

**Е.В. ЯНИ, Л.А. КАТАРГИНА, Н.Б. ЧЕСНОКОВА, О.В. БЕЗНОС, А.Ю. САВЧЕНКО,  
В.А. ВЫГОДИН, Е.Ю. ГУДКОВА, А.А. ЗАМЯТНИН (МЛ.), М.В. СКУЛАЧЕВ**

УДК 615:617.764.1-008.811.4

НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, г. Москва

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

ООО «Митотех»

## Первый опыт использования препарата «Визомитин» в терапии «сухого глаза»

**Замятнин Андрей Александрович**

кандидат биологических наук, с.н.с. отдела сигнальных систем клетки НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова  
119992, г. Москва, Воробьевы горы, д. 1, стр. 73а, тел./факс (495) 939-59-45, тел. 8-926-118-02-20, e-mail: zamyat@genebee.msu.ru

*В статье представлены результаты открытого рандомизированного контролируемого сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности препарата «Визомитин» в лечении больных с синдромом сухого глаза. Визомитин является первым препаратом с митохондриально-адресованным антиоксидантом в качестве основного действующего вещества. Визомитин показал высокую эффективность в терапии сухого глаза, что подтверждено улучшением субъективных ощущений, динамикой остроты зрения, нормализацией клинической картины, улучшением показателей диагностических проб.*

**Ключевые слова:** синдром сухого глаза, слезная пленка, SkQ1, кератопротекторное средство.

**E.V. YANI, L.A. KATARGINA, N.B. CHESNOKOVA, O.V. BEZNOS, A.YU. SAVCHENKO,  
V.A. VYGODIN, E.YU. GUDKOVA, A.A. ZAMYATNIN JR., M.V. SKULACHEV**

Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz Moscow

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Moscow State University named after M.V. Lomonosov

LLC «Mitotech»

## The first experience of using the drug Vizomitin in the treatment of «dry eyes»

*Results on open randomized controlled comparative clinical trial on efficacy and safety of novel pharmaceutical Visomitin in the treatment of 'dry eye' patients are reported. Visomitin is the first pharmaceutical containing mitochondria-targeted antioxidant as an active substance. In this study Visomitin showed high efficacy in dry eye treatment. Results on recovery of subjective condition, visual acuity, clinical parameters and diagnostic tests data are reported.*

**Keywords:** dry eye syndrome, tear film, SkQ1, keratoprotector.

Проблема синдрома «сухого глаза» (ССГ) в последнее время широко освещается в офтальмологической литературе. Данное заболевание объединяет большое количество патологических изменений глазной поверхности и встречается у многочисленных пациентов не только с офтальмологическими проблемами [1]. По результатам исследований, проведенным

Международной целевой группой Университета имени Джона Хопкинса, ССГ встречается у 11% людей в возрасте 30-60 лет и у 15% старше 65 лет [2]. По данным отечественных авторов, среди пациентов старше 50 лет ССГ встречается более чем в 67% случаев [3]. Сопутствующая соматическая патология в пожилом возрасте сама по себе является причиной прояв-



лений ССГ, к снижению слезопродукции приводит и необходимость приема различных лекарственных препаратов (таких как гипотензивные средства, адреномиметики, антиаритмические препараты, противопаркинсонические средства и др.) [4, 5]. Важнейшим аспектом развития ССГ является сопутствующая глазная патология, как, например, глаукома и катаракта. Использование гипотензивных глазных капель ухудшает состояние переднего отдела глаза и утяжеляет течение ССГ [6]. Современные возможности катарактальной хирургии позволяют проводить операции на ранних сроках развития помутнения хрусталика, но в послеоперационном периоде часто возникают проблемы нарушения слезопродукции и как следствие, снижение качества жизни [7]. Определенную долю больных с ССГ составляют женщины пре- и климактерического периода, что связано с гормональной перестройкой в организме [8].

Учитывая вышесказанное, очевидно, что с возрастом происходит рост числа пациентов с ССГ. Кроме того, в патогенезе ССГ ключевую роль играет окислительный стресс — повреждение свободными радикалами молекул, клеток, тканей. Ткани глаза наиболее уязвимы для атаки свободными радикалами и активными формами кислорода (АФК). Одними из самых мощных производителей эндогенных АФК в наших клетках в условиях стресса являются митохондрии. Такие АФК повреждают митохондрии, нарушается функционирование электрон-транспортной цепи, что приводит к еще большему увеличению продукции АФК за счет восстановления молекулярного кислорода в начальном и среднем звеньях этой цепи [9]. Таким образом, митохондрии вовлечены в своеобразный «порочный круг» окислительного стресса в клетке.

Вместе с тем, препараты антиоксидантного действия пока не заняли достойного места в лечении ССГ и по-прежнему основное внимание уделяется слезозаместительной терапии. Метод борьбы с окислительным повреждением был предложен ещё в 60-е годы, когда началось использование антиоксидантов [10]. Однако из-за наличия мембран антиоксиданты практически неспособны проникать в митохондрии и нейтрализовать эндогенные АФК, произведенные в электрон-транспортной цепи. Было предложено соединить антиоксидант с липофильным катионом алкилтрифенилфосфония, который за счет положительного заряда и способности проходить через биологические мембраны, как было показано [11], специфически накапливается в митохондриях живых клеток. Полученное вещество, названное SkQ1 (МНН — пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид), специфически накапливается в митохондриях, проявляет высокую антиоксидантную активность и является регенерируемым антиоксидантом, т.к. его отработавшая (окисленная) форма восстанавливается электрон-транспортной цепью *in vivo* [12]. Доклинические исследования показали эффективность применения этого вещества на моделях целого ряда заболеваний [13, 14]. Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид является активной субстанцией глазных капель «Визомитин» — первого в мире зарегистрированного лекарственного препарата с митохондриально-адресованным антиоксидантом в качестве основного действующего вещества.

**Целью** работы явилось изучение эффективности применения для лечения ССГ нового препарата кератопротективного действия — Визомитин, (регистрационный номер ЛП-001355), первого в мире зарегистрированного лекарственного препарата с митохондриально-адресованным антиоксидантом в качестве основного действующего вещества.

#### Материалы и методы

Проведено сравнительное исследование, в котором приняло участие 40 пациентов, из них 35 женщин и 5 мужчин; 20

пациентов проходили лечение препаратом «Визомитин» и 20 — препаратом «Слеза натуральная» (коммерческое название слезозаместительного препарата, выпускаемого для терапии ССГ фирмой Alcon и являющегося одним из наиболее популярных средств, прописываемых при данном заболевании). Средний возраст группы Визомитина составил  $54,8 \pm 0,12$  года, в группе Слезы натуральной —  $53,8 \pm 0,15$  года. Все пациенты обращались в Институт с характерными для ССГ жалобами и клинической картиной. Первой группе назначали Визомитин в виде инстилляций в конъюнктивальную полость глаза по 1 капле 3 раза в сутки. Пациенты второй группы получали капли глазные «Слеза натуральная» по 1 капле 3 раза в сутки. Курс лечения — 21 день с контрольными визитами на 2-й, 3-й, 7-й, 14-й и 21-й день лечения.

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям: динамика функционального состояния органа зрения и показателей остроты зрения; динамика пробы Норна; улучшение показателей пробы Ширмера; сокращение площади прокрашивания роговицы флюоресцеином; увеличение высоты слезного мениска. Исследовали так же общую антиокислительную активность (АОА) слезной жидкости пациентов, которую оценивали методом регистрации кинетики хемилюминесценции в системе гемоглобин — люминол — перекись водорода. В качестве стандарта использовали водорастворимый эквивалент токоферола — тролокс. АОА выражали в мкмоль тролокса [15].

Оценку безвредности и переносимости препаратов проводили на основании результатов клинического обследования, включающего субъективные жалобы больного, аллергические реакции и объективные явления переносимости.

#### Результаты

В результате лечения острота зрения незначительно повысилась в группе Визомитина и практически не изменилась в группе Слезы натуральной (рис. 1).

При обращении у всех пациентов зарегистрированы отек и гиперемия век и конъюнктивы различной степени выраженности.

Средний балл отека и гиперемии век в начале лечения в группе Визомитина составлял 1,12, а в группе Слезы натуральной — 1,5. В процессе лечения, на 2-й и 3-й день, гиперемия век держится достаточно стабильно в двух группах, к третьему визиту показатели данного симптома сравниваются (0,9 балла), затем в группе Визомитина начинается более быстрое исчезновение гиперемии век, чем в группе Слезы натуральной, и к заключительному визиту данные показатели соответствуют: Визомитин — 0,25 балла; Слеза натуральная — 0,5 балла.

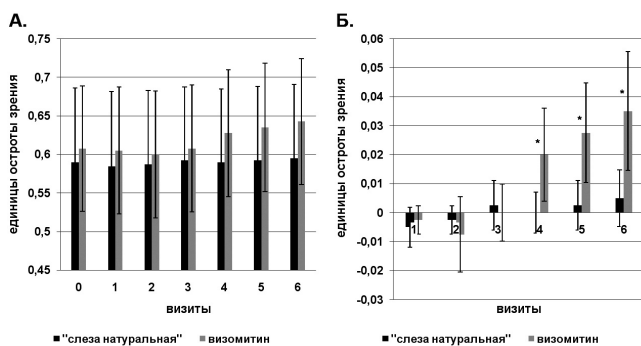
Перед началом лечения у всех пациентов зарегистрированы клинические признаки изменения со стороны конъюнктивы различной степени тяжести. Гиперемия конъюнктивы зарегистрирована в группе Визомитина на уровне 1,65 балла и в группе Слезы натуральной — 1,6 баллов. Улучшение клинического состояния конъюнктивы достаточно равномерно происходит в двух группах со 2-го по 7-й день лечения и к 21-му дню отмечается более выраженное снижение данного симптома — средний показатель в группе Визомитина составляет  $0,1 \pm 0,3$  балла, а в группе Слезы натуральной —  $0,7 \pm 0,7$  балла. Таким образом, за 3 недели лечения Визомитин почти полностью снимает гиперемию конъюнктивы, в то время как Слеза натуральная снижает этот показатель только вдвое.

Отек бульбарной конъюнктивы зарегистрирован у всех пациентов и составлял 1,65 и 1,9 балла соответственно в группе Визомитина и Слезы натуральной. Данные изменения постепенно угасают в группе Визомитина и почти не меняются в группе Слезы натуральной (соответственно 0,9 и 1,7 балла).

Состояние роговицы рассматривалось по нескольким критериям. При биомикроскопии с кобальтовым фильтром оценивалась стабильность прекорнеальной слезной пленки (ПСП) — проба Норна и изменения со стороны эпителия (окрашивание ксерозированных клеток флюоресцеином). Средний показатель проба Норна в день обращения составил 2,1 сек. в группе Визомитина и 2,5 сек. в группе Слезы натуральной. К заключительному визиту наметилась тенденция к увеличению стабильности ПСП, причем эта тенденция была более выражена в группе Визомитина (рис. 2).

**Рисунок 1.**

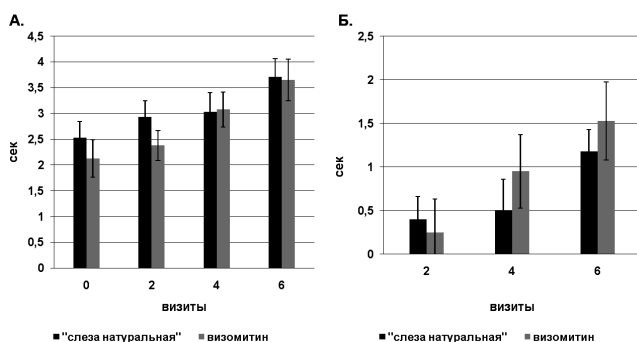
**Динамика остроты зрения пациентов в процессе лечения Визомитином и Слезой натуральной. Показаны абсолютные значения остроты зрения (А) и изменения этого параметра в результате лечения (Б)**



\* —  $p < 0,05$ ; вертикальные отрезки — доверительный интервал

**Рисунок 2.**

**Динамика пробы Норна у пациентов в процессе лечения Визомитином и Слезой натуральной. Абсолютные значения (А), и изменения в процессе лечения (Б). Вертикальные отрезки — доверительный интервал**



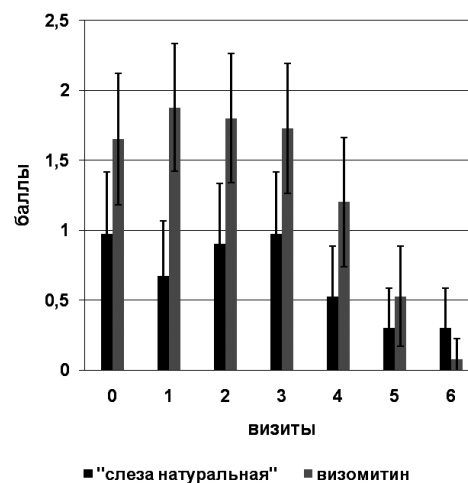
Оценку изменения эпителия конъюнктивы и роговицы проводили по распространенности микроэрозий при окрашивании флюоресцеином. Площадь поражения оценивалась в баллах (максимальная шкала 9 баллов) и составила в начале исследования в среднем в группе Визомитина 1,8 балла и группе Слезы натуральной — 0,9 балла. Несмотря на столь неравноценные исходные данные, кератопатия в группе Слезы натуральной держалась в рамках 0,9 балла в течение четырех визитов, в то время как в группе Визомитина уменьшение числа микроэрозий

шло достаточно быстро и к заключительному визиту составляло 0,07 балла (практически полное излечение) против 0,3 балла группы Слезы натуральной (рис. 3).

Перед началом лечения в группе Слезы натуральной зарегистрированы более высокие средние показатели высоты слезного мениска. На заключительном визите данный показатель в группе Визомитина вырос на 206%, а в группе Слезы натуральной — на 152%.

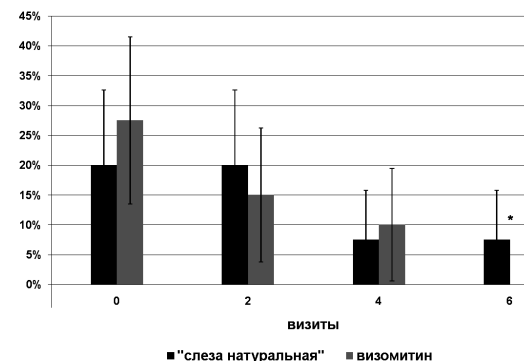
**Рисунок 3.**

**Динамика роговичных изменений у пациентов при лечении Визомитином и Слезой натуральной**



**Рисунок 4.**

**Доля глаз (в %) с крайне низким значением пробы Ширмера (менее 2 мм) при лечении Визомитином и Слезой натуральной**

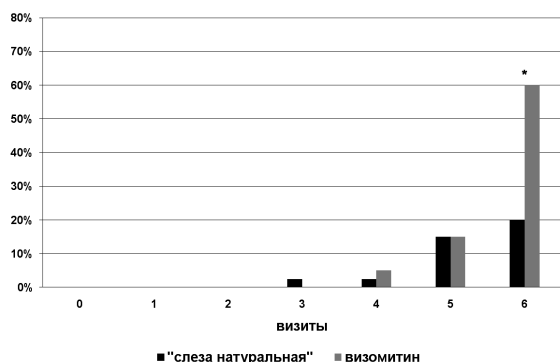


\* —  $p < 0,05$ ; вертикальные отрезки — доверительный интервал

Показатели слезопродукции оценивали путем постановки пробы Ширмера. Перед лечением данный показатель в группе Визомитина составлял в среднем 2,8 мм, а в группе Слезы натуральной — 3,5 мм. В процессе лечения отмечался его постепенный рост в двух группах и к заключительному визиту показатели пробы Ширмера составляли по 5 мм как в группе Визомитина, так и в группе Слезы натуральной. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что в конце курса терапии

в группе Визомитина не осталось пациентов с крайне низкими значениями пробы (рис. 4).

**Рисунок 5.**  
Доля пациентов (в%), не высказывавших жалоб при лечении Визомитином и Слезы натуральной



\* —  $p < 0,001$ ; вертикальные отрезки — доверительный интервал

До начала лечения уровень антиокислительной активности (АОА) в группе, получавшей Визомитин, составил  $1920 \pm 169$  мкМ тролокса, в группе, получавшей Слезу натуральную —  $2205 \pm 130$  мкМ тролокса. После курса лечения длительностью 21 день, уровень АОА составил соответственно  $2210 \pm 191$  мкМ тролокса и  $2167 \pm 196$  мкМ тролокса. Достоверных различий как между группами, так и по сравнению с исходным уровнем, не выявлено. По данным настоящего исследования не удалось выявить корреляции между уровнем АОА слезы и клиническими проявлениями СГ. Однако нами обнаружено, что у одних пациентов в процессе лечения АОА повысилась по сравнению с исходным уровнем, у других — понизилась или не изменилась (изменение не превышало 20%). В зависимости от изменения АОА мы разделили каждую группу на 3 подгруппы. В обеих группах имелось практически одинаковое количество глаз (13,7 и 12,5%) в которых АОА не изменилась. Увеличение АОА наблюдалось в 18,8% глаз в группе пациентов, получавших Визомитин, а в группе, получавшей Слезу натуральную, всего в 10% глаз. Снижение АОА отмечено в 13,7% глаз в группе пациентов, получавших Визомитин, в то время как в группе, получавшей Слезу натуральную, таких глаз 25%.

Воспаление при СГ может по-разному влиять на АОА слезы. С одной стороны, воспаление способствует потреблению эндогенных антиоксидантов, с другой стороны, за счет увеличения проницаемости капилляров происходит более активное проникновение плазменных антиоксидантов в слезу. Поэтому при лечении возможно как повышение, так и снижение АОА. Следует отметить, что повышение АОА наблюдалось у лиц, имевших низкий исходный уровень АОА, а снижение — у тех, у кого он был выше среднего по группе. За 3 недели лечения количество пациентов, не высказывавших жалоб на наличие признаков ССГ, возросло с 0 до 60% в группе Визомитина и только на 20% в группе Слезы натуральной (рис. 5).

#### Обсуждение

Сравнительный анализ результатов лечения 40 больных с ССГ в двух равных группах, получавших лечение препаратом Визомитин и Слеза натуральная, свидетельствуют о следующем: применение Визомитина в качестве лекарственного препарата более эффективно, чем применение Слезы нату-

ральной, это проявляется более ранней и выраженной нормализацией состояния конъюнктивы, эпителизацией роговицы и формированием более стабильного эпителиального покрова. Также в этой группе отмечена лучшая, чем в контрольной, динамика повышения стабильности ПСП. Показатели пробы Ширмера в группе Визомитина в процессе лечения повысились на 80%, а в группе Слезы натуральной — на 40%. По показателю пробы Ширмера доля глаз с крайне низкими значениями (меньше 2 мм) преобладали в группе Визомитина, а к концу лечения данная тяжелая категория больных осталась лишь в группе Слезы натуральной. У пациентов с крайне низким исходным значением пробы Норна, лечившихся Визомитином, её повышение произошло раньше, чем у пациентов с аналогичным значением пробы, получавших Слезу натуральную. Переносимость препарата оценена как «Очень хорошая» в группе Визомитина у 100% больных, а в группе Слезы натуральной переносимость отмечена «Хорошая» у 40% больных и «Очень хорошая» у 60% больных.

Суммируя данные, можно сделать следующие выводы:

1. Визомитин хорошо переносится пациентами, не вызывая неприятных ощущений и субъективного дискомфорта. За время наблюдения не было отмечено ни одного нежелательного явления, как со стороны конъюнктивы, так и общего плана.
2. Использование Визомитина в лечении ССГ дает более выраженный и стабильный терапевтический эффект, чем применение препарата Слеза натуральная. При этом, наибольший эффект наблюдался между 14 и 21-м днями. Можно ожидать, что продолжение лечения сверх трех недель будет иметь еще лучший результат.
3. Визомитин вызвал увеличение АОА во вдвое большем количестве глаз, чем слеза натуральная; таких глаз было 18,8%, а средняя величина повышения АОА составила 40,4%.
4. Повышение АОА наблюдалось у пациентов с низким исходным уровнем АОА, а снижение — у лиц с высокой АОА.
5. Переносимость препарата оценена как «Очень хорошая» в группе Визомитина у 100% больных, а в группе Слезы натуральной переносимость отмечена «Хорошая» у 40% больных и «Очень хорошая» у 60% больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). — Изд. 2-е, част. перераб. и доп. — СПб: Левша, 2003. — 119 с.
2. Maitchouk D.Y., Beuerman R.W., Ohta T. et al. Tear production after unilateral removal of main lacrimal gland in squirrel monkeys // Archives of Ophthalmology. — 2000. — № 2. — P. 246-253.
3. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Современные методы диагностики синдрома «сухого глаза». — Синдром сухого глаза // Спец. издание Московской ассоциации офтальмолов. — 2002. — № 2. — С. 3-8.
4. Fox R.I. Systemic diseases associated with dry eye // Intern. Ophthalmol. Clin. — 1994. — Vol. 34, № 1. — P. 71-78;
5. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Incidence of dry eye in an older population // Arch. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 122, № 3. — P. 369-373.
6. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Ткаченко Н.В. Изменения конъюнктивы и роговицы у пациентов с глаукомой на фоне местной гипотензивной терапии // Новости глаукомы. — 2010. — № 1. — С. 16-18;

Полный список литературы на сайтах  
[www.mfv.ru](http://www.mfv.ru), [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru)