

УДК 617.741-004.1-085

Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин[®], глазные капли, у пациентов с возрастной катарактой

Еричев В.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке¹;
Козлова И.В., к.м.н., старший научный сотрудник отдела глаукомы¹;
Рещикова В.С., младший научный сотрудник отдела глаукомы¹;
Алексеев В.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии²;
Левко М.А., к.м.н., доцент кафедры офтальмологии № 1²;
Замятнин А.А. (мл.), д.б.н., директор НИИ молекулярной медицины^{3,6};
Гудкова Е.Ю., старший научный сотрудник⁶;
Ковалева Н.А., научный сотрудник³;
Выгодин В.А., старший научный сотрудник лаборатории биостатистики^{4,5};
Федоркин О.Н., к.б.н., ведущий научный сотрудник^{3,4};
Остапенко В., научный сотрудник⁴;
Сенин И.И., д.х.н., ведущий научный сотрудник^{3,4};
Савченко А.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фармако моделирования⁸;
Попеко Н.А., к.б.н., научный сотрудник⁴;
Скулачев В.П., академик РАН, д.б.н., директор института³;
Скулачев М.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник^{4,7}.

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б;

²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, 119992, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40;

⁴НИИ Митотехнологии МГУ, 119992, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 73 А;

⁵ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины, 101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

⁶ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

⁷Биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

⁸ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 143442, Российская Федерация, Московская область, Красногорский район, пос. Светлые горы, владение 1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: Скулачев М.В. является директором компании «Митотех», которой принадлежат права на препарат «Визомитин». У остальных авторов конфликт интересов отсутствует.

Для контактов:

Остапенко Виктория, e-mail: vostapenko@mitotech.ru

Резюме

ЦЕЛЬ. Изучить возможности расширения показаний к применению зарегистрированного лекарственного препарата, оценить безопасность и эффективность применения препарата Визомитин® в сравнении с плацебо у пациентов с возрастной катарактой.

МЕТОДЫ. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование глазных капель Визомитин® у пациентов с возрастной катарактой было проведено в соответствии с правилами «Надлежащей клинической практики», Хельсинкской декларацией и регуляторными требованиями РФ. В исследование было включено 80 пациентов (23 мужчины и 57 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет с диагнозом возрастная катаракта. Субъекты исследования были рандомизированы в две группы по 40 пациентов. В основной группе пациенты применяли Визомитин®, в контрольной группе — плацебо (глазные капли, аналогичные по составу препарату Визомитин®, за исключением активного вещества SkQ1) в виде инстилляций по 1 капле в каждый глаз 3 раза в день в течение 6 месяцев. В рамках клинического исследования было запланировано 7 ежемесячных контрольных визитов пациентов, в ходе которых проводились следующие офтальмологические обследования по стандартным общепринятым методикам: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, компьютерная периметрия, денситометрия хрусталиков. Кроме этого, на визитах проводился отбор слезной жидкости для оценки ее антиокислительной активности (АОА), пациентам измеряли системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений, регистрировали препараты сопутствующей терапии, жалобы и нежелательные явления.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Оценка параметров безопасности показала, что препарат Визомитин® безопасен для применения у пациентов с возрастной катарактой, хорошо переносится и практически не вызывает нежелательных побочных реакций. В ходе лечения в обеих группах снизилось количество субъективных жалоб пациентов на ухудшение зрения, сухость глаза, ощущение инородного тела, резь, жжение в глазу, быструю утомляемость глаз, при этом в группе пациентов, применявших Визомитин®,

уменьшение жалоб было более выражено. В первые месяцы лечения в обеих группах наблюдали улучшение остроты зрения, что могло бы быть объяснено защитным действием гипромеллозы, содержащейся как в препарате Визомитин®, так и в плацебо. Однако в период с 4 по 6 месяцы рост остроты зрения в группе плацебо существенно замедлился, в то время как в группе пациентов, применявших Визомитин®, положительная динамика сохранялась. В результате по завершении исследования в группе пациентов, применявших Визомитин®, острота зрения увеличилась в среднем более чем на 50%, в то время как в контрольной группе осталась на уровне 10-15% (достоверное отличие между группами пациентов, применявших плацебо и Визомитин®, $p < 0,05$). Еще большая разница между группами была обнаружена у пациентов старшего возраста, где применение плацебо не дало улучшения остроты зрения ($p < 0,001$ на последнем визите). В группе пациентов, применявших Визомитин®, наблюдалась тенденция к снижению средней и максимальной плотности хрусталика, в то время как в группе плацебо средняя и максимальная плотность хрусталика имели тенденцию к увеличению. Есть основания предполагать связь этих эффектов препарата Визомитин® с усилением антиоксидантной защиты глаза, что подтверждается результатами измерения антиокислительной активности (АОА) слезной жидкости в ходе исследования. После 6 месяцев лечения АОА слезной жидкости достоверно возросла в группе пациентов, применявших Визомитин®, в отличие от группы плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования позволяют обосновать применение глазных капель Визомитин® в качестве безопасного и эффективного лекарственного средства у пациентов с возрастной катарактой для замедления прогрессирования заболевания, с целью отсрочки хирургического вмешательства. В результате проведенного исследования внесено новое показание в инструкцию по применению глазных капель Визомитин®.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: возрастная катаракта, окислительный стресс, митохондриально-адресованные антиоксиданты, SkQ1.

ENGLISH

Efficacy and safety of Visomitin® eye drops, in patients with age-related cataract: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Prof., Deputy Director for Science¹;

KOZLOVA I.V., Ph.D., Senior Research Associate¹;

RESHCHIKOVA V.S., Junior Research Associate¹;

ALEKSEEV V.N., Med.Sc.D., Prof., Head of the Ophthalmology department²;

LEVKO M.A., Ph.D., Associate Professor²;

ZAMYATNIN A.A. JR., Ph.D., Sc.D., Head of the Molecular Medicine Institute^{3,6};

GUDKOVA E.Y., Senior Research Associate⁶;

KOVALEVA N.A., Research Associate³;

VYGODIN V.A., Senior Research Associate^{4,5};

FEDORKIN O.N., Ph.D., Leading Research Associate^{3,4};
OSTAPENKO V., Research Associate⁴;
SENIN I.I., D.Sc.Habil, Leading Research Associate^{3,4};
SAVCHENKO A.Y., Ph.D., Leading Research Associate⁸;
ПОПЕКО N.A., Ph.D., Research Associate⁴;
SKULACHEV V.P., Professor, Academician of Russian Academy of Science, Director³;
SKULACHEV M.V., Ph.D., Leading Research Associate^{4,7}.

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A, B Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya st., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015;

³Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 1-40 Leninskie gory st., Moscow, Russian Federation, 119992;

⁴Institute of Mitoengineering, Lomonosov Moscow State University, 1-73A Leninskie gory st., Moscow, Russian Federation, 119992;

⁵National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10-3 Petroverigskii ln., Moscow, Russian Federation, 119990;

⁶Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8-2, Moscow, Russian Federation, 119991;

⁷Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, 1-12 Leninskie gory st., Moscow, Russian Federation, 119991;

⁸Federal State Institution of Science «Scientific Center of Biomedical Technology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia», Svetlye gory village, post office Otradnoe, Krasnogorsk district, Moscow region, Russian Federation, 143442.

Conflicts of Interest and Source of Funding: Skulachev M.V. is the General Director of Mitotech LLC, a company holding all rights for Visomitin. No conflicts of interests declared for other authors.

Abstract

PURPOSE: The assessment of possibility to add a new indication for the registered pharmaceutical. Evaluation of safety and efficacy of Visomitin® compared to placebo in patients with age-related cataracts.

METHODS: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study of Visomitin® eye drops in patients with age-related cataracts was conducted in accordance with Good Clinical Practice guidance, the Declaration of Helsinki and the Russian regulatory requirements. The study included 80 patients (23 men and 57 women) aged 45 to 75 years with diagnosed age-related cataract. All subjects were randomized into two groups of 40 patients each. In the treatment group patients received Visomitin® eye drops and in the control group, patients were given placebo (vehicle, i.e. eye drops with the same composition as Visomitin® except for the active substance SkQ1) in the form of instillations of one drop per each eye three times daily for six months. The study comprised 7 monthly visits. The following standard ophthalmological examinations were used to evaluate the effectiveness of the therapy: visual acuity measurement, refractometry, biomicroscopy of the eye, ophthalmoscopy, tonometry, computer perimetry, densitometry. At certain visits lacrimal fluid was taken for evaluation of its antioxidant activity. Blood pressure and heart rate were measured as a part of safety evaluation which also included documentation of complaints and adverse events. Concomitant therapies were also documented.

RESULTS: Analysis of safety parameters showed Visomitin® to be safe and well tolerated for patients with age-related cataract. Practically no adverse effects were documented during the study. In both groups a decrease of the number of patients with subjective complaints was observed. These complaints included: visual deterioration, dryness, grittiness, burning eyes, eye fatigue. The decrease of the number

of complaints in the Visomitin® group was more pronounced than in the placebo group. During the first months of treatment an improvement of visual acuity was observed in both groups. This result can be explained by a protective effect of hypromellose contained in both Visomitin® and placebo. However, between the 4th and the 6th months, the improvement in visual acuity significantly slowed down in the placebo group, while positive dynamics remained the same in the Visomitin® group. At the end of the treatment visual acuity increased by more than 50% in Visomitin® group and remained at the level of 10-15% in the placebo group (statistically significant difference between placebo and Visomitin® groups, $p < 0.05$). Even more pronounced difference was detected for older patients, where placebo did not cause any increase in visual acuity ($p < 0.001$ at the end of the treatment). A tendency for decrease of the mean and maximum density of the lens was found in the group of patients treated with Visomitin®. On the contrary in the placebo group both mean and maximum density of the lens tended to increase. It is reasonable to suggest that these effects of Visomitin® resulted from an increase of antioxidant protection of eye that was verified by the measurement of the antioxidant activity of lacrimal fluid in the study. After 6 months of treatment antioxidant activity of lacrimal fluid significantly increased in the group of patients treated with Visomitin® compared to that in the placebo group.

CONCLUSION: Study results support the use of Visomitin® as effective and safe treatment of age-related cataract. Such treatment can be aimed at deceleration of the disease progression in order to delay surgery. The study results allowed adding a new indication for the use of Visomitin® eye drops.

KEYWORDS: age-related cataract, oxidative stress, reactive oxygen species, mitochondria-targeted antioxidants, SkQ1.

Катаракта — заболевание глаза, основным признаком которого является наличие различной степени выраженности стойких помутнений вещества или капсулы хрусталика, сопровождающихся снижением остроты зрения. Катаракта является одной из основных причин обратимой слепоты и инвалидности по зрению. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире насчитывается около 18 млн слепых и более 100 млн слабовидящих вследствие этого заболевания [1].

По своей этиологии катаракты делятся на несколько групп, однако в большинстве случаев возникновение катаракты связывают с возрастными изменениями организма (возрастная катаракта) [2]. По эпидемиологическим данным темпы роста заболеваемости возрастной катарактой существенно опережают темпы роста общей численности населения, что связывают с увеличением продолжительности жизни населения мира [3].

В настоящее время считается, что в основе развития возрастной катаракты лежит целый ряд факторов внешней и внутренней среды, которые вызывают повышенную продукцию высокорекреационных активных форм кислорода (АФК), генерируемых метаболическим и фотохимическим путем, что приводит к окислительному стрессу в хрусталике [4, 21, 22]. Один из наиболее распространенных подходов для удаления избыточного количества АФК в клетках заключается в применении низкомолекулярных антиоксидантов, таких как витамин Е, витамин С, бета-каротин, зеаксантин и др. [5]. Однако данный подход не нашел применения для профилактики и лечения возрастной катаракты. Серия клинических и наблюдательных исследований (Roche European American Cataract Trial (REACT), Age-Related Eye Disease Study (AREDS), The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) Trial, Linxian Cataract Study Mares JA), в которых приняло участие более 100 000 добровольцев, не выявила статистически достоверного положительного эффекта антиоксидантов в профилактике и лечении возрастной катаракты [6, 7].

В последние десятилетия было показано, что одним из основных источников АФК в клетках являются клеточные органеллы митохондрии, которые обеспечивают синтез АТФ и являются основными потребителями молекулярного кислорода в организме [8]. Одновременно с синтезом АТФ митохондрии превращают небольшое количество O_2 (от 0,5 до 2%) в АФК, предшественником которых служит супероксидный анион [9]. В норме в митохондриях действует сложная система антиоксидантной защиты, которая позволяет нейтрализовать появляющиеся АФК [8]. С возрастом происходят необратимые изменения митохондрий, что приводит к снижению синтеза ими АТФ и одновременно к увеличению продукции АФК. Именно с этими

изменениями в настоящее время связывают развитие возрастных заболеваний и, в частности, возрастной катаракты [10].

В митохондриях АФК образуются в гидрофобной области внутренней мембраны и инициируют цепные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Традиционные природные антиоксиданты не способны проникать в митохондрии и нейтрализовать избыток АФК, генерируемый этими органеллами. Такой способностью обладает только недавно созданный новый класс химических соединений — митохондриально-адресованные антиоксиданты [11, 12]. Единственным представителем этого класса соединений, применяемым в офтальмологии, является SkQ1, который способен адресно накапливаться в митохондриях и нейтрализовывать митохондриальные АФК [13, 14]. На модели возрастной катаракты у крыс линии OXYS были продемонстрированы как профилактические, так и лечебные свойства SkQ1 [15].

Результаты экспериментов выявили терапевтический потенциал SkQ1 — способность снижать выраженность патологических изменений или полностью нормализовать состояние хрусталиков крыс OXYS. Выраженность патологических изменений хрусталиков у крыс OXYS снизилась вдвое уже через полтора месяца лечения и сохранялась на фоне терапии на одном уровне в течение 3,5 месяцев. Восприимчивыми к лечению SkQ1 оказались животные с начальными стадиями заболевания: у них наблюдалось стойкое улучшение состояния хрусталиков. У старых животных с развитой ядерной катарактой лечебный эффект отсутствовал. Показано, что инстилляции экспериментальным животным раствора SkQ1 приводили к увеличению антиоксидантной активности водянистой влаги, а также снижению продуктов ПОЛ, достоверному возрастанию содержания UV-протектора кинуренина и увеличению экспрессии кристаллинов [16, 17].

Первым разрешенным к применению лекарственным препаратом, содержащим SkQ1 в качестве действующего вещества, являются глазные капли Визомитин®. Ранее в ходе клинических исследований препарата Визомитин® была показана его эффективность и безопасность у пациентов с синдромом «сухого глаза» [18]. На основании данных доклинических исследований был разработан протокол и получено разрешение на проведение клинического исследования глазных капель Визомитин® у пациентов с возрастной катарактой.

Цель настоящего исследования — изучение возможностей расширения показаний к применению зарегистрированного лекарственного препарата и выявление ранее неизвестных побочных действий, а также оценка безопасности и эффективности применения препарата Визомитин® в сравнении с плацебо у пациентов с возрастной катарактой.

Материалы и методы

Административные и этические вопросы

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин® было проведено на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней» и ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларацией и регуляторными требованиями РФ. Исследование было одобрено независимыми локальными этическими комитетами, от каждого субъекта было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования и исследуемая популяция

В исследование было включено 80 пациентов (23 мужчины и 57 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет с диагнозом возрастная катаракта. Пациентов с повышенной чувствительностью к компонентам препарата (из анамнеза), перенесших хирургические и лазерные вмешательства в течение последних трех месяцев, с острыми воспалительными заболеваниями глаз или иными заболеваниями, которые могли оказать влияние на динамику показателей оценки лечения, в исследование не включали. В ходе исследования пациентам не разрешалось использовать любые антиоксидантные препараты сопутствующей терапии.

Все субъекты исследования, прошедшие скрининг, были рандомизированы в две группы по 40 пациентов. В основной группе пациентам был назначен Визомитин®, в контрольной группе — плацебо по 1 капле в каждый глаз 3 раза в день в течение 6 месяцев. Плацебо было полностью идентично препарату Визомитин® по составу (за исключением действующего вещества SkQ1) и упаковке. Основная и контрольная группы пациентов были статистически сравнимы по половому и возрастному признакам: в обеих группах преобладали пациенты женского пола, средний возраст в контрольной группе составил 67 лет, в основной группе — 68 лет. 76 пациентов завершили участие в исследовании по плану, 4 пациента (2 в контрольной группе и 2 в основной группе) досрочно отозвали согласие на участие в исследовании по личным причинам.

Процедуры исследования

В рамках клинического исследования было запланировано 7 ежемесячных контрольных визитов пациентов, в ходе которых проводились следующие офтальмологические обследования по стандартным общепринятым методикам: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, компьютерная периметрия,

денситометрия хрусталиков. Кроме этого, на визитах проводился отбор слезной жидкости для оценки ее антиокислительной активности (АОА), пациентам измеряли системное артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали препараты сопутствующей терапии, жалобы и нежелательные явления.

В соответствии с протоколом исследования, основными параметрами оценки эффективности исследуемой терапии являлись острота зрения, динамика АОА слезы и результаты денситометрии. Измерение остроты зрения проводили в стандартных условиях освещенности с помощью проектора знаков фирмы «Zeiss» (Германия) модели SZ P 350, имеющего оплотипы, тестовые таблицы и набор очковых стекол с шагом линз 0,25 дптр до максимально полной коррекции аметропии. Слезную жидкость для определения АОА забирали при помощи стекляннoго капилляра у наружного угла внутренней поверхности нижнего века без предварительной стимуляции. АОА слезной жидкости определяли методом, включающим использование системы гемоглобин-перекись водорода-люминол [19] на хемиллюминиметре Centro LB960 Phago («Berthold Technologies», Германия). Денситометрический анализ хрусталика проводили с использованием аппарата Pentacam® («Oculus Optikgerate GmbH», Германия) в соответствии со стандартной методикой [20].

Статистический анализ

В статистический анализ вошли следующие популяционные выборки пациентов: популяционная выборка безопасности (все пациенты, которым была проведена как минимум одна инстилляция исследуемого препарата), популяционная выборка всех включенных пациентов (Intent-to-Treat, ITT), популяционная выборка пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (Per-protocol, PP). Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SAS версии 6.12 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) с применением алгоритмов вариационной статистики, учитывающих типы и шкалы измерений каждого показателя.

Показатели безопасности

В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений, отвечающих критериям серьезности. Всего за весь период исследования было отмечено 7 случаев возникновения нежелательных явлений (3 в контрольной группе, 4 в основной группе), из них 5 случаев расценены как не связанные с исследуемым препаратом, 2 случая (преходящее ощущение рези, жжения в глазах) — как нежелательные явления, неопределенно или вероятно связанные с исследуемым препаратом. В целом исследуемый препарат хорошо переносился пациентами и практически не вызывал побочных реакций.

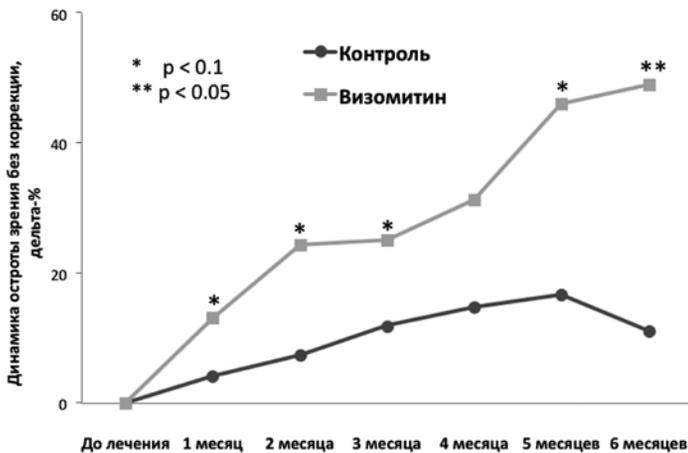


Рис. 1. Динамика остроты зрения без коррекции на фоне лечения, дельта-% от исходных значений

Результаты

Эффективность исследуемой терапии оценивали в первую очередь по значениям индивидуальной динамики остроты зрения. Исходные уровни остроты зрения для разных глаз в популяции различаются настолько существенно, что критерии эффективности лечения для отдельного глаза должны учитывать индивидуальные исходные уровни. Именно поэтому динамика остроты зрения должна оцениваться (и оценивалась в данном исследовании) не только в абсолютных, но и в относительных единицах, а именно — в дельта-процентах от исходного уровня, поскольку один и тот же абсолютный прирост остроты зрения имеет совершенно разное объективное значение при различной исходной остроте зрения. Изменения остроты зрения с коррекцией за 6 месяцев исследования были слабо выражены в обеих группах, в силу чего отсутствовали достоверные различия между группами по этому показателю, в то же время интересные результаты были получены при анализе динамики остроты зрения без коррекции. В первые месяцы лечения средняя острота зрения без коррекции росла в обеих группах, что могло бы быть объяснено защитным действием гипромеллозы, содержащейся как в препарате Визомитин®, так и в плацебо. Однако с 4 по 6 месяцы лечения рост остроты зрения в контрольной группе (плацебо) остановился, в то время как в основной группе (Визомитин®) рост остроты зрения продолжался до конца лечения (6 месяцев) и был более выраженным (рис. 1).

Объективным показателем эффективности препарата в данном исследовании являлся положительный отклик на лечение, т. е. число глаз (в процентах от объема соответствующей выборки обследуемых глаз), у которых улучшилась острота зрения с момента начала лечения. Положительный отклик по остроте зрения без коррекции в основной группе значимо превышал отклик в контроле (рис. 2).

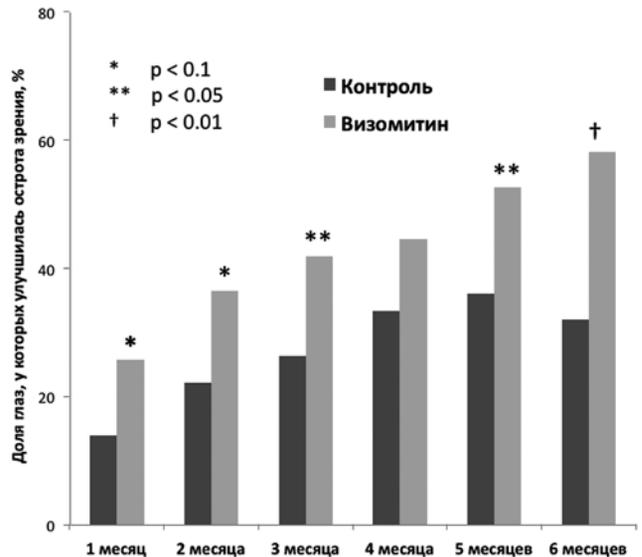


Рис. 2. Отклик по увеличению остроты зрения без коррекции на фоне лечения, % от числа обследованных глаз

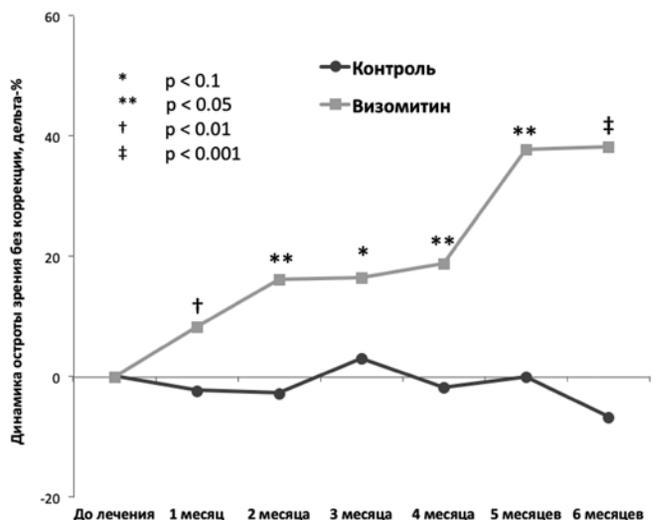


Рис. 3. Динамика остроты зрения без коррекции на фоне лечения у пациентов 70 лет и старше в дельта-% от исходных значений

По окончании 6-месячного периода терапии улучшение остроты зрения без коррекции отмечалось в 31,9% случаев в контрольной группе (плацебо) и в 58,1% случаев в основной группе (Визомитин®), в то же время положительный отклик по остроте зрения с коррекцией отмечен в 38,9% случаев в группе плацебо и в 44,6% случаев в группе пациентов, применявших Визомитин®.

Интересные результаты, которые, с нашей точки зрения, требуют отдельного рассмотрения, были получены у пациентов старше 70 лет (рис. 3). Острота зрения у пациентов этой возрастной группы в группе плацебо, несмотря на защитное действие гипромеллозы, не увеличилась за первые месяцы терапии и даже несколько снизилась к концу

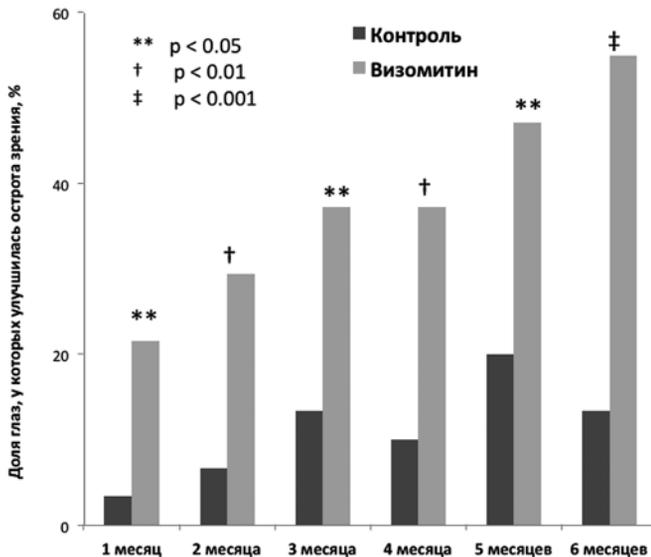


Рис. 4. Отклик по увеличению остроты зрения без коррекции у пациентов 70 лет и старше на фоне лечения в % от числа обследованных глаз

исследования, в то время как у пациентов, применявших Визомитин®, наблюдали достоверный рост остроты зрения в течение всего периода терапии (6 месяцев).

На рис. 4 представлена доля глаз (в процентах от объема соответствующей выборки обследуемых глаз) пациентов в возрасте 70 лет и старше, у которых на фоне лечения улучшилась острота зрения без коррекции. Положительный отклик на лечение в группе пациентов в возрасте 70 лет и старше, применявших Визомитин®, значимо превышал отклик в контроле.

Эффективность исследуемой терапии также оценивали по результатам денситометрии. Эта методика позволяет количественно оценить помутнения хрусталика. Изменения оптической плотности хрусталика за 6 месяцев в среднем были сравнительно невелики в обеих группах, в то же время полученные данные свидетельствуют о некотором преимуществе препарата Визомитин® перед плацебо. Сильнее всего эффект препарата в виде снижения средней и максимальной оптической плотности хрусталика проявился у группы пациентов в возрасте 70 лет и старше (данные не представлены). На основании данных доклинических исследований препарата Визомитин® было высказано предположение, что уменьшение помутнений хрусталика может быть связано с усилением антиоксидантной защиты тканей глаза. Для проверки этой гипотезы в ходе исследования провели оценку вторичного параметра эффективности — АОА слезной жидкости.

Количественный и качественный состав слезы является универсальным индикатором нарушения обменных процессов при патологических состояниях органа зрения. В частности, АОА слезы является

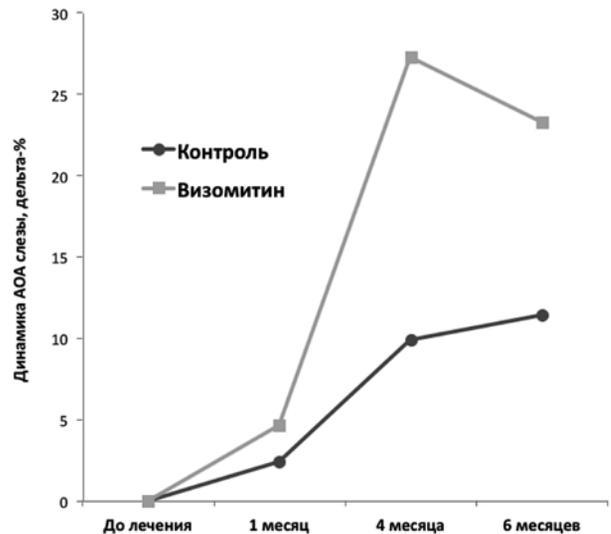


Рис. 5. Динамика антиоксидантной активности слезы на фоне лечения, дельта-% от исходных значений

маркером интенсивности окислительного стресса в наружных структурах глаза. Для изучения антиоксидантного действия препарата Визомитин® провели биохимическое исследование слезной жидкости у пациентов, применявших исследуемый препарат и плацебо. На рис. 5 представлена динамика АОА слезной жидкости на фоне лечения у пациентов в обеих группах, в дельта-процентах от исходных значений.

Исходные средние значения АОА слезной жидкости составляли 106 ± 6 ед. тролокса в контроле и 91 ± 7 ед. тролокса в основной группе. После 6 месяцев лечения АОА слезной жидкости увеличилась в группе плацебо в среднем на 9 ед., а в группе пациентов, применявших Визомитин®, в среднем на 16 ед., при этом в контрольной группе все значения динамики АОА в сроки 1, 4 и 6 месяцев недостоверны ($p > 0,05$), а в основной группе увеличение АОА в 4 и 6 месяцев достоверно при $p < 0,05$. Следует отметить, что применение препарата Визомитин® в течение первого месяца почти не влияло на антиоксидантную активность слезной жидкости. Это означает, что действие препарата Визомитин®, наблюдаемое через 4-6 месяцев лечения, не может быть объяснено простым присутствием SkQ1 в слезной жидкости, будучи, по-видимому, следствием изменения свойств этой жидкости в результате улучшения состояния тканей глаза при длительной терапии посредством SkQ1.

Установлено, что у пациентов с катарактой происходит снижение АОА слезной жидкости, что приводит к снижению ее способности поглощать ультрафиолетовое излучение, вызывающее повреждение хрусталика. Обнаруженная в ходе клинического исследования способность глазных капель Визомитин® увеличивать АОА слезной жидкости

у пациентов с катарактой имеет важное клиническое значение: у пациентов происходит нормализация защитных свойств слезной жидкости, что приводит к повышению ее способности поглощать ультрафиолетовое излучение.

Помимо указанных выше объективных показателей, также анализировали такие субъективные показатели, как жалобы пациентов на дискомфорт и ухудшение самочувствия, связанные с органом зрения. Число субъективных жалоб пациентов на ухудшение зрения, сухость глаза, ощущение инородного тела, резь, жжение в глазу, быструю утомляемость глаз снижалось в ходе лечения в обеих группах, однако в группе пациентов, применявших Визомитин®, эта тенденция была более выраженной.

Обсуждение

Сравнительный анализ результатов лечения 80 пациентов с возрастной катарактой, получавших Визомитин® или плацебо 3 раза в день по одной капле в течение 6 месяцев, свидетельствует о безопасности глазных капель Визомитин® и их преимуществе перед плацебо. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование показало, что у пациентов, прошедших курс инстилляций глазных капель Визомитин®, улучшалась острота зрения и возрастала АОА слезной жидкости, снижалось количество субъективных жалоб пациентов, связанных с органом зрения. Препарат хорошо переносился пациентами и практически не вызывал нежелательных побочных реакций.

Одним из основных показателей эффективности лечения больных с возрастной катарактой является динамика остроты зрения [1]. Изучение динамики остроты зрения у пациентов, принимавших участие в исследовании, выявило рост этого показателя в первые месяцы лечения в обеих группах. Однако в период с 4 по 6 месяцы рост остроты зрения в группе плацебо существенно замедлился, в то время как в группе пациентов, применявших Визомитин®, положительная динамика сохранялась и в некоторых случаях (в частности, у пациентов старше 70 лет) была существенно более выраженной, чем в группе плацебо. Рост остроты зрения в обеих группах в начале исследования может быть объяснен защитным действием содержащейся как в препарате Визомитин®, так и в плацебо гипромеллозы, применение которой способствует восстановлению, стабильности и воспроизведению оптических характеристик слезной пленки. Более выраженный рост остроты зрения в группе пациентов, применявших Визомитин®, свидетельствует о доказанном терапевтическом эффекте препарата.

Известно, что снижение остроты зрения у пациентов с возрастной катарактой коррелирует с наличием помутнений хрусталика. В настоящее время наиболее информативным подходом для изучения

изменений прозрачности хрусталика является метод денситометрии, основанный на применении принципа Шаймпфлюга, однако этот метод применим преимущественно для катаракт ядерной локализации [20, 23, 24]. Полученные в ходе исследования данные позволяют говорить об определенном положительном влиянии препарата Визомитин® на состояние хрусталика. В частности, в группе пациентов, применявших Визомитин®, наблюдалась тенденция к снижению средней и максимальной плотности хрусталика, в то время как в группе плацебо средняя и максимальная плотность хрусталика имели тенденцию к увеличению.

Дизайн исследования предполагал детальное изучение безопасности исследуемого препарата у пациентов с возрастной катарактой. Важным результатом исследования является отсутствие серьезных нежелательных побочных реакций у пациентов, прошедших 6-месячный курс инстилляций глазных капель Визомитин®. В результате лечения отмечено снижение количества субъективных жалоб пациентов, связанных с органом зрения. Кроме того, продемонстрирована способность препарата оказывать положительное воздействие на биохимические параметры слезной жидкости (АОА), что в свою очередь приводит к нормализации ее защитных свойств, повышению способности к поглощению ультрафиолетового излучения, благодаря чему процессы фотоокисления в хрусталике замедляются и, как следствие, замедляется прогрессирование катаракты.

Заключение

Проведенное исследование дает основание считать оправданным применение глазных капель Визомитин® в качестве безопасного и эффективного лекарственного средства у пациентов с возрастной катарактой для замедления прогрессирования заболевания, с целью отсрочки хирургического вмешательства. В результате проведенного исследования внесено новое показание в инструкцию по применению глазных капель Визомитин®. Полученные результаты позволяют сформулировать предпосылки для дальнейшего изучения антиоксидантного действия препарата Визомитин® в рамках многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Литература/References

1. Rao G.N., Khanna R., Payal A. The global burden of cataract. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22(1):4-9. doi:10.1097/icu.0b013e3283414fc8.
2. Benedek G.B. Cataract as a protein condensation disease: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(10):1911-1921. doi:10.1016/s0002-9394(99)80119-6.
3. Asbell P.A., Dualan I., Mindel J., Brocks D., Ahmad M., Epstein S. Age-related cataract. *The Lancet* 2005; 365(9459):599-609. doi:10.1016/s0140-6736(05)17911-2.

4. Boscia F., Grattagliano I., Vendemiale G., Micelli-Ferrari T., Altomare E. Protein oxidation and lens opacity in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(9):2461-2465. doi:10.1016/0042-6989(95)90123-x.
5. Sunkireddy P., Jha S.N., Kanwar J.R., Yadav S.C. Natural antioxidant biomolecules promises future nanomedicine based therapy for cataract. *Colloids Surf B: Biointerfaces* 2013; 112:554-562. doi:10.1016/j.colsurfb.2013.07.068.
6. Mares J.A. High-dose antioxidant supplementation and cataract risk. *Nutrition Reviews* 2004; 62(1):28-32. doi:10.1111/j.1753-4887.2004.tb00003.x.
7. Selin J.Z., Rautiainen S., Lindblad B.E., Morgenstern R., Wolk A. High-dose supplements of vitamins C and E, low-dose multivitamins, and the risk of age-related cataract: a population-based prospective cohort study of men. *Am J Epidemiol* 2013; 177(6): 548-555. doi:10.1093/aje/kws279.
8. Skulachev V.P. Functions of mitochondria: from intracellular power stations to mediators of a senescence program. *Cel Molecul Life Sci* 2009; 66(11-12):1785-1793. doi:10.1007/s00018-009-9183-6.
9. Korshunov S.S., Skulachev V.P., Starkov A.A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS letters* 1997; 416(1):15-18. doi:10.1016/s0014-5793(97)01159-9.
10. Babizhayev M.A. Mitochondria induce oxidative stress, generation of reactive oxygen species and redox state unbalance of the eye lens leading to human cataract formation: disruption of redox lens organization by phospholipid hydroperoxides as a common basis for cataract disease. *Cell Biochemistry and Function* 2011; 29(3):183-206. doi:10.1002/cbf.1737.
11. Kelso G.F., Porteous C.M., Coulter C.V., Hughes G., Porteous W.K., Ledgerwood E.C. et al. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and anti-apoptotic properties. *J Biol Chemistry* 2001; 276(7):4588-4596. doi:10.1074/jbc.m009093200.
12. Antonenko Y.N., Avetisyan A.V., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Chertkov V.A., Domnina L.V. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: Synthesis and in vitro studies. *J Biochemistry-Moscow* 2008; 73(12):1273-1287. doi:10.1134/s0006297908120018.
13. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Elichev V.P. et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 2009; 1787(5):437-461. doi:10.1016/j.bba-bio.2008.12.008.
14. Skulachev M.V., Antonenko Y.N., Anisimov V.N., Chernyak B.V., Cherepanov D. A., Chistyakov V.A. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets* 2011; 12(6):800-826. doi:10.2174/138945011795528859.
15. Nerov V.V., Archipova M.M., Bakeeva L.E., Fursova A.Z., Grigorian E.N., Grishanova A.Y. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 4. Age-related eye disease. SkQ1 returns vision to blind animals. *Biochemistry (Moscow)* 2008; 73(12):1317-1328. doi:10.1134/s0006297908120043.
16. Snytnikova O.A., Tsentalovich Y.P., Stefanova N.A., Fursova A.Z., Kaptein R., Sagdeev R.Z. et al. The therapeutic effect of mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 and *Cistanche deserticola* is associated with increased levels of tryptophan and kynurenine in the rat lens. *Doklady Biochemistry and Biophysics* 2012; 447(1):300-303. doi:10.1134/s1607672912060087.
17. Rumyantseva Y.V., Ryabchikova E.I., Fursova A.Z., Kolosova N.G. Ameliorative effects of SkQ1 eye drops on cataractogenesis in senescence-accelerated OXYS rats. *Graefe's Arch Clin Exper Ophthalmol* 2015; 253(2):237-248. doi:10.1007/s00417-014-2806-0.
18. Выгодин В., Гудкова Е., Скулачев М., Яни Е., Катаргина Л., Чеснокова Н. и др. Первый опыт использования препарата Визомитин® в терапии «сухого глаза». *Практическая медицина* 2012; 4(59):134-137. [Vygodin V., Gudkova E., Skulachev M., Yani E., Katargina L., Chesnokova N. et al. First clinical trial of Vosomitin in the therapy of «dry eye». *Practical medicine* 2012; 4(59):134-137. (In Russ.)].
19. Mancino R., Di Pierro D., Varesi C., Cerulli A., Feraco A., Cedrone C. et al. Lipid peroxidation and total antioxidant capacity in vitreous, aqueous humor, and blood samples from patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2011; 17:1298-1304.
20. Grewal D.S., Brar G.S., Grewal S.P. Correlation of nuclear cataract lens density using Scheimpflug images with Lens Opacities Classification System III and visual function. *Ophthalmology* 2009; 116(8):1436-1443. doi:10.1016/j.ophtha.2009.03.002.
21. Аветисов С.Э., Полунин Г.С., Шеремет Н.Л., Муранов К.О., Макаров И.А., Федоров А.А. и др. Поиск шапероноподобных антикатарактальных препаратов — антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение 3. Возможности динамического наблюдения за процессами катарактогенеза на «продолжительной» модели УФ-индуцированной катаракты у крыс. *Вестник офтальмологии* 2008; 124(2):8-12. [Avetisov S.E., Polunin G.S., Sheremet N.L., Muranov K.O., Makarov I.A., Fedorov A.A. et al. Search chaperone similar anti cataract drugs — antiplatelet agents lens crystallins. 3. Post the ability to dynamically monitor processes cataractogenesis on «prolonged» model of UV-induced cataract in rats. *Vestn Oftalmol* 2008; 124(2):8-12. (In Russ.)].
22. Курышева Н.И., Федоров А.А., Еричев В.П. Патоморфологические особенности катарактального хрусталика у больных глаукомой. *Вестник офтальмологии* 2000; 116(2):13-16. [Kuryshva N.I., Fedorov A.A., Elichev V.P. Pathological features of cataract lens in patients with glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2000; 116(2):13-16. (In Russ.)].
23. Datiles M.B., Magno B.V., Freidlin V. Study of nuclear cataract progression using the National Eye Institute Scheimpflug system. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(6):527-534. doi:10.1136/bjo.79.6.527.
24. Hockwin D., Dragomirescu V., Laser H. Measurements of lens transparency or its disturbance by densitometric image analysis of Scheimpflug photographs. *Graefe's Arch Clin Exper Ophthalmol* 1982; 219(6):255-262. doi:10.1007/bf00231409.
25. Horwath-Winter J., Kirchengast S., Meintzer A., Wachswender C., Faschinger C., Schmut O. Determination of uric acid concentrations in human tear fluid, aqueous humour and serum. *Acta Ophthalmologica* 2009; 87(2):188-192. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01215.x.

Поступила 30.12.2015