



# Применение Мексидола в терапии первичной открытоугольной глаукомы

И.А. Лоскутов, д.м.н., О.М. Андрюхина, А.А. Коврижкина

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Андрюхина, a-olya86@mail.ru

Для цитирования: Лоскутов И.А., Андрюхина О.М., Коврижкина А.А. Применение Мексидола в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (11): 52–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-11-52-56

*Статья посвящена комплексной терапии первичной открытоугольной глаукомы, а именно пониманию принципов нейропротекции в патогенезе развития глаукомной оптической нейропатии. Описаны различные биохимические реакции, участвующие в апоптозе слоя нервных волокон сетчатки и процессах нейродегенерации. В Российской Федерации зарегистрирован и активно применяется референтный (оригинальный) антиоксидант с мультимодальным механизмом действия Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Благодаря своей уникальной сложной молекуле – пиридиновому основанию и производному янтарной кислоты Мексидол характеризуется высокой биодоступностью и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Наличие сукцината в молекуле также усиливает антиоксидантный эффект, что принципиально отличает препарат от других антиоксидантных аналогов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке. В основе механизма действия Мексидола лежат антиоксидантный, антигипоксантный и мембранотропный эффекты. Применение Мексидола, воздействующего на разные звенья окислительного стресса, обосновано в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. Не случайно препарат включен в стандарты медицинской помощи у больных глаукомой. Проведен анализ ряда публикаций, содержащих результаты исследований этилметилгидроксипиридина сукцината при первичной открытоугольной глаукоме I–III стадий. Разработана последовательная схема терапии Мексидолом с доказанной эффективностью, замедляющая процессы нейродегенерации и стабилизирующая зрительные функции у больных первичной открытоугольной глаукомой.*

**Ключевые слова:** глаукома, Мексидол, антиоксидант, нейропротекция, окислительный стресс

**П**ервичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к распространенным социально значимым заболеваниям. В 2018 г. показатель заболеваемости составлял 1141,7 больных на 100 тыс. взрослого населения [1]. Глаукома обычно развивается у пациентов старше 65 лет. Однако возраст может варьироваться от 40 до 90 лет. С возрастом количество больных глаукомой увеличивается в несколько раз [2]. Число пациентов с впервые выявленным заболеванием возрастает во всем мире и, по данным зарубежных авторов, к 2040 г. может достигнуть 79,76 млн [3]. Глаукома является второй основной причиной слепоты после катаракты [2].

Этиопатогенетически глаукома рассматривается как многофакторное заболевание. Снижение зрения обусловлено прежде всего развитием глаукомной оптической нейропатии из-за повреждения слоя ганглиозных клеток сетчатки, нарушения

кровотока в зрительном нерве и активации свободнорадикального окисления [3–5]. Риск гибели ганглиозных клеток сетчатки связан не только с повышенным внутриглазным давлением (ВГД), но и с глутаматной эксайтотоксичностью, окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией. В отличие от других нервных клеток ганглиозные клетки сетчатки в силу морфологических характеристик более уязвимы для митохондриальной дисфункции [6]. Глутамат считается наиболее распространенным нейротрансмиттером центральной нервной системы и, как правило, располагается внутриклеточно, высвобождаясь во время передачи нервного импульса в синапсах. Стойкий повышенный уровень внеклеточного глутамата вызывает ряд патологических процессов, таких как ишемия, окислительный стресс, апоптоз клеток, и приводит к глутаматной эксайтотоксич-



ности [7, 8]. Избыточное накопление глутамата активизирует глутаматные рецепторы, вызывая увеличение ионов  $Ca^{2+}$  в клетке постсинаптического нейрона, который запускает каскад биохимических реакций в дыхательной цепи митохондрий. Как следствие – активация NO-синтазы и накопление свободного радикала NO [9]. В норме данный радикал играет важную роль в организме человека, регулируя вазодилатацию, расслабление гладкой мускулатуры. В глазах NO способствует оттоку водянистой влаги за счет расслабления трабекулярной сети и контролирует местное кровообращение вместе с эндотелином-1 (ET-1) – вазоконстриктором, высвобождаемым эндотелиальными клетками [10]. Изменение концентрации супероксида азота и эндотелина-1 вызывает нарушение сосудистого баланса на уровне слоя ганглиозных клеток сетчатки, провоцируя развитие нейродегенерации [11]. Поэтому неконтролируемое производство NO может привести к окислительному стрессу и апоптозу. Окислительный стресс влияет на все молекулы в организме, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты (особенно дезоксирибонуклеиновую кислоту – ДНК), что может приводить к клеточному апоптозу. В ходе клинических исследований у пациентов с ПОУГ (по сравнению с пациентами группы контроля) выявлена повышенная концентрация биомаркера окисления ДНК 8'-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-оксо-dG) в трабекулярной сети и водянистой влаге. Кроме того, повреждение ДНК трабекулярной сети коррелировало с выпадением полей зрения [12, 13].

Глаукома долгое время протекает бессимптомно, что обуславливает ее позднюю диагностику. Патогномичным признаком глаукомы являются наличие дефектов поля зрения. Однако с учетом бинокулярного характера зрения человека пациент не сразу замечает появление сужения поля зрения и различных скотом [14]. В связи с этим во многих странах, в том числе в России, возникает вопрос о необходимости скринингового осмотра пациентов старше 40 лет, включающего в себя проверку остроты зрения, измерение ВГД, осмотр пациента за щелевой лампой с офтальмоскопией глазного дна и оценкой состояния диска зрительного нерва (ДЗН) и проведение оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва с оценкой слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглиозных клеток [2, 15].

Основным методом лечения глаукомы является снижение уровня ВГД, как консервативное – за счет постоянного применения гипотензивных капель, так и хирургическое, когда снизить ВГД медикаментозно невозможно, а изменения ДЗН и состояния ганглиозных клеток сетчатки прогрессируют [16]. Целевое ВГД определяется на основании имеющегося глаукоматозного поражения, текущих показателей ВГД, скорости структурно-функционального прогрессирования, других факторов риска и потенциальных побочных эффектов лечения [17].

Как уже отмечалось, в механизме гибели ганглиозных клеток сетчатки задействовано множество биохимических реакций и снижение ВГД не всегда избавляет от прогрессирования ПОУГ. Возникает необходимость в разработке дополнительных средств и препаратов, позволяющих предотвратить повреждение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс и выработка свободных радикалов могут быть точкой приложения для нейропротекции [18, 19]. Использование нейротрофических, антиоксидантных, антиэксайтотоксических, антиишемических, противовоспалительных терапевтических подходов, а также принципов нейропротекции в комплексной терапии ПОУГ дает возможность стабилизировать зрительную функцию и тем самым замедлить процесс нейродегенерации. Нейропротекторы корректируют дисбаланс между про- и антиапоптотическими процессами [20]. Несмотря на сложности, связанные с поиском универсального нейропротективного препарата, по данным многих клинических исследований, фармакотерапия этого направления продолжает активно развиваться [21–24]. В России зарегистрирован и активно применяется референтный (оригинальный) антиоксидант с мультимодальным механизмом действия Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Данное вещество включает в себя сукцинат, характеризующийся выраженной антигипоксантами активностью с прямым энергезирующим эффектом, способностью повышать резистентность клеток сетчатки к кислородному голоданию, и пиридиновое основание, обеспечивающее комплекс антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов [9]. Наличие данных соединений в структуре Мексидола обусловлены его высокая биодоступность и способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Наличие сукцината в молекуле также усиливает антиоксидантный эффект, что отличает Мексидол от другого антиоксиданта Эмоксипина [9].

Мексидол оказывает антиоксидантное, антигипоксантами и мембранотропное действие. Препарат обладает широким спектром фармакологических эффектов, осуществляемых на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Помимо нейропротекторного действия Мексидол улучшает мозговое кровообращение и микроциркуляцию. В условиях гипоксии данная молекула поддерживает работу сукцинатаоксидазного звена в цикле Кребса, запускает каскад реакций, повышающих резистентность организма к недостатку кислорода [25].

Поскольку Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) воздействует на различные звенья окислительного стресса, его применение включено в стандарты специализированной медицинской помощи



при глаукоме и Национальное руководство по глаукоме [2, 26, 27].

По данным Е.А. Егорова и соавт., в исследовании эффективности Мексидола у пациентов с ПОУГ установлен дозозависимый эффект препарата. Наибольшая эффективность отмечалась при использовании препарата в дозе 300 мг/сут. У пациентов с I–III стадиями глаукомы увеличилась острота зрения, снизился порог электрочувствительности, повысилась лабильность зрительного нерва по данным электрофизиологических исследований, а также сократилось число скотом первого порядка по данным периметрии [5].

В работе Е.С. Леоновой и соавт. описаны действие комплексного лечения внутривенного введения и перорального приема Мексидола при ПОУГ в течение трех месяцев и его влияние на толщину СНВС и показатели компьютерной периметрии. В ходе исследования выявлено достоверное улучшение световой чувствительности сетчатки у пациентов с I–II стадией глаукомы. При III стадии ПОУГ выявлена тенденция к стабилизации. При всех стадиях глаукомного процесса зафиксировано достоверное улучшение показателей толщины СНВС [28].

В проведенном ранее краткосрочном проспективном плацебо-контролируемом простом слепом рандомизированном исследовании отмечалось влияние Мексидола на динамику электрофизиологических характеристик зрительного нерва и скоростных параметров кровотока в артериях глазного яблока и орбиты в сопоставлении с из-

менениями показателей светочувствительности сетчатки, остроты зрения и размеров поля зрения в течение 3,5 месяца от начала применения препарата. Результаты продемонстрировали увеличение чувствительности зрительного нерва с развитием ретинопротекторного эффекта в течение 14-дневного курсового внутривенного введения Мексидола. Кроме того, зафиксировано увеличение показателей кровотока в центральной артерии сетчатки [4].

Поскольку Мексидол обладает дозозависимым эффектом, пациентам с различными стадиями ПОУГ рекомендована последовательная терапия в определенных терапевтических дозах: внутривенное или внутримышечное введение Мексидола 250–300 мг один раз в сутки в течение 14 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 мг (одна таблетка) три раза в день в течение двух месяцев.

Стабилизация и замедление ослабления зрительных функций у больных ПОУГ зависят не только от снижения уровня ВГД, но и от протекающих биохимических процессов, усугубляющих нейродегенеративные изменения. Поэтому применение дополнительной поддерживающей антиоксидантной терапии способно обеспечить сохранность остроты зрения и тем самым улучшить качество жизни пациентов. С учетом результатов исследований, представленных выше, целесообразно применение Мексидола в комплексной терапии пациентов с ПОУГ. ●

## Литература

1. Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2018 гг. М., 2019 // [www.gks.ru/folder/13721](http://www.gks.ru/folder/13721).
2. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. / под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
3. Sanz-Morello B., Ahmadi H., Vohra R., et al. Oxidative stress in optic neuropathies. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10 (10): 1538.
4. Волчегорский И.А., Тур Е.В., Соляникова О.В. и др. Влияние водорастворимого антиоксидантного препарата (мексидола) на чувствительность зрительного нерва и скорость кровотока в артериях глазного яблока и орбиты у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии*. 2012; 7: 35–41.
5. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А., Новикова Н.Д. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2011; 12 (3): 107–109.
6. Vernazza S., Oddone F., Tirendi S., Bassi A.M. Risk factors for retinal ganglion cell distress in glaucoma and neuroprotective potential intervention. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (15): 7994.
7. Casson R.J. Possible role of excitotoxicity in the pathogenesis of glaucoma. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 34 (1): 54–63.
8. Kumagai A., Sasaki T., Matsuoka K., et al. Monitoring of glutamate-induced excitotoxicity by mitochondrial oxygen consumption. *Synapse*. 2019; 73 (1): e22067.
9. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012; 12: 86–90.
10. Reina-Torres E., De Ieso M.L., Pasquale L.R., et al. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog. Retin. Eye Res.* 2021; 83: 100922.
11. Wareham L.K., Calkins D.J. The neurovascular unit in glaucomatous neurodegeneration. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 452.
12. Kondkar A.A., Azad T.A., Sultan T., et al. Elevated plasma level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is associated with primary open-angle glaucoma. *J. Ophthalmol.* 2020; 6571413.
13. Saccà S.C., Pascotto A., Camicione P., et al. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (4): 458–463.

# МЕКСИДОЛ®




этилметилгидроксипиридина сукцинат



Реклама

## МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ<sup>1</sup>

-  Референтный (оригинальный) препарат<sup>2</sup>
-  Противоишемическое действие, антигипоксанта́ный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты<sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>
-  Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев<sup>6, 7, 8, 9</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. Инструкции по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, [www.grls.minszdrav.ru](http://www.grls.minszdrav.ru), на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018 г.; письмо № 7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ от 07.04.2020 г. 3. Погорелый В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительных периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 9, с. 39-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 11. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г.

Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛП-Н(000086)–(РФ-РУ) от 30.10.2020 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № ЛП-Н(000107)–(РФ-РУ) от 29.12.2020 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»

дистрибутор лекарственных препаратов

ООО «НПК ФАРМАСОФТ»



14. Schuster A.K., Erb C., Hoffmann E.M., et al. The diagnosis and treatment of glaucoma. Detsch. Arztebl. Int. 2020; 117 (13): 225–234.
15. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. Leitlinie Nr. 15 c: Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (POWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose. 2006.
16. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (10): 1268–1279.
17. Vass C., Hirn C., Sycha T., et al. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; (4): CD003167.
18. Tasneem Z., Martin K., Martin K.R. Neuroprotection in glaucoma: towards clinical trials and precision medicine. Curr. Eye Res. 2020; 45 (3): 327–338.
19. Skopiński P., Radomska-Leśniewska D.M., Izdebska J., et al. New perspectives of immunomodulation and neuroprotection in glaucoma. Cent. Eur. J. Immunol. 2020; 46 (1): 105–110.
20. Jünemann A., Grieb P., Rejda R. The role of citicoline in glaucoma. Ophthalmologie. 2021; 118 (5): 439–448.
21. Weinreb R.N., Liebmann J.M., Cioffi G.A., et al. Oral memantine for the treatment of glaucoma: design and results of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 studies. Ophthalmology. 2018; 125 (12): 1874–1885.
22. Qi Y.X., Zhang J., Su X.J. Can neuroprotection effectively manage primary open-angle glaucoma? A protocol of systematic review and meta-analysis. Medicine. 2020; 99 (23): e20380.
23. Malishevskaya T.N., Yusupov A.R., Shatskikh S.V., et al. Efficacy and safety of neuroprotection in patients with primary open-angle glaucoma. Vestn. Oftalmol. 2019; 135 (2): 83–92.
24. Garcia-Medina J.J., Garcia-Medina M., Garrido-Fernandez P., et al. A two-year follow-up of oral antioxidant supplementation in primary open-angle glaucoma: an open-label, randomized, controlled trial. Acta Ophthalmol. 2015; 93 (6): 546–554.
25. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118 (12-2): 87–93.
26. Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 862н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при глаукоме».
27. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1700н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при глаукоме».
28. Леонова Е.С., Поляков С.В., Позднякова М.А. и др. Опыт нейропротекторной терапии первичной открытоугольной глаукомы на основе применения различных форм Мексидола. Вестник офтальмологии. 2015; 6: 90–93.

### Use of Mexidol in the Therapy of Primary Open-angle Glaucoma

I.A. Loskutov, PhD, O.M. Andryukhina, A.A. Kovrizhkina

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Olga M. Andryukhina, a-olya86@mail.ru

*The article focuses on the complex therapy of primary open-angle glaucoma, namely the application and understanding of the principles of neuroprotection in the pathogenesis of the development of glaucomatous optic neuropathy. Various biochemical reactions involved in the apoptosis of the retinal nerve fiber layer and in neurodegeneration processes are described. In Russian Federation, a reference antioxidant with a multimodal mechanism of action – Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) has been registered and actively used. Due to its unique complex molecule – the pyrimidine base and succinic acid derivative of compounds, Mexidol has high bioavailability and the ability to pass through the hematoencephalic barrier. The presence of succinate in the molecule also enhances the antioxidant effect, which is a fundamental difference between the drug and other antioxidant analogues presented on Russian pharmaceutical market. The mechanism of action of Mexidol is based on antioxidant, antihypoxant and membraneotropic effects. Given the wide range of action of this molecule, Mexidol acts on different links of oxidative stress, which is justified in the complex treatment of primary open-angle glaucoma, in connection with which the drug is included in the standards of medical care in patients with glaucoma. The analysis of publications of the results of the study of ethylmethylhydroxypyridine succinate by various authors in primary open-angle glaucoma of stages I–III was carried out. A sequential scheme of therapy with Mexidol has been developed, with proven efficacy, slowing down neurodegeneration processes and stabilizing visual functions in patients with primary open-angle glaucoma.*

**Key words:** glaucoma, Mexidol, antioxidant, neuroprotection, oxidative stress