

## Новые возможности применения метилэтилпиридинола в офтальмологической практике

Е.А. Егоров<sup>1</sup>, А.А. Гветадзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ ГКБ № 15 ДЗМ, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Как известно, окислительный стресс (ОС) представляет собой неотъемлемое звено патофизиологической цепи в развитии многих глазных заболеваний. Наибольшую опасность при ОС представляет образование реактивных форм кислорода (РФК), способных вызывать дефекты многих клеточных компонентов. Процесс образования РФК постоянен и происходит в основном в митохондриях, однако их уровень в норме не высок и инактивируется антиоксидантной системой. Для офтальмологов наибольший интерес представляет механизм образования РФК в тканях глазного яблока (сетчатке, хрусталике, роговице и др.). Обзор литературных данных подтверждает влияние ОС на развитие глаукомы, диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации. Важной проблемой является терапия глазных заболеваний с точки зрения подавления ОС, коррекции метаболических нарушений и ангиопротекции. В настоящее время широкое применение в офтальмологической клинической практике получили препараты с антиоксидантными и ангиопротекторными свойствами. Представлена информация о применении антиоксиданта метилэтилпиридинола в профилактике и лечении глазных заболеваний. Немаловажная часть в обзоре отводится результатам клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность метилэтилпиридинола в офтальмологической практике.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, реактивные формы кислорода, метилэтилпиридинол, антиоксидант, гиалуронат натрия, ретинопротекция, диабетическая ретинопатия, глаукома, возрастная макулярная дегенерация.

**Для цитирования:** Егоров Е.А., Гветадзе А.А. Новые возможности применения метилэтилпиридинола в офтальмологической практике. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;4:190–192.

## New possibilities of using methylaethylpyridinolum in ophthalmological practice

Е.А. Egorov<sup>1</sup>, А.А. Gvetadze<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

It is known that oxidative stress (OS) is an integral part of the pathophysiological chain in the development of many eye diseases. The most dangerous part of the OS is the formation of reactive oxygen species (ROS), capable of causing defects in many cellular components. The ROS formation is constant and occurs mainly in the mitochondria, but their level is normally low and inactivated by the antioxidant system. For ophthalmologists, the most interesting is the mechanism of ROS formation in the tissues of the eyeball (retina, lens, cornea, etc.). A review of the literature confirms the effect of OS on the development of glaucoma, diabetic retinopathy, and age-related macular degeneration. An important problem is the treatment of eye diseases in terms of OS suppression, correction of metabolic disorders and angioprotection. At present, drugs with antioxidant and angioprotective properties have become widely used in ophthalmological clinical practice. Information is provided on the use of methylaethylpyridinolum antioxidant in the prevention and treatment of eye diseases. An important part in the review is given to the results of clinical studies that prove the efficacy and safety of methylaethylpyridinolum in ophthalmological practice.

**Key words:** oxidative stress, reactive oxygen species, methylaethylpyridinolum, antioxidant, sodium hyaluronate, retinoprotection, diabetic retinopathy, glaucoma, age-related macular degeneration.

**For citation:** Egorov E.A., Gvetadze A.A. New possibilities of using methylaethylpyridinolum in ophthalmological practice. RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;4:190–192.

На сегодняшний день основными причинами снижения зрения у населения в экономически развитых странах являются глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и диабетическая ретинопатия (ДР). Отмечается неуклонная тенденция к росту частоты данных заболеваний, в т. ч. в молодом возрасте. Поэтому поиск новых лекарственных средств, позволяющих осуществить патогенетически обоснованную, эффективную и безопасную терапию, является актуальной задачей современной офтальмологии.

### РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Известно, что окислительный стресс (ОС) представляет собой неотъемлемое звено патофизиологической цепи в развитии многих глазных заболеваний [1, 2]. Ввиду воздействия комплекса повреждающих факторов (повышенная инсоляция, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, а также высокое парциальное давление кислорода в тканях глазного яблока) орган зрения

становится одной из основных мишеней, подверженных ОС.

Наибольшую опасность при ОС представляет образование реактивных форм кислорода (РФК), способных вызывать дефекты многих клеточных компонентов. Процесс образования РФК постоянен, однако их уровень в норме невысок и инактивируется антиоксидантной системой. Уровень РФК, превышающий защитные возможности клетки, вызывает серьезные клеточные нарушения (например, истощение АТФ) и ее гибель. Следует отметить, что в некоторых случаях ОС используется организмом как защитный механизм [3].

ОС неразрывно связан с дисфункцией митохондрий [4]. С биохимической точки зрения данный факт объясняется зарубежными исследователями отсутствием гистонов в геноме митохондрий, а следовательно, и более высокой скоростью мутаций, чем в ядерном геноме [5]. ОС может вызывать мутации в ДНК митохондрий, а также дисбаланс в дыхательной цепи митохондрий, нарушение электролитного состава и мембранной проницаемости, которые проявляются повреждением тканей. В исследовании S. Maleki et al. (2013) изучалось окислительно-восстановительное состояние митохондрий в качестве количественного маркера ОС. Выяснилось, что поврежденные митохондрии могут усугубить течение ОС [6].

Безусловно, для офтальмологов наибольший интерес представляет механизм образования РФК в тканях глазного яблока (сетчатке, хрусталике, роговице и др.), который по сравнению с таковым в других тканях организма связан с воздействием внешнего светового стимула. Так, сетчатка преобразует видимый свет в электрические импульсы, позволяя воспринимать картину фотонов как свет и цвет. Тем не менее в исследовании C. Grimm et al. (2001) показано, что длительное возбуждение сетчатки светом вызывает повышенную продукцию РФК и гибель фоторецепторов (ФР) [7, 8]. Подобный патогенетический механизм, ведущий к дегенеративным изменениям в макулярной области, описан при ВМД [9–11]. Известно, что ретиальный пигментный эпителий (РПЭ) — это полифункциональная клеточная система. РПЭ крайне подвержен окислительным процессам из-за постоянного воздействия светового источника, в связи с чем в слое отмечаются повышенная метаболическая активность и накопление окисленных липопротеинов [9]. Исследования последних лет продемонстрировали влияние ОС на прогрессию образования друз, развитие воспаления, а также сосудистых изменений и ангиогенеза при ВМД.

Кроме того, ОС играет очень важную роль в развитии диабетической ретинопатии (ДР) [12–17]. При ДР основной триггерный механизм — гипергликемия, которая приводит к массивному развитию метаболических и функциональных расстройств в ретиальных клетках и гибели эндотелия капилляров сетчатки [10, 11, 13–16]. Активация РФК вызывает локальное воспаление и микрососудистую дисфункцию с последующим развитием ишемии, неоваскуляризации или макулярного отека, что в конечном счете приводит к необратимым изменениям в макулярной области и прогрессирующему снижению остроты зрения.

S. Choudhuri et al. (2013) предполагают, что при постоянном ОС конечные продукты метаболизма могут выступать посредником в прогрессировании ретинопатии [18]. Недавние исследования показали, что предотвращение образования РФК значительно снижает риск повреждения органа-мишени, связанного с микро- и макрососудистой патологией при сахарном диабете, в т. ч. ДР [13].

ОС играет значимую роль и в патогенезе глаукомы. Глаукомная оптическая нейропатия обусловлена действием различных факторов, приводящих к гибели аксонов ганглиозных клеток сетчатки [10, 11, 19, 20]. Существует ряд теорий, объясняющих возникновение глаукомы. Так, сосудистая теория утверждает, что глаукомная оптическая нейропатия — это результат снижения кровотока в головке зрительного нерва, которое вызывает уменьшение перфузии сетчатки глаза и нарушение местной саморегуляции, что ведет к повышенной чувствительности зрительного нерва к колебанию уровня внутриглазного давления (ВГД). Механические и сосудистые факторы, суммируясь, активируют ряд метаболических процессов. Ишемия нервной ткани способствует образованию избытка РФК и запуску каскада патологических биохимических процессов, которые, в свою очередь, приводят к развитию цитотоксического эффекта в отношении сетчатки и зрительного нерва.

Известно, что далеко не всегда глаукома протекает с повышенным ВГД [20, 21]. Поэтому существует необходимость в ангио- и нейроретинопротекции. Одним из возможных терапевтических направлений при глаукоме является борьба с ОС [10–12, 19, 20, 22].

С учетом вышесказанного очевидно, что терапия глазных заболеваний с точки зрения подавления ОС, коррекции метаболических нарушений и ангиопротекции является важной проблемой. В настоящее время широкое применение в офтальмологической клинической практике получили препараты с антиоксидантными и ангиопротекторными свойствами.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА

Среди препаратов с антиоксидантными и ангиопротекторными свойствами достойное место в РФ занимает препарат отечественного производства **метилэтилпиридинол (Виксипин)**. Результаты экспериментальных работ (от морфогистологических — на кроликах породы шиншилла до серьезных фармакокинетических — с участием добровольцев, проведенных в 2004–2005 гг. на базе РГМУ им. Н.И. Пирогова, на кафедре офтальмологии им. академика А.П. Нестерова) доказывают эффективность и безопасность метилэтилпиридинола. Следует отметить, что препарат применяется более 15 лет. Метилэтилпиридинол является антиоксидантом, и механизм действия определяется его метаболической активностью. Метилэтилпиридинол снижает проницаемость капилляров, укрепляет сосудистую стенку, стабилизирует мембрану клетки, тормозит агрегацию тромбоцитов, уменьшает свертываемость и вязкость крови, обладает антиагрегационным и антигипоксическим действием. Препарат быстро проникает в ткани глаза (где его концентрация выше, чем в крови), где происходят его депонирование и метаболизм.

В исследовании, проведенном Т.В. Ставицкой и соавт., изучался нейропротекторный эффект метилэтилпиридинола. Проводился анализ динамики электрофизиологических и морфологических параметров сетчатки на фоне циркуляторной гипоксии тканей сетчатки. Исследование было проведено на 10 кроликах (20 глаз). Модель циркуляторной гипоксии создавали путем наложения двух лигатур на обе общие сонные артерии. Регистрация электрофизиологических параметров осуществлялась до перевязки общих сонных артерий, и далее каждые 30 мин в течение 5 ч. Затем глазные яблоки удаляли и проводили морфометрический анализ ткани сетчатки. По данным электрофизиологического исследования и световой микроскопии ткани сетчатки выявлен выраженный нейропротекторный эффект исследуемого препарата [23].

В исследовании фармакокинетических показателей метилэтилпиридинола под наблюдением состояла группа из 90 пациентов (122 глаза) с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома». С помощью хроматографического и математического анализа выявлено, что наиболее высокая концентрация метилэтилпиридинола в сетчатке глазного яблока достигается при применении форсированных инстилляций [24].

Обновленный, усовершенствованный состав препарата содержит циклодекстрин и гиалуронат натрия (ГН). Циклодекстрин увеличивает биодоступность активного вещества, а также уменьшает местное раздражающее действие. ГН — естественный компонент слезы, способный связывать большое количество молекул воды, улучшая состояние эпителия роговицы и конъюнктивы. ГН необходим для устранения дискомфорта, увлажнения глазной поверхности. ГН стимулирует миграцию клеток эпителия роговицы и репаративные возможности стромы роговицы и бульбарной конъюнктивы, проявляет антиоксидантные свойства [25–30]. На сегодняшний день ГН является наиболее распространенным компонентом современных слезозаменителей. Проблема увлажнения и восстановления глазной поверхности в настоящее время является весьма актуальной, поскольку в современном мире многие люди сталкиваются с необходимостью ежедневного использования компьютеров и иных электронных устройств, что, как известно, может провоцировать появление таких симптомов, как сухость, жжение и зрительный дискомфорт.

Важно отметить, что препарат Вискипин имеет три формы выпуска:

- юнидоза 0,5 мл в саше № 10, № 20, № 30, выпускается в инновационной упаковке;
- дельта — полимерный флакон объемом 10 мл № 1;
- ультра — стеклянный флакон 5 мл № 1, снабженный специальным флайт-упором для пальцев, что облегчает закапывание и дозирование, а также предотвращает загрязнение содержимого флакона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учетом фармакологических свойств метилэтилпиридинола и многолетнего клинического опыта его применения препарат может быть рекомендован в качестве профилактического средства при заболеваниях переднего и заднего отделов глазного яблока.

## Литература/References

1. Kruk J., Kubasik-Kladna K., Aboul-Enein H.Y. The Role Oxidative Stress in the Pathogenesis of Eye Diseases: Current Status and a Dual Role of Physical Activity. *Mini Rev Med Chem.* 2015;16 (3):241–257.
2. Nita M., Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;23.
3. Ung L., Pattamatta U., Carni N. et al. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. *Clin Sci (Lond).* 2017;131 (24):2865–2883.
4. Lee J., Giordano S., Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem. J.* 2012;441:523–540.
5. Filosto M., Scarpelli M., Cotelli M.S. et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases. *J. Neurol.* 2011;258:1763–1774.
6. Maleki S., Gopalakrishnan S., Ghanian Z. et al. Optical imaging of mitochondrial redox state in rodent model of retinitis pigmentosa. *J. Biomed. Opt.* 2013;18:16004.
7. Grimm C., Wenzel A., Williams T. et al. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: Effect of photoreversal of bleaching. *Investig. Ophthalmol.* 2001;42:497–505.
8. Kuse Y., Ogawa K., Tsuruma K. et al. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci. Rep.* 2014; 4:5223.
9. Li Y., Liu X., Zhou T. et al. Inhibition of APE1/Ref-1 redox activity rescues human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress and reduces choroidal neovascularization. *Redox Biol.* 2014;2:485–494.
10. Payne A.J., Kaja S., Sabates N.R. et al. A case for neuroprotection in ophthalmology: Developments in translational research. *Mo. Med.* 2013;110:429–436.

11. Payne A.J., Kaja S., Naumchuk Y. et al. Antioxidant drug therapy approaches for neuroprotection in chronic diseases of the retina. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15:1865–1886.
12. Mitra R.N., Conley S.M., Naash M.I. Therapeutic approach of nanotechnology for oxidative stress induced ocular neurodegenerative diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;854:463–469.
13. Lee R., Wong T.Y., Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis. (Lond).* 2015;2:17.
14. Whiteside C.I. Cellular mechanisms and treatment of diabetes vascular complications converge on reactive oxygen species. *Curr. Hypertens. Rep.* 2005;7:148–154.
15. Santos J.M., Mohammad G., Zhong Q. et al. Diabetic retinopathy, superoxide damage and antioxidants. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011;12:352–361.
16. Wu Y., Tang L., Chen B. Oxidative stress: Implications for the development of diabetic retinopathy and antioxidant therapeutic perspectives. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014. Article ID 752387.
17. Li C., Miao X., Li F. et al. Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:9702820.
18. Choudhuri S., Dutta D., Sen A. et al. Role of N-epsilon-carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Mol. Vis.* 2013;19:100–113.
19. Osborne N.N., Alvarez C.N., del Olmo Aguado S. Targeting mitochondrial dysfunction as in aging and glaucoma. *Drug Discov. Today.* 2014;19:1613–1622.
20. Kimura A., Namekata K., Guo X. et al. Targeting oxidative stress for treatment of glaucoma and optic neuritis // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:2817252.
21. Ray K., Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: Current concepts. *J. Genet.* 2009;88:451–467.
22. Tezel G., Yang X. Caspase-independent component of retinal ganglion cell death, in vitro. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:4049–4059.
23. Ставицкая Т.В., Егоров Е.А., Топчиева Г.В. и др. Сравнение нейропротекторных свойств ретиналамина и эмоксилина. 2004;5 (3):108–111 [Stavitskaya T.V., Egorov E.A., Topchieva G.V. et al. Comparison of neuroprotective properties of retinalamin and emoxipin. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2004;5 (3):108–111 (in Russ.)].
24. Ставицкая Т.В. Экспериментально-клиническое изучение фармакокинетических и фармакодинамических аспектов нейропротекторной терапии в офтальмологии: Автореф. дисс... докт. мед. наук: 14.01.08 СПб., 2005 [Stavitskaya T.V., Experimental and clinical study of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of neuroprotective therapy in ophthalmology: autoref. dis... 14.01.08. SPb., 2005 (in Russ.)].
25. Tsubota K., Kawashima M., Inaba T. et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2012;31 (1):3–8.
26. Hamano T., Horimoto K., Lee M., Komemushi S. Sodium hyaluronate eye drops enhance tear film stability. *Jap. J. Ophthalmol.* 1996;40 (1):62–65.
27. Aragona P., Papa V., Micali A. et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86 (2):181–184.
28. Debbasch C., de la Salle S.B., Brignole F. et al. Cytoprotective effects of hyaluronic acid and Carboxer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43 (11):3409–3415.
29. Debbasch C., Pisella P.J., Rat P. et al. Cytotoxicity evaluation of three tear substitutes used in the treatment of dry eye syndromes. *J. Fr. Ophthalmol.* 2000;23 (9):863–869.
30. Бржецкий В.В., Калинин И.В., Попов В.Ю. Новые возможности медикаментозной терапии больных с роговично-конъюнктивальным кератомом РМЖ. *Клиническая офтальмология.* 2016;16 (1):39–46 [Brzheskij V.V., Kalinina I.V., Popov V. Yu. New possibilities of drug therapy of patients with corneal and conjunctival xerosis. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2016;16 (1):39–46 (in Russ.)].

**Сведения об авторах:** <sup>1</sup>Егоров Евгений Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии лечебно-офтальмологического факультета; <sup>2</sup>Гветадзе Анна Анзоровна — к.м.н., врач-офтальмолог отделения лазерной микрохирургии глаза. <sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. <sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ. 111539, Россия, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23. **Контактная информация:** Гветадзе Анна Анзоровна, e-mail: gvetadzanya@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. **Статья поступила 19.11.2018.**

**About the authors:** <sup>1</sup>Eugene A. Egorov — MD, PhD, Professor, Head of Ophthalmological Department; <sup>2</sup>Anna A. Gvetadze — MD, PhD, ophthalmologist. <sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. <sup>2</sup>City Clinical Hospital No.15. 23, Veshnyakovskaya str., Moscow, 111539, Russian Federation. **Contact information:** Anna A. Gvetadze, e-mail: gvetadzanya@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 19.11.2018.**