора NaCl. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней. За день до начала лечения у больных проводили подробную оценку офтальмологического статуса с дополнительным изучением ПОУГ-ассоциированных аффективных нарушений. По истечении двух недель инфузионной терапии проводили повторную регистрацию изучаемых параметров. Заключительную оценку состояния пациентов осуществляли через 3 месяца после окончания инфузионной терапии.

Изучение офтальмологического статуса больных включало биомикроскопию, офтальмотонометрию и тонографию, гониоскопию, визометрию, кинетическую квантитативную периметрию, статическую компьютерную периметрию, определение порога электрической чувствительности (ПЭЧ) и лабильности (ЭЛ) зрительного нерва, офтальмоскопию с фотографированием глазного дна и доплерографическую оценку кровотока сетчатки и зрительного нерва. Наличие и тяжесть ПОУГ-ассоциированной депрессивной симптоматики изучали с помощью русскоязычной версии опросника PHQ-9 [3]. Учитывая известное значение атерогенных дислипидемических расстройств в прогрессировании ПОУГ [7], проводили дополнительное изучение липидемических параметров. О состоянии липидного обмена судили по общему содержанию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, а так-

же по показателям липопротеинового распределения холестерина.

Статистический анализ выполнен с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и SPSS 13.0. Неравномерное течение двусторонней ПОУГ [7] обусловило формирования выборок для статистической обработки показателей офтальмологического статуса не по количеству пациентов, а по числу обследованных глаз, сохранявших зрительную функцию. Данный подход является общепринятым в офтальмологических исследованиях. Для остальных параметров объем выборки определялся числом обследованных больных. Качественные (номинальные) показатели, характеризующие сформированные группы на начальном этапе исследования, выражали абсолютным числом случаев встречаемости изучаемых признаков. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) показатели обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп применяли критерий множественных сравнений Краскелла-Уоллиса. В случае выявления неоднородности групп характер межгрупповых различий уточняли с помощью U-критерия Манна-Уитни (для интервальных и ординальных данных) или точного критерия Фишера (для номинальных данных). Анализ динамики интервальных и номинальных показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, предназначенного для суждения о значимости различий в связанных выборках. О достоверности межгрупповых различий через 14 дней и 3,5 мес от начала лечения судили по U-критерию Манна-Уитни. Для исключения статистических ошибок I-го рода [5] результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении однонаправленных достоверных различий с исходным уровнем в группах, где применяли изученные ЛС и с конечными показателями в контрольной группе. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных, включенных в исследование, глаукоматозный процесс охватывал оба глаза и зачастую характеризовался неравномерным течением. У 21 пациента на одном из глаз была выявлена ПОУГ IV (терминальной) стадии, связанной с полной утратой зрения. В такой ситуации проводили динамическое обследование только контралатерального глаза с ПОУГ I-III стадий. В общей сложности было обследовано 234 глаза. В большинстве случаев отмечалась ПОУГ II стадии (172; 73,5 %). III стадия заболевания встречалась значительно реже (43; 18,4 %). I стадия ПОУГ была зарегистрирована лишь в 19 случаях (8,1 %).

Анализ исходного офтальмологического статуса продемонстрировал соответствие тонометрических показателей внутриглазного давления “целевому” уровню на фоне более чем 1,5-кратного увеличения коэффициента Беккера и существенного уменьшения минутной скорости образования внутриглазной жидкости. Средние величины “истинного внутриглазного давления” и коэффициент “легкости оттока” приближались к нижней границе нормы [6]. В целом, полученные данные иллюстрируют эффективность предшествующих этапов комплексного лечения ПОУГ. Вместе с тем кровотоки в артериях глазного яблока и орбиты обследованных пациентов характеризовался существенным замедлением (таблица). Это касалось всех параметров кровотока в глазной артерии (ГА), большинства гемодинамических показателей задней короткой цилиарной артерии (ЗКЦА), а также максимальной систолической (V_{\max}) и конечной диастолической (V_{\min}) скоростей кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС). Кроме того, у больных отмечалось существенное уменьшение остроты зрения, сужение полей зрения, увеличение размеров слепого пятна и в ряде случаев его “прорыв на периферию”. Значения ПЭЧ и ЭЛ зрительного нерва существенно отклонялись от границ диапазона нормы [10]. Установленные факты соответствуют представлениям о прогрессировании нейродистрофического поражения ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва при ПОУГ даже на фоне компенсации расстройств внутриглазной гидродинамики. По-видимому, это связано с сопутствующими расстройствами внутриглазного кровотока. О такой возможности свидетельствует корреляционный анализ, проведенный на интегральной совокупности больных, включенных в исследование. Установлено, что вертикальный размер слепого пятна нарастает по мере снижения V_{\max} и V_{\min} в ЗКЦА ($r_s = -0,271$; $p < 0,001$ и $r_s = -0,217$; $p = 0,007$ соответственно). Значения интегрального показателя тяжести аффективных нарушений соответствовали минимальной выраженности симптомов депрессии [3]. Вместе с тем корреляционный анализ продемонстрировал обратную зависимость связанных с депрессией функциональных ограничений от показателей V_{\max} в ГА и средней скорости (V_{med}) кровотока в ЗКЦА ($r_s = -0,199$; $p = 0,038$ и $r_s = -0,222$; $p = 0,02$ соответственно).

Сформированные группы пациентов были однородными по большинству показателей анамнеза ПОУГ и офтальмологического статуса, характеру сопутствующих заболеваний, базисной фармакотерапии ПОУГ и сопутствующих заболеваний, возрасту и половому составу ($p = 0,052 - 0,99$). Исключение составила длительность ПОУГ, которая оказалась наименьшей в группе “эмоксипин”. Средние показатели продолжительности заболевания в контрольной группе, группах “мексидол” и “реамберин” (соответственно, $3,15 \pm 0,43$; $3,44 \pm 0,51$ и $2,07 \pm 0,26$ года) значимо превышали соответствующую величину в группе “эмок-

Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику офтальмологического статуса больных ПОУГ ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 58$ глаз)			Мексидол ($n = 59$ глаз)			Реамберин ($n = 52$ глаза)			Эмоксипин ($n = 59$ глаз)		
	до лечения	после лечения	через 3 месяца	до лечения	после лечения	через 3 месяца	до лечения	после лечения	через 3 месяца	до лечения	после лечения	через 3 месяца
<i>Данные визометрии</i>												
Средняя острота зрения без коррекции	0,61 ± 0,05	0,61 ± 0,05	0,54 ± 0,40*	0,51 ± 0,05	0,58 ± 0,05	0,50 ± 0,05	0,51 ± 0,05	0,52 ± 0,06	0,47 ± 0,05	0,55 ± 0,05	0,57 ± 0,05	0,52 ± 0,05
Средняя острота зрения с коррекцией	0,82 ± 0,04	0,85 ± 0,03*	0,83 ± 0,29	0,86 ± 0,03	0,87 ± 0,03	0,87 ± 0,03	0,80 ± 0,04	0,8 ± 0,05	0,81 ± 0,04	0,85 ± 0,03	0,88 ± 0,03	0,86 ± 0,03
<i>Данные периметрии</i>												
Суммарное поле (объект 1 мм ²), град.	518,95 ± 24,08	530,69 ± 24,63	497,16 ± 198,84	553,80 ± 19,77	568,9 ± 21,35	560,69 ± 22,27	512,54 ± 23,77	523,08 ± 22,99	494,04 ± 28,62	543,35 ± 24,85	563,22 ± 20,68	574,41 ± 19,36
Суммарное поле (объект 16 мм ²), град.	640,05 ± 18,55	654,03 ± 17,29	633,24 ± 147,63	664,83 ± 15,34	682,9 ± 17,4**	672 ± 17,44	633,75 ± 20,10	647,31 ± 18,19	637,79 ± 19,05	681,51 ± 14,41	684,37 ± 11,65	681,92 ± 13,42
Максимальное сужение (объект 1 мм ²), град.	33,53 ± 1,84	32,16 ± 2,05	34,33 ± 16,48	32,14 ± 2,09	29,25 ± 2,13	31,19 ± 2,16	34,08 ± 2,50	33,44 ± 2,34	34,98 ± 2,57	29,07 ± 2,21	28,31 ± 2,24	28,36 ± 1,86
Максимальное сужение (объект 16 мм ²), град.	23,78 ± 1,97	23,66 ± 2,14	25,02 ± 17,77	19,07 ± 1,73	17,42 ± 2,19	18,14 ± 2,16	23,00 ± 2,38	23,08 ± 2,32	24,71 ± 2,21	19,05 ± 2,25	18,31 ± 1,93	17,95 ± 1,84
Пороговая величина светочувствительности макулярной области, дБ	28,98 ± 0,92	30,79 ± 0,71*	28,74 ± 7,96	30,90 ± 0,87	31,64 ± 0,85	30,71 ± 0,88	30,60 ± 0,71	31,13 ± 0,92	30,65 ± 0,94	31,58 ± 0,62	32,00 ± 0,60	32,05 ± 0,67
Суммарная светочувствительность сетчатки, дБ	1502,90 ± 82,56	1582,6 ± 85,8*	1572,8 ± 654,3*	1631,49 ± 75,52	1696,66 ± 75,92	1631,71 ± 78,81	1543,64 ± 88,75	1631,71 ± 85,47	1638,90 ± 89,69	1677,98 ± 68,21	1740,39 ± 68,89	1729,02 ± 70,34
Минимальная светочувствительность сетчатки, дБ	9,10 ± 1,11	11,36 ± 1,08*	11,19 ± 8,07*	11,90 ± 1,16	13,19 ± 1,29	11,41 ± 1,21	9,15 ± 1,17	10,23 ± 1,24	9,73 ± 1,29	11,27 ± 1,21	12,63 ± 1,09	12,29 ± 1,09
Горизонтальный размер слепого пятна, град.	10,41 ± 0,37	10,08 ± 0,42	9,15 ± 2,7*	9,69 ± 0,39	8,64 ± 0,49	8,15 ± 0,46	9,17 ± 0,48	9,19 ± 0,35	9,37 ± 0,36	9,87 ± 0,46	8,89 ± 0,47**	8,56 ± 0,36

Продолжение таблицы

Показатель	Контрольная группа (n = 58 глаз)			Мексидол (n = 59 глаз)			Реамберин (n = 52 глаза)			Эмоксипин (n = 59 глаз)		
	до лечения	после лечения	через 3 месяца	до лечения	после лечения	через 3 месяца	до лечения	после лечения	через 3 месяца	до лечения	после лечения	через 3 месяца
Вертикальный размер слепого пятна, град.	9,73 ± 0,52	8,53 ± 0,5*	8,7 ± 3,47*	7,45 ± 0,43	7,24 ± 0,53	7,17 ± 0,48	8,17 ± 0,68	7,94 ± 0,5	8,34 ± 0,52	8,93 ± 0,46	8,2 ± 0,46	7,87 ± 0,59
<i>Электрофизиологические показатели состояния зрительного нерва</i>												
ПЭЧ, мА	234,74 ± 19,75	208,86 ± 18,11	222,83 ± 153,04	184,40 ± 13,74	163,5 ± 12,98**	173,02 ± 17,81	223,10 ± 19,79	167,00 ± 13,70	183,26 ± 15,63	118,12 ± 15,73	163,33 ± 15,00	157,19 ± 11,13
ЭЛ, Гц	39,28 ± 3,26	34,41 ± 1,54*	37,62 ± 9,32	36,79 ± 1,61	37,26 ± 1,60	35,91 ± 1,15	38,28 ± 2,74	35,71 ± 1,99	35,52 ± 1,52	38,71 ± 3,50	34,67 ± 1,69	35,21 ± 1,41
<i>Кровоток в артериях орбиты и глазного яблока</i>												
ГА V _{max} , см/с	25,63 ± 0,79	25,79 ± 0,79	26,08 ± 4,89	26,95 ± 0,78	28,87 ± 1,00	28,21 ± 0,64	26,75 ± 0,75	28,09 ± 0,82	26,81 ± 0,70	26,10 ± 0,79	27,77 ± 0,79	27,34 ± 0,61
ГА V _{med} , см/с	13,66 ± 0,61	14,67 ± 0,62	14,31 ± 3,36	15,06 ± 0,62	15,80 ± 0,64	16,00 ± 0,58	13,98 ± 0,69	14,79 ± 0,83	14,41 ± 0,68	12,48 ± 0,84	13,07 ± 0,74	13,76 ± 0,69
ГА V _{min} , см/с	7,15 ± 0,42	7,16 ± 0,43	6,78 ± 2,60	7,50 ± 0,52	7,74 ± 0,52	8,25 ± 0,49	7,74 ± 0,53	8,17 ± 0,62	8,23 ± 0,63	9,35 ± 0,53	10,01 ± 0,73	9,09 ± 0,63
ГА RI	0,72 ± 0,01	0,72 ± 0,01	0,74 ± 0,08*	0,73 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,71 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,73 ± 0,02	0,73 ± 0,01	0,72 ± 0,02	0,73 ± 0,01	0,73 ± 0,01
ЦАС V _{max} , см/с	13,11 ± 0,46	13,76 ± 0,44	13,58 ± 2,33	13,34 ± 0,45	13,80 ± 0,44	15,31 ± 0,34**	12,89 ± 0,42	13,10 ± 0,40	13,73 ± 0,3	13,40 ± 0,36	14,16 ± 0,45	14,40 ± 0,44
ЦАС V _{med} , см/с	7,78 ± 0,32	8,35 ± 0,25	8,06 ± 1,69	7,71 ± 0,30	8,32 ± 0,33	9,36 ± 0,23**	7,27 ± 0,31	7,33 ± 0,32	8,19 ± 0,27	6,69 ± 0,41	7,33 ± 0,40	7,57 ± 0,39
ЦАС V _{min} , см/с	3,69 ± 0,19	3,78 ± 0,17	3,46 ± 1,02	4,09 ± 0,50	4,05 ± 0,27	4,35 ± 0,20**	3,75 ± 0,30	3,89 ± 0,28	4,11 ± 0,22**	5,08 ± 0,32	5,31 ± 0,44	4,70 ± 0,27**
ЦАС RI	0,73 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,75 ± 0,07	0,73 ± 0,01	0,71 ± 0,01	0,72 ± 0,01	0,74 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,72 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,72 ± 0,01	0,72 ± 0,01**
ЗКЦА V _{max} , см/с	8,31 ± 0,27	7,96 ± 0,18	9,74 ± 12,62	9,79 ± 0,35	9,09 ± 0,27	8,55 ± 0,23	8,06 ± 0,26	8,75 ± 0,38	8,29 ± 0,22	8,12 ± 0,25	8,54 ± 0,34	8,32 ± 0,27
ЗКЦА V _{med} , см/с	5,34 ± 0,18	5,29 ± 0,15	5,40 ± 1,03	7,01 ± 0,88	5,67 ± 0,18	5,36 ± 0,17	5,17 ± 0,18	5,43 ± 0,26	5,34 ± 0,17	4,46 ± 0,26	4,79 ± 0,28	4,81 ± 0,22
ЗКЦА V _{min} , см/с	2,69 ± 0,16	2,53 ± 0,09	2,64 ± 0,78	3,10 ± 0,21	2,91 ± 0,16	3,07 ± 0,14	2,64 ± 0,13	3,26 ± 0,22	2,70 ± 0,14	3,51 ± 0,20	3,34 ± 0,24	3,37 ± 0,19
ЗКЦА RI	0,69 ± 0,01	0,68 ± 0,01	0,67 ± 0,07	0,69 ± 0,01	0,69 ± 0,01	0,67 ± 0,01	0,69 ± 0,01	0,67 ± 0,01	0,70 ± 0,01	0,68 ± 0,01	0,68 ± 0,01	0,69 ± 0,01

Примечания.

1. Группы не отличались по исходным величинам большинства изученных показателей ($p = 0,06 - 0,95$; критерий Краскелла-Уоллиса), исключение составили суммарное поле (объект 16 мм²), вертикальный размер слепого пятна, V_{min} в ГА, V_{min} в ЦАС, V_{min} в ЗКЦА, V_{med} в ЗКЦА и V_{max} в ЗКЦА ($p = 0,047 - < 0,001$ по критерию Краскелла-Уоллиса); расшифровки аббревиатур скоростных характеристик кровотока представлены в тексте статьи.

2. Полужирным шрифтом выделены параметры, по которым были установлены достоверные различия.

3.* — Различия достоверны по отношению к исходным показателям в контрольной группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона).

4.** — Однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группах антиоксидантной терапии ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями контрольной группы ($p < 0,05$; U-критерий Манна-Уитни).

5. В процессе исследования из группы “реамберин” вышло 3 пациента, что привело к сокращению выборки в этой группе с 32 до 29.

сипин” ($1,92 \pm 0,24$ года; $p < 0,05$ во всех случаях). Данная группа характеризовалась также наибольшими показателями исходной величины суммарного поля зрения (объект 16 мм²) и V_{min} в артериях глазного яблока и орбиты (таблица). V_{max} и V_{med} в ЗКЦА оказались наибольшими у пациентов группы “мексидол”. Исходные различия подобного рода допускаются в контролируемых исследованиях ЛС при условии сопоставимости групп по большинству клинически значимых показателей [5].

Через 2 недели после начала лечения у больных контрольной группы было отмечено существенное улучшение офтальмологического статуса. Это проявилось значимым уменьшением вертикального размера

слепого пятна с параллельным нарастанием светочувствительности сетчатки и остроты зрения с максимальной коррекцией (таблица). Следует подчеркнуть, что уменьшение вертикального размера слепого пятна, а также прирост минимальной и суммарной светочувствительности сетчатки относительно исходных значений сохранялись через 3,5 месяца от начала лечения. Кроме того, на заключительном этапе исследования отмечалось достоверное уменьшение горизонтальных размеров слепого пятна. В целом, полученные данные свидетельствуют об эффективности базисной терапии, которая осуществлялась в соответствии с федеральным стандартом лечения ПОУГ [9]. К сожалению, даже на фоне проводимой терапии у

больных I (контрольной) группы через 2 недели от начала лечения уменьшалась ЭЛ зрительного нерва, а к концу исследования достоверно нарастал индекс резистентности (RI) ГА с сопутствующим снижением остроты зрения без коррекции. Одновременно отмечалось значимое увеличение холестерина по сравнению с предтерапевтическим уровнем ($5,42 \pm 0,18$ ммоль/л против $4,94 \pm 0,16$ ммоль/л; $p = 0,002$). Не исключено, что атерогенная направленность изменений холестерина имеет прямое отношение к нарастанию сопротивления кровотоку в ГА и за счет этого ограничивает терапевтическую эффективность стандартного лечения.

Включение внутривенного курсового введения эмоксипина в схему комплексной терапии ПОУГ не оказало никакого влияния на динамику подавляющего большинства изученных показателей (таблица). Однако через 14 дней от начала инфузионного применения эмоксипина было отмечено достоверное уменьшение горизонтального размера слепого пятна как по сравнению с исходными значениями, так и относительно конечных показателей контрольной группы. Данное проявление ретинопротекторного эффекта эмоксипина носило транзиторный характер и нивелировалось через 3 мес после завершения инфузионной терапии. Возможно, это связано с уменьшением V_{\min} в ЦАС через 3,5 мес после начала лечения эмоксипином. Не исключено, что гипоперфузия сетчатки под действием этого производного 3-оксипиридина обусловлена потенцированием ГАМК-ергических механизмов вазодилатации [4]. Такая возможность иллюстрируется значимым снижением индекса резистентности (RI) ЦАС на заключительном этапе исследования (таблица).

Курсовое применение реамберина не привело к позитивным изменениям состояния больных ПОУГ, но через 2 недели от начала лечения вызвало достоверное нарастание холестерина липопротеинов очень низкой плотности ($1,44 \pm 0,09$ ммоль/л против исходных $1,24 \pm 0,09$ ммоль/л в группе “реамберин” и конечных $1,16 \pm 0,11$ ммоль/л в контрольной группе; $p < 0,05$ в обоих случаях) и коэффициента атерогенности ($3,94 \pm 0,15$ против исходного $3,51 \pm 0,2$ в группе “реамберин” и конечных $3,45 \pm 0,18$ в контрольной группе; $p < 0,05$ в обоих случаях). Это соответствует ранее опубликованным данным о проатерогенном эффекте 14-дневного введения реамберина [1]. Через 3 мес после завершения курса инфузаций реамберина у больных ПОУГ отмечалось значимое нарастание V_{\min} в ЦАС. Вероятно, отсроченное увеличение данного показателя отражает увеличение ригидности стенок ЦАС за счет её атеросклеротического поражения в связи с проатерогенными изменениями липидного спектра крови.

Наиболее эффективным из трех изученных ЛС оказался мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Курсовое

применение мексидола у больных ПОУГ привело к значимому нарастанию суммарного поля зрения при использовании тестового объекта площадью 16 мм^2 и существенно снизило ПЭЧ зрительного нерва через 2 недели от начала лечения (таблица). Кроме того, мексидол оказался единственным из изученных ЛС способным корригировать ПОУГ-ассоциированную депрессивную симптоматику. Это проявилось достоверным уменьшением “гипотимии” через 14 дней от начала курсового введения мексидола ($0,13 \pm 0,1$ баллов против исходных $0,34 \pm 0,14$ баллов в группе “мексидол” и конечных $0,34 \pm 0,12$ баллов в контрольной группе; $p < 0,05$ в обоих случаях). Отмеченные позитивные эффекты мексидола, также как при использовании эмоксипина, носили транзиторный характер и нивелировались через 3 мес по окончании терапии. На заключительном этапе исследования мексидол, подобно реамберину, увеличивал скорость кровотока в ЦАС (таблица). При этом, в отличие от реамберина, мексидол не вызывал проатерогенных изменений липидограммы. Ни одно из изученных ЛС не повлияло на динамику средних показателей остроты зрения больных ПОУГ.

В целом результаты проведенного исследования продемонстрировали ретинопротекторное действие курсового внутривенного введения эмоксипина и мексидола больным ПОУГ. По-видимому, данный эффект производных 3-оксипиридина не связан с их влиянием на кровообращение сетчатки. Об этом свидетельствует асинхронность ретинопротекторного действия и отсроченных изменений кровотока в ЦАС после введения эмоксипина и мексидола (таблица). Кроме того, отмечена противоположная направленность изменений скорости кровотока в ЦАС под действием этих ЛС. Стоит добавить, что реамберин так же как мексидол, ускорявший кровоток в ЦАС, не оказал позитивного влияния на состояние сетчатки и зрительного нерва. Ни одно из изученных ЛС не вызвало позитивной динамики липидемических показателей. Иерархия изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты по эффективности использования при ПОУГ совпадает с их распределением по выраженности антигипоксического действия [2]. Это позволяет рассматривать антигипоксическое действие отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в качестве основы их терапевтического эффекта в комплексном лечении ПОУГ. О справедливости данного положения свидетельствует наибольшая коррекция офтальмологического статуса при лечении мексидолом. Данное ЛС превосходит эмоксипин и реамберин как по антигипоксической активности [2], так и по способности корригировать сужение полей зрения, понижение чувствительности зрительного нерва и сопутствующее развитие гипотимии у больных ПОУГ.

ВЫВОДЫ

1. Двухнедельное внутривенное введение производных 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) в рамках комплексного лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) оказывает ретинопротекторное действие через 14 дней от начала лечения с отсроченными на 3 месяца изменениями скорости кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС).

2. Ретинопротекторный эффект курсового применения эмоксипина в разовой дозе 150 мг проявляется уменьшением горизонтальных размеров слепого пятна через 2 недели с последующим уменьшением конечной диастолической скорости кровотока в ЦАС через 3 мес после окончания инфузионной терапии.

3. Ретинопротекторный эффект курсового применения мексидола в разовой дозе 300 мг через 14 дней от начала лечения проявляется расширением суммарного поля зрения при использовании тестового объекта площадью 16 мм² с сопутствующим снижением порога электрической чувствительности зрительного нерва и уменьшением выраженности ПОУГ-ассоциированной гипотимии. Через 3 мес после окончания введения мексидола возросли все скоростные показатели кровотока в ЦАС.

4. Двухнедельное внутривенное введение реамберина в разовой дозе 400 мл 1,5% раствора реамберина, представляющего сочетание полиэлектролитной смеси меглумина натрия сукцината не оказывает ретинопротекторного эффекта и не влияет на состояние зрительного нерва. Через 2 недели от начала введения реамберина у больных ПОУГ развиваются проатероген-

ные изменения липидного спектра крови и отсроченное на 3 мес увеличение конечной диастолической скорости кровотока в ЦАС.

5. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, превосходит изолированные производные 3-оксипиридина (эмоксипин) и янтарной кислоты (реамберин) по выраженности ретинопротекторного эффекта, позитивному влиянию на состояние зрительного нерва и настроение больных ПОУГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Тер. арх.*, 77(10), 10 – 15 (2005).
2. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Патогенез*, 6(3), 50 – 51 (2008).
3. И. А. Волчегорский, Е. В. Тур, О. В. Соляникова и др., *Уральский мед. журн.*, 93(1), 50 – 57 (2012).
4. А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 10, 11 – 13 (2010).
5. В. В. Двойрин, А. А. Клименков, *Методика контролируемых клинических испытаний*, Медицина, Москва (1985).
6. *Национальное руководство по глаукоме (путеводитель) для поликлинических врачей*, Е. А. Егоров, Ю. С. Астахов, А. Г. Щуко (ред.), Москва (2008).
7. А. П. Нестеров, *Глаукома*, Медицина, Москва (1995).
8. Б. В. Обруч, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2004).
9. *Стандарт медицинской помощи больным глаукомой*. Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 октября 2006 г. № 708.
10. Н. А. Шигина, И. Г. Куман, Т. С. Хейло и др., *Клин. офтальмол.*, 2(2), 66 – 70 (2001).

Поступила 03.11.11

EFFECTIVENESS OF 3-HYDROXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES IN COMPLEX TREATMENT OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

I. A. Volchegorskii¹, E. V. Tur¹, O. V. Solyannikova², V. S. Rykun², M. S. Sumina³, V. N. Dmitrienko³, and E. V. Berdnikova²

¹ Pharmacology Department, Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² Ophthalmology Department, Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

³ Department of Eye Microsurgery, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Medgorodok, Chelyabinsk, 454076, Russia

Prospective, placebo-controlled, single-blind, randomized clinical investigation of the influence of domestic 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives (emoxipin, reamberin, mexidol) on the effectiveness of a complex treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) has been performed in a group of patients. It is established that intravenous infusion of 3-hydroxypyridine derivatives (emoxipin and mexidol) for two weeks, beginning 14 days after the start of POAG treatment, produced a retinoprotective action, with three months postponed changes in the central retinal artery (CRA) blood velocity. The retinoprotective effect of emoxipin (single dose, 150 mg) was manifested by reduction in the horizontal size of blind spot in two weeks, with the subsequent reduction of the CRA end-diastolic blood velocity observed three months after finish of the infusion therapy. The administration of mexidol (single dose, 300 mg) after 14 days of treatment led to widening of the summarized field of vision (test-object square, 16 mm²), accompanied by a decrease in the electrosensitivity threshold of the optic nerve and the intensity of POAG-associated hypothyria. All indices of CRA blood velocity increased three months after termination of mexidol infusions. Reamberin (single dose, 400 ml 1,5% solution of reamberine, containing polyelectrolyte and meglumine succinate mixture) did not show retinoprotective action, but caused proatherogenic changes of blood lipids and 3 months postponed CRA end-diastolic blood velocity increase. The effect of mexidol (which is a derivative of both 3-hydroxypyridine and succinic acid) exceeds that of separate 3-hydroxypyridine (emoxipin) and succinic acid (reamberin) derivatives in the degree of retinoprotection and positive effect on the optic nerve condition and mood of POAG patients.

Key words: 3-Hydroxypyridine and succinic acid derivatives, primary open-angle glaucoma, retinoprotective action