

УДК 612.8.04

Перспективы применения селективных блокаторов серотониновых 5-HT₂-рецепторов в офтальмологии

Е. Ю. Маркова¹Е. Г. Полунина²В. В. Куренков³М. Л. Гадаева³

¹ Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Институт повышения квалификации Федерального медицинского биологического агентства, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

³ Офтальмологическая клиника доктора Куренкова, Рублевское шоссе, д. 48/1, Москва, 121609, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 76–82

Благодаря широкому спектру рецепторов, расположенных во всех отделах организма (ЦНС, вегетативных ганглиях, сердечной и легочной рефлексогенных зонах, гладкой мускулатуре, внутренних органах и микроциркуляторном русле, тканях глаза и зрительном тракте), серотонин играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза. Уровень серотонина в организме человека возможно изменять посредством блокирования серотониновых рецепторов, в частности, с помощью препарата Дузофарм (нафтидрофурил) – блокатора 5-HT₂-серотониновых рецепторов, который является лекарственным препаратом с комплексным механизмом действия. Селективное ингибирование серотониновых 5-HT₂-рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки и тромбоцитов ослабляет сосудосуживающие эффекты серотонина, выделяющегося из поврежденных атеросклерозом и гипоксией эндотелия, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов. Кроме того, нафтидрофурил является антагонистом вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1, экспрессируемого сосудистым эндотелием. В экспериментах с изолированными гладкомышечными волокнами кроликов показано, что нафтидрофурил препятствует связыванию эндотелина-1 с эндотелиальными серотониновыми рецепторами и предотвращает сокращение гладких миоцитов. Посредством влияния на реологические свойства крови (повышение деформируемости эритроцитов и уменьшение их способность к агрегации) нафтидрофурил улучшает кровоток. В обзоре представлен анализ исследований, посвященных изучению эффектов препарата Дузофарм при лечении перемежающейся хромоты и постинсультных состояний, диабетической ретинопатии, возрастной макулодистрофии (ВМД), глаукомы и тромбозов центральной вены сетчатки или ее ветвей. Представленные данные зарубежных исследований позволяют рекомендовать включение препарата Дузофарм в комплексную терапию тромбозов центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии, ВМД, глаукомы, периферических витреохориоретинальных дистрофий и дистрофической отслойки сетчатки с целью улучшения и стабилизации зрительных функций, нейропротекции и улучшения микроциркуляции.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: серотонин, нафтидрофурил, микроциркуляция, нейропротекторный.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Selective serotonin inhibitors and their perspectives in ophthalmology

E. Yu. Markova¹, E. G. Polunina², V. V. Kurenkov³, M. L. Gadaeva³

¹ Peoples Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya Str. Moscow, 117198, Russia;

² Institute of Postgraduate Education, Federal Medical Biological Agency, 91, Volokolamskoe Highway Moscow, 125371, Russia;

³ Dr. Kurenkov Ophthalmological Clinic, 48/1, Rublevskoe Highway Moscow, 121609, Russia

SUMMARY

Serotonin plays an important role in maintaining homeostasis due to a broad spectrum of receptors localized in nearly every part of the body, i.e., central nervous system, vegetative ganglia, cardiac and lung reflexogenic zone, smooth muscles, internal organs and microcirculatory bloodstream, ocular tissues and optic tract. Serotonin levels can be altered by serotonin receptor blockade. Dusopharm (naftidrofuryl), a drug with complex mechanism of action, inhibits 5-HT₂ receptors. Selective inhibiting of 5-HT₂ receptors of vascular endothelial and smooth muscle cells decreases vasoconstrictor effects of serotonin that releases from atherosclerosis- and hypoxia-damaged vascular endothelium and prevents thrombocyte aggregation. In addition, naftidrofuryl is the antagonist of vasoconstrictor action of endothelin-1 expressed by vascular endothelium. Experiments with isolated rabbit smooth myocytes demonstrate that naftidrofuryl prevents endothelin-1 binding with endothelial serotonin receptors and smooth myocyte contraction. Naftidrofuryl improves blood flow owing to its effect on blood rheological properties (increases erythrocyte deformability and decreases their aggregation). This paper reviews the studies of Dusopharm in patients with intermittent claudication, post-insult conditions, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration (AMD), glaucoma, and central retinal vein and its branches occlusion. These data allow to include Dusopharm in the complex therapy of central retinal vein and its branches occlusion, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration (AMD), glaucoma, peripheral retinal degeneration, and retinal detachment to improve and stabilize visual functions and microcirculation.

Financial disclosure: Authors have no financial or property interests related to this article.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: serotonin, naftidrofuryl, microcirculation, neuroprotective.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 76–82

Возможности современной медицины позволяют на молекулярном уровне изучать патологические процессы, протекающие в организме человека, и проводить их коррекцию путем подбора адекватной патогенетически обоснованной медикаментозной терапии. Нередко расширение показаний для уже существующих и широко применяемых лекарственных форм в одной области медицины в значительной степени расширяет диапазон возможностей лечения пациентов, наблюдающихся у других специалистов. Так, в последние годы большой интерес привлекают препараты с комплексным ангиопротекторным действием, в частности, блокаторы 5-HT₂-серотониновых рецепторов.

О серотонине стало известно еще в середине XIX века, когда немецкий физиолог Карл Людвиг сообщил о присутствии в крови неизвестного вещества, которое суживает сосуды. В 1948 г. американские ученые обнаружили в сыворотке крови сосудосуживающий агент, который назвали серотонином [1, 2]. Дальнейшие исследования были направлены на изучение свойств серотонина и его рецепторов. За длительный (более чем 50-летний) период изучения роли серотонина в организме человека открыто 14 типов серотониновых рецепторов [3-5].

Благодаря широкому спектру рецепторов, расположенных во всех отделах организма — центральной нервной системе (ЦНС), вегетативных ганглиях, сердечной и легочной рефлексогенных зонах, гладкой мускулатуре, внутренних органах и микроциркуляторном русле, тканях глаза и зрительном тракте, — серотонин играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза [6, 7]. Серотонин — это биогенный амин, обра-

зующийся из аминокислоты триптофана путем ее гидроксирования и декарбоксилирования. Серотонин влияет на нервную деятельность, вызывает сокращение гладкой мускулатуры кишечника, матки и бронхов, а также сужение сосудов. В основе реакции организма на серотонин лежат центральные, миотропные, ганглионарные и рефлекторные эффекты [8].

Серотонин оказывает комплексное (иногда противоположно направленное) воздействие на сердечно-сосудистую систему через различные типы рецепторов. Так, через 5-HT₂-рецепторы гладких мышц стенок сосудов серотонин вызывает сужение сосудов. В то же время непрямой эффект серотонина обуславливает расширение сосудов и снижение артериального давления (АД): через 5-HT_{1A}-рецепторы он блокирует симпатические нейроны ствола мозга и периферии, что приводит к снижению симпатического тонуса, а активация 5-HT₁-рецепторов в сосудистом эндотелии приводит к выбросу вазодилаторов (простагландин, оксид азота/NO) [9].

Следует отметить, что роль многих серотониновых рецепторов в физиологическом функционировании глаза полностью не объяснена и является предметом продолжающихся исследований [10-13].

Так, отдельные авторы сообщают о негативном влиянии ингибиторов обратного захвата серотонина на течение послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу катаракты [14-16]. Большой интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния яркого света на уровень серотонина, от которого в существенной степени зависит психоэмоциональное состояние. Яркий свет явля-

ется стандартным методом лечения сезонных депрессий [17]. В ряде исследований обнаружена позитивная корреляция между часами солнечного света (причем независимо от времени года) и синтезом серотонина. Как показали исследования, у крыс уровень серотонина выше всего в ходе световой части цикла смены дня и ночи [18]. Следует отметить, что у людей выявлена взаимосвязь между ярким светом и серотониновой системой, в частности, зрительным анализатором. Наличие зрительных путей, идущих в центральную нервную систему, помогает объяснить, почему частота нейроимпульсации и экспрессии белка *c-fos* влияет на содержание серотонина в ядрах центральной нервной системы и зависит от количества света, попадающего на сетчатку [19-20].

Уровень серотонина в организме человека возможно изменять посредством блокирования серотониновых рецепторов, в частности, с помощью препарата Дузофарм (нафтидрофурил) — блокатора 5-HT₂-серотониновых рецепторов, который является лекарственным препаратом с комплексным механизмом действия. Селективное ингибирование серотониновых 5-HT₂-рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки и тромбоцитов ослабляет сосудосуживающие эффекты серотонина, выделяющегося из поврежденных атеросклерозом и гипоксией эндотелия, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов [21].

Кроме того, нафтидрофурил является антагонистом вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1, выделяющегося из сосудистого эндотелия. В экспериментах с изолированными гладкомышечными волокнами кроликов показано, что нафтидрофурил препятствует связыванию эндотелина-1 с эндотелиальными серотониновыми рецепторами и предотвращает сокращение гладких миоцитов [22]. Посредством влияния на реологические свойства крови (повышение деформируемости эритроцитов и уменьшение их способности к агрегации) нафтидрофурил улучшает кровоток.

Результаты экспериментальных исследований на мышах свидетельствуют о том, что нафтидрофурил значительно уменьшает суживание артериол, вызванное местным применением серотонина. В ходе опытов *in vitro*, проводившихся с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы больных сахарным диабетом, определялся антиагрегантный эффект нафтидрофурила в отношении индуцированной серотонином и АДФ агрегации тромбоцитов. Здесь определенную роль играет не только ингибирующее влияние нафтидрофурила на повышенную экспрессию молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1, но и опосредованная им повышенная экспрессия NO-синтазы (NOS), которая катализирует образование оксида азота [22]. Нафтидрофурил улучшает аэробный метаболизм в стенках кровеносных сосудов. Он повышает уровень АТФ в фибробластах и эндотелиальных клетках. На моде-

ли ишемии миокарда при исследовании электрофизиологических, гемодинамических и биохимических параметров установлен благоприятный эффект применения нафтидрофурила.

Значительное число публикаций, описывающих эффекты нафтидрофурила, посвящено изучению его влияния на периферические сосуды при перемежающейся хромоте [23-25]. Анализ результатов, полученных при проведении рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, свидетельствует о статистически и клинически значимом эффекте (удлинение периода ходьбы без возникновения болевых ощущений) у пациентов с перемежающейся хромотой при оральном приеме препарата в течение 6 месяцев [26-28].

Отдельные исследования посвящены изучению экономической эффективности ангиопротекторов с различным механизмом действия при перемежающейся хромоте, таких как цилостазол, нафтидрофурил и пентоксифиллин (Трентал). Результаты исследования показали, что нафтидрофурил является более эффективным и менее дорогостоящим препаратом, чем цилостазол и пентоксифиллин [29, 30].

Кроме того, нафтидрофурил, обладающий ангиопротекторным и сосудорасширяющим действием, широко применяется при сосудистой деменции. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение влияния нафтидрофурила на течение сосудистой деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера, показало, что лечение нафтидрофурилом может замедлить темпы прогрессирования сосудистой деменции [31]. У пациентов с умеренным старческим слабоумием нафтидрофурил достоверно улучшает зрительную память (тест Бентона), вербальную память (тест Рея), нумерическую память (тест цифра-диапазон) и концентрацию (тест Заззо) по сравнению с группой плацебо [32].

Большое число публикаций посвящено исследованиям, направленным на изучение влияния нафтидрофурила на нарушение мозгового кровообращения. Так, установлено, что нафтидрофурил обуславливает клиническое улучшение в подострой стадии инсульта (в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого сравнивалась эффективность 600 мг нафтидрофурила и комбинации 100 мг аспирина и 300 мг дипиридамола). Достоверное улучшение касалось двигательных функций верхних и нижних конечностей, способности ходить и осуществлять повседневную деятельность [33-36].

Некоторые авторы обращают особое внимание на влияние нафтидрофурила на качество жизни больных. В ходе плацебо-контролируемых исследований установлено достоверное благоприятное влияние препарата, проявляющееся в улучшении настроения, повышении работоспособности и снижении уровня тревожности [36, 37].

Результаты исследований свидетельствуют о безопасности Дузофарма (нафтидрофурила). Максимальная частота побочных эффектов составляет 0,89 на 100000 пациенто-лет терапии (95% доверительный интервал). Побочные эффекты проявлялись в виде желудочно-кишечных расстройств с абсолютной разницей между плацебо 2,85%. Никаких других клинически значимых побочных эффектов не обнаружено. Сообщается о редких неврологических, сердечно-сосудистых и кожных побочных реакциях, но их частота не отличается от таковых для плацебо [38].

Комплексный характер действия Дузофарма позволяет расширить область применения этого препарата. Учитывая тот факт, что ведущими причинами инвалидности по зрению являются возрастная макулодистрофия [38], глаукома [39], диабетическая ретинопатия [39], отслойка сетчатки [40] и тромбоз сосудов сетчатки [43], зарубежные ученые проанализировали эффективность и безопасность Дузофарма в офтальмологии.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Повышение уровня сахара в крови, запускающее каскад сложных процессов, которое обуславливает ишемию сетчатки и развитие диабетической ретинопатии, выявляется у 50-90% пациентов с сахарным диабетом [39]. По мнению большинства авторов [39-42], гипергликемия, приводящая к насыщению клеток глюкозой и преобладанию полиолового пути ее расщепления, нарушает энергетический обмен, вызывает клеточный и внеклеточный ацидоз, активирует перекисное окисление липидов. При этом происходит истончение сосудистой стенки, что ведет к увеличению сосудистой проницаемости и усилению расстройств микроциркуляции и, как следствие, возникновению гипоксии и ишемии. В участках сетчатки, испытывающих кислородное голодание, происходит образование новых сосудов, имеющих выраженный дефект в строении стенки. Микро- и макрогеморрагии способствуют усилению процессов пролиферации. Несмотря на оптимизацию медикаментозных мер для корректировки обмена веществ, для пациентов с диабетической ретинопатией по-прежнему характерен высокий процент поздних осложнений, обусловленных нарушением микроциркуляции. При этом в качестве причины появления таких нарушений микроциркуляции рассматриваются патологические реологические изменения на фоне повышенной вязкости крови или усиления ригидности эритроцитов и предрасположенности к агрегации и адгезии тромбоцитов [40]. Вследствие этого возникают окклюзии капилляров, которые визуализируются при флюоресцентной ангиографии как ишемические (неперфузируемые) очаги. Эти местные проявления гипоксии служат причиной поражения эндотелиальных клеток стенок капилляров, следствием кото-

рого является образование микроаневризм или повышение проницаемости капилляров [41].

В зависимости от стадии диабетической ретинопатии на современном этапе возможно проведение консервативного, лазерного и хирургического лечения. Патогенетически обоснованным подходом в консервативном лечении является коррекция метаболических нарушений и компенсация микроциркуляторных нарушений.

Для подтверждения эффективности и безопасности нафтидрофурила были проведены международные сравнительные контролируемые клинические исследования. В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования проводилось лечение пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией ($n = 41$). 20 пациентов принимали перорально 600 мг нафтидрофурила ежедневно в течение 6 месяцев (основная группа), а 21 пациент получал плацебо (контрольная группа). Измерение остроты зрения вблизи и вдаль, а также фотосъемка глазного дна производились перед исследованием, а также через 3 и 6 месяцев наблюдения. Показатели остроты зрения указывали на значительное ухудшение функционального состояния глаз в контрольной группе. В основной группе показатели функционального состояния глаз оказались лучше. Кроме того, количество кровоизлияний и микроаневризм на сетчатке в основной группе было значительно меньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В другом исследовании оценивалось состояние глаз до и после приема нафтидрофурила на протяжении 60 дней. Выявлена положительная динамика в виде уменьшения отека сетчатки, частичной или полной резорбции геморрагий. Компьютерная периметрия показала достоверное уменьшение числа относительных и абсолютных скотом.

ТРОМБОЗ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ ИЛИ ЕЕ ВЕТВЕЙ

Повышение вязкости и свертываемости крови может приводить к тромбозу центральной вены сетчатки. Огромную роль в развитии данной патологии играют застой и замедление кровообращения из-за сокращения артериальной и венозной перфузии и изменений сосудистой стенки [43]. Учитывая способность нафтидрофурила уменьшать агрегацию тромбоцитов путем ингибирования фактора агрегации тромбоцитов и защищать клеточный метаболизм, препарат целесообразно включать в комплексное лечение пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки или ее ветвей. В ходе исследований выявлено статистически значимое улучшение остроты зрения вдаль и вблизи, уменьшение отека сетчатки, геморрагий и ишемии, что подтверждается данными офтальмоскопии и ангиографии.

ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛОДИСТРОФИЯ

Возрастная макулодистрофия (ВМД) — это заболевание, проявляющееся развитием хронического дегенеративного процесса в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярном слое с последующим вовлечением в процесс фоторецепторов. ВМД представляет собой одно из самых распространенных заболеваний глаз у пожилых людей, которое значительно ухудшает зрение и качество жизни человека. Возраст больных, страдающих ВМД, колеблется от 45 до 80 лет. При этом число пациентов, страдающих ВМД, неуклонно растет. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные трудоспособного возраста составляют 21%, а пенсионного возраста — 32% [44]. В развитых странах ВМД как причина слабовидения занимает третье место после катаракты и глаукомы [44-46]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 человек населения [45-47]. ВМД относится к многофакторным заболеваниям, при этом существенную роль в его развитии отводят световому фактору, действующему на сетчатку [47, 48]. Многие исследования посвящены изучению взаимосвязи между антиоксидантным статусом и риском развития ВМД [49, 50]. Эффективной терапии для полного излечения от этого заболевания в настоящее время не существует. Однако оправдано включение препаратов с антиоксидантной активностью и ангиопротекторов в курс консервативной терапии ВМД. Дегенеративные изменения пигментного эпителия, мембраны Бруха и фоторецепторов связаны с повреждением капилляров, расстройствами кровообращения в макулярной области, нарушением метаболизма клеток сетчатки, активизацией перекисного окисления липидов и образованием большого числа свободных радикалов. Экспериментальные исследования эффективности нафтидрофурила на модели ВМД демонстрируют усиление кровообращения в сетчатке после его приема, что объясняется не только

реологическими эффектами препарата, но и его специфическим воздействием на сосудистую систему.

ГЛАУКОМА

Известно, что в последние годы представления о глаукоме коренным образом изменились. До недавнего времени ее основным критерием было наличие повышенного внутриглазного давления (ВГД). Сейчас к глаукоме относят заболевания, сопровождающиеся характерными изменениями диска зрительного нерва и поля зрения. Установлено, что при повышении ВГД до 30 мм рт. ст. нарушается ауторегуляция сосудистого тонуса, что приводит к ухудшению перфузии зрительного нерва. В связи с этим большой интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния нафтидрофурила на течение глаукомы. Так, у пациентов с ишемией зрительного нерва на фоне нормотензивной глаукомы применяли нафтидрофурил в суточной дозе 400 мг. При этом отмечено улучшение остроты зрения и расширение полей зрения, а также усиление кровотока в глазной артерии, что определялось посредством лазерной доплеровской флоуметрии [51-52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая доказанную эффективность и безопасность препарата нафтидрофурил при ишемических и гипоксических состояниях, обоснованно применять данный препарат для лечения широкого спектра заболеваний в различных областях медицины. Полученные данные позволяют рекомендовать включение препарата в комплексную терапию тромбозов центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии, ВМД, глаукомных изменений диска зрительного нерва, периферических витреохориоретинальных дистрофий и дистрофической отслойки сетчатки с целью улучшения и стабилизации зрительных функций, нейропротекции и улучшения микроциркуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Negri L. Vittorio Ersamer (1909-1999). *Med. Secoli*. 2006; 18 (1): 97-113.
2. Twarog B.M., Page I.H. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am.J. Physiol.* 1953; 175 (1): 157-161.
3. Cohen Z., Bouchelet I., Olivier A., Villemure J.G., Ball R., Stanimirovic D.B., Hamel E. Multiple microvascular and astroglial 5-hydroxytryptamine receptors subtypes in human brain: molecular and pharmacologic characterization. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 9 (8): 908-917.
4. Kaplan K.L., Broekman M.J., Chernoff A. Platelet a-granule proteins: studies on release and subcellular localization. *Blood*. 1979; 53 (4): 604-618.
5. Elhadd T., Kirk G., McLaren M., Newton R., Greene S., Belch J. Endothelial integrity, soluble adhesion molecules and platelet markers in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1999; 16 (1): 86-87.
6. Rea M.A., Rickard G.E. 5-HT (1B) receptor agonist inhibits light-induced suppression of pineal melatonin production. *Brain. Res.* 2000; 2: 424-428.
7. Nash M., Flanigan T., Leslie R., Osborne N. Serotonin 2A receptors mRNA expression in rat retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmic Res.* 1999; 31 (1): 1-4.
8. Strader A.D., Woods S.C. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*. 2005; 128: 175-191.
9. Zvenigorodskaya L.A., Kucherenko T.V. [Eating behavior and hormones of eating behavior in metabolic syndrome patients]. *Tipy pishchevogo povedeniya i gormony pishchevogo povedeniya u bol'nykh s metabolicheskim sindromom*. [Experimental & Clinical Gastroenterology]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2007; 1: 24-27. (in Russ.).
10. Buczko W., Watys T., Kacharewicz I. The role of endothelium in antithrombotic effect of the rennin-angiotensin system blockade. *J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 50: 499-507.
11. Rabin R.A., Petruzzi E. Diabetes mellitus and subjects' ageing: A study on the ATP content and ATP- related enzyme activities in human erythrocytes. *Eur.J. Clin. Invest.* 1997; 4: 327-332.
12. Du Y., Cramer M., Lee C.A., Tang J., Muthusamy A., Antonetti D.A., Jin H., Palczewski K., Kern T.S. Adrenergic and serotonin receptors affect retinal superoxide generation in diabetic mice: relationship to capillary degeneration and permeability. *FASEB J.* 2015. [Epub ahead of print].
13. Grueb M., Rohrbach J.M., Schlote T., Mielke J. Serotonin (5-HT7) receptor-stimulated activation of cAMP-PKA pathway in bovine corneal epithelial and endothelial cells. *Ophthalmic Res.* 2012; 48 (1): 22-27.
14. Erie J.C., Brue S.M., Chamberlain A. M., Hodge D.O. Selective serotonin reuptake inhibitor use and increased risk of cataract surgery: a population-based, case-control study. *Am.J. Ophthalmol.* 2014; 158 (1): 192-197.
15. Etminan M., Mikelberg F.S., Brophy J.M. Selective serotonin reuptake inhibitors

- and the risk of cataracts: a nested case-control study. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1251-1255.
16. Gupta V.B., Rajagopala M., Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J. Ophthalmol.* 2014; 62 (2): 103-110.
 17. Epperson C.N., Terman M., Terman J.S., Hanusa B.H., Oren D.A., Peindl K.S., Wisner K.L. Randomized clinical trial of bright light therapy for antepartum depression: preliminary findings. *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65: 421-425.
 18. Abizaid A., Mezei G., Thanarajasingam G., Horvath T.L. Estrogen enhances light-induced activation of dorsal raphe serotonergic neurons. *Eur. J. Neurosci*. 2005; 21: 1536-1546.
 19. Fite K.V., Janusonis S., Foote W., Bengston L. Retinal afferents to the dorsal raphe nucleus in rats and Mongolian gerbils. *J. Comp. Neurol.* 1999; 414: 469-484.
 20. Fite K.V., Wu P.S., Bellemer A. Photostimulation alters c-Fos expression in the dorsal raphe nucleus. *Brain Res*. 2005; 1031: 245-252.
 21. Goldsmith D.R., Wellington K. Naftidrofuryl: a review of its use in the treatment of intermittent claudication. *Drugs Aging*. 2005; 22 (11): 967-977.
 22. Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A., Mosnier M., D'Alessio P. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 34 (5): 616-625.
 23. Goldsmith D., Wellington K. Naftidrofuryl: a review of its use in the treatment of intermittent claudication. *Drugs Aging* 2005; 22 (11): 967-977.
 24. Brevetti G., Anecchini R., Bucur R. Intermittent claudication: pharmaco-economic and quality-of-life aspects of treatment. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20 (3): 169-181.
 25. Butler J.V., Mulkerrin E.C., O'Keeffe S.T. Nocturnal leg cramps in older people. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78: 596-598.
 26. De Backer T.L. M., Vander Stichele R., Leher P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 16 (2): CD001368.
 27. Jacoby D., Mohler III E.R. Drug treatment of intermittent claudication. *Drugs*. 2004; 64 (15): 1657-1670.
 28. De Backer T.L. M., Vander Stichele R., Leher P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *Br. Med. J.* 2009; 338: 603.
 29. Meng Y., Squires H., Stevens J.W., Simpson E., Harnan S., Thomas S., Michaels J., Stansby G., O'Donnell M.E. Cost-effectiveness of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2014; 65 (3): 190-197.
 30. Squires H., Simpson E., Meng Y., Harnan S., Stevens J., Wong R., Thomas S., Michaels J., Stansby G. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technol. Assess.* 2011; 15 (40): 1-210.
 31. Möller H.J., Hartmann A., Kessler C., Rainer M., Brown T., Gamand S., Leher P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001; 251 (6): 247-254.
 32. Moher D., Pham B., Aulsebrook M., Saenz A., Hoard S., Barber G. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Drugs*. 2000; 59 (5): 1057-1070.
 33. Louis J.C. Effect of naftidrofuryl on metabolism and survival of cultured neurons. *Neurochem. Res.* 1989; 14 (12): 1195-1201.
 34. Takeo S., Tanonaka R., Miyake K., Tanonaka K., Taguchi T., Kawakami K., Ono M., Hiramatsu M., Okano K. Naftidrofuryl oxalate improves impaired brain glucose metabolism after microsphere-induced cerebral embolism in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 257 (1): 404-410.
 35. Ogawa S., Kameyama T., Nabeshima T. Naftidrofuryl oxalate, nootropic effects on the scopolamine- and the basal forebrain lesion-induced amnesia in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 39 (4): 997-1002.
 36. Kieffer E., Bahni A., Mouren X., Gamand S. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication: findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int. Angiol.* 2001; 20: 58-65.
 37. Boeijinga P.H., Nedelec J.F., Demazieres A., Souan M.L., Gamand S., Gilles C., Parot P., Staner L., Luthringer R., Macher J.P. Characterization of the CNS effects of naftidrofuryl (Praxilene) by quantitative EEG and functional MRI: a study in healthy elderly subjects. *Neuropsychobiology*. 2003; 48: 160-168.
 38. De Backer T., Van der Stichele R., Leher P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *Br. Med. J.* 2009; 338: 603.

Е. Ю. Маркова и др.

Перспективы применения селективных...

Дузофарм

нафтидрофурил

Улучшает периферическое
и мозговое кровообращение

УСТРАНЯЕТ

НАРУШЕНИЕ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

ВАЗОСПАЗМ

ОТЁК

ВЫЗВАННЫЕ СЕРОТОНИНОМ



Excellence is in idea

115093, Москва, ул. Павловская, д. 6, 2 этаж

Тел.: +7 (495) 980-95-15

E-mail: info@eskopharma.ru

39. Borzunov O.I., Korotkikh S.A. [Ophthalmoneuroprotection in open-angle glaucoma and diabetic retinopathy patients]. *Osobennosti oftal'moneiroproteksii u patsientov s otkrytougol'noy glaukomoj i diabeticheskoj retinopatiej*. [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya*. 2014; 11 (1): 66-72. (in Russ.).
40. Miller J.W., Le Couter J., Strauss E.C., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*. 2013; 120: 106-114.
41. Sultan M.B., Zhou D., Loftus J., Dombi T., Ice K.S. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1107-1118.
42. Stefanini F.R., Arevalo J.F., Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J. Diabetes*. 2013; 4 (2): 19-26.
43. Andzhelova D.V. [Current approaches to haemophthalmia treatment]. *Sovremennye podkhody k lecheniyu gemoftal'ma*. *Obzor*. [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya*. 2012; 9 (2): 8-10. (in Russ.).
44. Bressler N.M., Silva J.C., Bressler S.B., Fine S.L., Green W.R. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina*. 2005; 25:130-42.
45. Hyun H.J., Sohn J.H., Ha D.W., Ahn Y.H., Koh J.-Y., Yoon Y.H. Depletion of intracellular zinc and copper with TPEN results in apoptosis of cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2001; 42 (2): 460-465.
46. Klein R., Klein B.E., Jensen S.C., Cruickshanks K.J., Lee K.E., Danforth L.G., Tomany S.C. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol*. 2001; 119 (9): 1354-1359.
47. Kiseleva T.N., Polunin G.S., Budzinskaya M.V., Lagutina Yu.M., Vorob'eva M. V. [Current approaches to the treatment and prevention of age-related macular degeneration]. *Sovremennye podkhody k lecheniyu i profilaktike vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii*. [Russian Medical Journal]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 2: 78-79. (in Russ.).
48. Kim S.R., Nakanishi K., Itagaki Y., Sparrow J.R. Photooxidation of A2-PE, a photoreceptor outer segment fluorophore, and protection by lutein and zeaxanthin. *Exp. Eye Res*. 2006; 82 (5): 828-839.
49. Mirzabekova K.A. [Novel approaches to the correction of metabolic disorders in primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration patients]. *Novye vozmozhnosti v korrektsii metabolicheskikh narusheniy setchatki u patsientov s pervichnoy otkrytougol'noy glaukomoy i vozrastnoy makulyarnoy degeneratsiej* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya*. 2014; 11 (4): 4-9. (in Russ.).
50. Mirzabekova K.A. [Age-related macular degeneration: prevention and treatment]. *Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya: profilaktika i lechenie*. [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya*. 2014; 11 (2): 41-46. (in Russ.).
51. Achache F., Titze P., Movaffaghy A., Mermoud A. Effect of naftidrofryl (praxilene) on optic nerve head blood flow in the patient with glaucoma. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*. 1999; 214 (5): 260-262.
52. Mermoud A., Faggioni R., Van Melle G.D. Double-blind study in the treatment of normal tension glaucoma with naftidrofryl. *Ophthalmologia*. 1990; 201 (3): 145-151.