

Скрипник Р.Л.¹, Скрипниченко И.Д.¹, Дзюба Н.А.²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Киевский городской центр диагностики и лечения сосудисто-дистрофических заболеваний глаз, Киев, Украина

Skrypnyk R.¹, Skrypnychenko I.¹, Dziuba N.²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Center for the Diagnosis and Treatment of Vascular Dystrophic Eye Diseases, Kyiv, Ukraine

Повышение эффективности лечения пациентов с диабетической ретинопатией

Improving the Efficacy of the Treatment of Patients with Diabetic Retinopathy

Резюме

Сахарный диабет является одной из первоочередных медико-социальных проблем здравоохранения во всех странах мира. Среди сосудистых осложнений, вызванных сахарным диабетом, особое место занимает диабетическая ретинопатия (ДР). Поиск эффективных патогенетически направленных методов лечения ДР по-прежнему остается одной из актуальных задач офтальмологии. Одним из препаратов, который имеет широкий спектр лечебного воздействия, является мельдоний. Мельдоний оказывает системное метаболическое, антиишемическое и нейропротекторное действие. Включение Рипроната в комплексное лечение пациентов с непролиферативной и препролиферативной стадиями ДР оказывает положительное влияние на клинико-функциональные показатели органа зрения.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, Рипронат.

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most topical medical and social problems worldwide. Diabetic retinopathy (DR) occupies a special place among vascular complications of the diabetes mellitus. The search for effective pathogenetical treatment for DR stays one of the important tasks of ophthalmology. Meldonium is one of the drugs that has wide range therapeutic effects including systemic metabolic, anti-ischemic and neuroprotective actions. Ripronate inclusion in the complex treatment of patients with nonproliferative and preproliferative stages of DR has a positive effect on the clinical and functional parameters of the organ of vision.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, ripronate.

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые за последние десятилетия успехи в лечении, сахарный диабет по-прежнему является одной из первоочередных медико-социальных проблем здравоохранения во всех странах мира. Это связано, в первую очередь, с распространенностью и неуклонным ростом частоты заболевания, в том числе и в молодом трудоспособном возрасте. Так, по данным Международной федерации диабета (IDF), в мире в 2017 г. насчитывалось 425 млн пациентов с сахарным диабетом, а к 2040 г. прогнозируется увеличение количества пациентов до 642 млн [1]. По данным ВОЗ, количество пациентов с сахарным диабетом ежегодно увеличивается на 5–7% и удваивается каждые 12–15 лет [2].

Хроническая гипергликемия при сахарном диабете приводит к развитию сосудистых осложнений – макро- и микроангиопатиям, которые приводят к ранней инвалидизации пациентов и летальности. Среди сосудистых осложнений, вызванных сахарным диабетом, особое место занимает диабетическая ретинопатия.

В настоящее время диабетическая ретинопатия, наряду с глаукомой и возрастной макулодистрофией, являются главными причинами снижения зрения и потери зрительных функций у населения экономически развитых стран. Так, слепота у пациентов с сахарным диабетом наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции [2, 3]. При этом относительный риск развития диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в 2 раза выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [4]. Диабетическая ретинопатия встречается у 80–99% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, которые болеют более 20 лет, при этом у 25–37% этих пациентов пролиферативная стадия ретинопатии. Около 20% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на момент постановки диагноза уже имеют диабетическую ретинопатию. 35% пациентов, которые болеют сахарным диабетом 2-го типа несколько лет, имеют непролиферативную и 14% пациентов – препролиферативную стадию диабетической ретинопатии. При длительности заболевания более 10 лет 60% пациентов имеют диабетическую ретинопатию [2, 3, 5].

В связи с этим поиск эффективных патогенетически направленных методов лечения диабетической ретинопатии по-прежнему остается одной из актуальных задач офтальмологии.

Прогрессирование диабетической ретинопатии проходит несколько стадий: от начальных изменений, проявляющихся в повышенной проницаемости ретинальных сосудов (непролиферативная стадия), окклюзии ретинальных сосудов и связанных с ними изменений (препролиферативная стадия), до разрастания новообразованных сосудов и фиброзной ткани – тяжелой пролиферативной стадии диабетической ретинопатии.

В настоящее время в патогенезе диабетической ретинопатии выделяют метаболические нарушения (активация полиолового пути превращения глюкозы, окислительный стресс, образование продуктов гликирования белков, хроническое воспаление), нарушения гемодинамики (ускорение кровотока, нарушение ауторегуляции тонуса сосудов, внутрикапиллярная гипертензия), гемореологические нарушения (нарушение в системе коагуляционного звена, активация тромбоцитов), нарушение ангиогенного баланса, что приводит к окклюзии сосудов,

ишемии и нейродегенерации сетчатки [5–9]. Учитывая сложный патогенез сахарного диабета, продолжается поиск препаратов, обладающих, в первую очередь, комбинированным действием.

Одним из препаратов, который имеет широкий спектр лечебного воздействия, является мельдоний. Как известно, мельдоний оказывает системное метаболическое, антиишемическое и нейропротекторное действие. В последние годы накоплен положительный опыт применения мельдония в кардиологии, неврологии, эндокринологии, офтальмологии и других разделах медицины [10–12]. Мельдоний – структурный аналог предшественника карнитина γ -бутиробетаина и является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин. Мельдоний снижает концентрацию карнитина в организме, ингибируя биосинтез и подавляя реабсорбцию карнитина в почках. Снижение концентрации карнитина в организме способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксических промежуточных продуктов β -окисления жирных кислот. Наряду с этим, вследствие снижения концентрации карнитина происходит усиление синтеза γ -бутиробетаина. Накопление γ -бутиробетаина ведет к повышению биосинтеза оксида азота, что способствует нормализации функционального состояния эндотелия и нормализации сосудистого тонуса. Кроме этого, мельдоний:

- принимает участие в регуляции обмена глюкозы и в липидном обмене, тормозя процессы атеросклероза;
- оказывает действие на агрегацию форменных элементов и реологические свойства крови;
- влияет на нейронный метаболизм на уровне митохондрий;
- нормализует экспрессию белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза [10–12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность применения препарата Рипронат раствор (имеет формы выпуска раствор и капсулы по 500 мг и 250 мг, компания World Medicine) у пациентов с диабетической ретинопатией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность Рипроната была изучена у 32 пациентов (64 глаза) с сахарным диабетом 2-го типа, из них у 13 (26 глаз) пациентов была не-пролиферативная стадия диабетической ретинопатии, у 19 пациентов (38 глаз) – препролиферативная стадия. Среди них было 11 мужчин и 21 женщина в возрасте от 56 до 76 лет. Стаж сахарного диабета был от 8 до 15 лет.

Комплекс офтальмологических обследований включал как традиционные (визометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию), так и электрофизиологические методы исследования (исследование порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ), критической частоты слияния мерцаний (КЧСМ), лабильности зрительного

анализатора (ЛЗА)). Все исследования проводились до начала лечения и после завершения курса лечения.

Лечение проводилось на фоне базовой сахароснижающей терапии, назначенной специалистом-эндокринологом. Все пациенты соблюдали диету и принимали таблетированные сахароснижающие препараты.

В комплексное лечение пациентов был включен 10% раствор препарата Рипронат, который назначался в виде внутривенных инъекций по 5,0 мл на протяжении 10 дней.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате динамического наблюдения была выявлена положительная тенденция улучшения зрительных функций у пациентов. Острота зрения достоверно повысилась у всех пациентов. Максимальные изменения наблюдались у пациентов с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии. Так, у пациентов с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии острота зрения до лечения составляла $0,62 \pm 0,02$, а после лечения – $0,85 \pm 0,04$ ($p < 0,001$). У пациентов с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии острота зрения составляла до лечения $0,27 \pm 0,07$, после лечения – $0,39 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), динамика представлена на рис. 1.

Также у всех пациентов положительно изменилась динамика суммарного поля зрения по восьми меридианам. До лечения у пациентов с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии суммарное поле зрения по восьми меридианам составляло $425,0 \pm 13,0$, после лечения – $444,9 \pm 11,2$ ($p > 0,05$). У пациентов с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии $326,3 \pm 9,1$ и $359,1 \pm 13,2$ ($p < 0,001$) соответственно.

Динамические изменения поля зрения продемонстрированы на рис. 2.

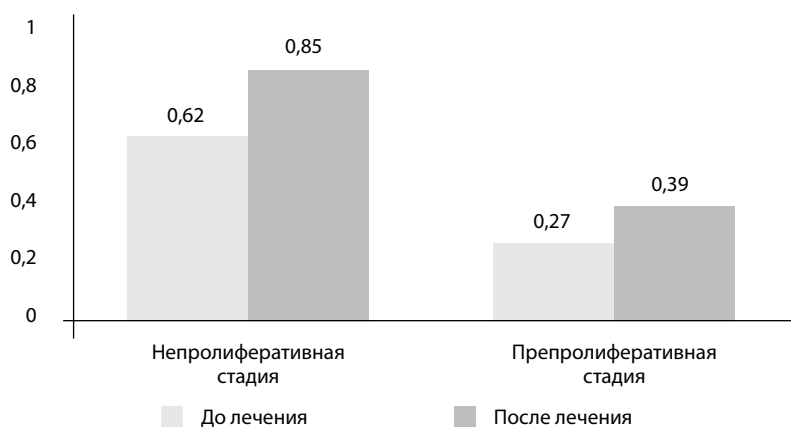


Рис. 1. Динамика изменений остроты зрения у пациентов с диабетической ретинопатией в зависимости от стадии

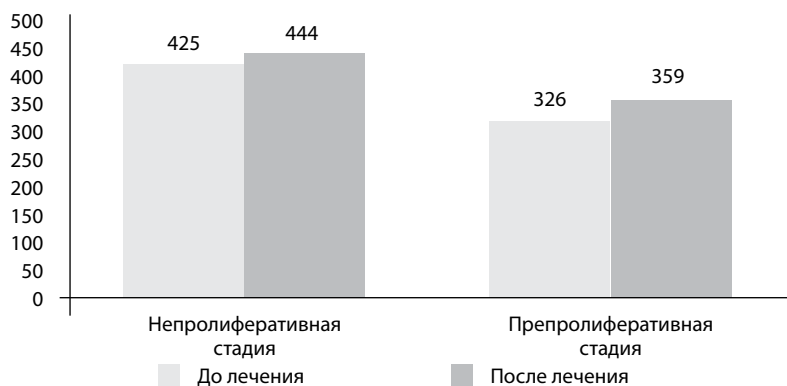


Рис. 2 Динамические изменения поля зрения у пациентов с диабетической ретинопатией в зависимости от стадии

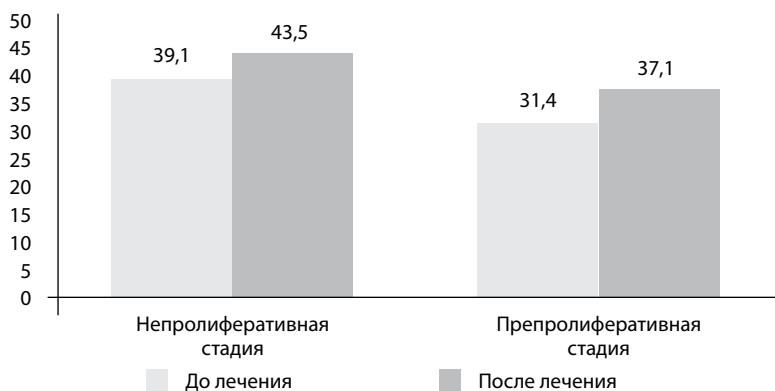


Рис. 3. Показатели критической частоты слияния мельканий у пациентов с диабетической ретинопатией в зависимости от стадии

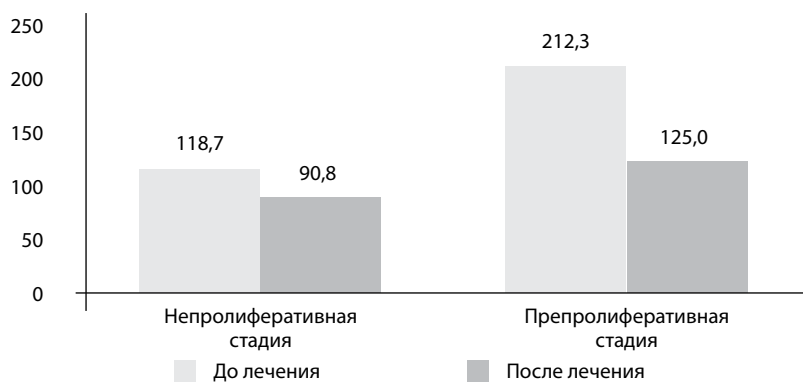


Рис. 4. Показатели порога электрической чувствительности по фосфену у пациентов с диабетической ретинопатией в зависимости от стадии

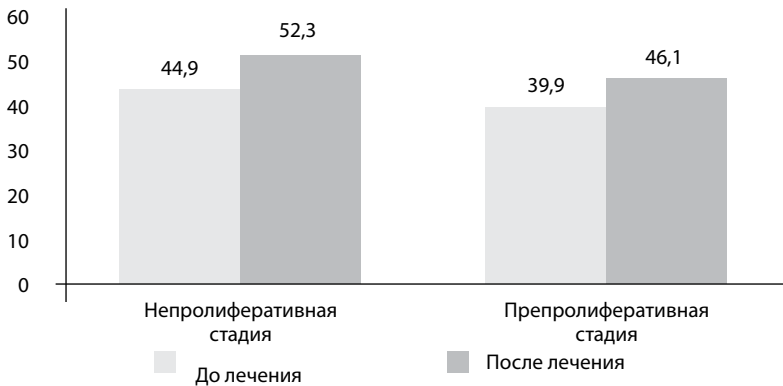


Рис. 5. Динамика показателей лабильности зрительного анализатора (ЛЗА) у пациентов с диабетической ретинопатией в зависимости от стадии

Показатели КЧСМ после проведенного лечения также имели положительную динамику у всех пациентов. У пациентов с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии КЧСМ увеличилась с $39,1 \pm 2,3$ до $43,5 \pm 1,8$ ($p > 0,05$); у пациентов с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии с $31,4 \pm 3,8$ до $37,1 \pm 8,2$ ($p > 0,05$) (рис. 3).

ПЭЧФ после применения Рипроната у пациентов с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии снизился с $118,7 \pm 9,1$ до $90,8 \pm 10,2$ ($p < 0,01$); у пациентов с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии с $212,3 \pm 11,4$ до $125,0 \pm 12,8$ ($p < 0,001$) (рис. 4).

Динамика показателей ЛЗА также была положительной у всех пациентов. ЛЗА увеличилась у пациентов с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии с $44,9 \pm 5,0$ до $52,3 \pm 6,1$ ($p > 0,05$); у пациентов с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии – с $39,9 \pm 2,8$ до $46,1 \pm 2,9$ ($p < 0,01$) (рис. 5).

После окончания курса стационарного лечения всем пациентам Рипронат назначался в капсулах по 500 мг 1 раз в день на протяжении двух недель.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение препарата Рипронат (мельдоний) раствор и капсулы, обладающего метаболическим, антиишемическим и нейропротекторным действием, в комплексное лечение пациентов с непролиферативной и препролиферативной стадиями диабетической ретинопатии оказывает положительное влияние на клиничко-функциональные показатели органа зрения.

Применение препарата Рипронат будет способствовать патогенетически направленному лечению этой тяжелой категории пациентов, повышению их качества жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation (2015) *IDF Diabetes Atlas, 7th ed.* Brussels: International Diabetes Federation.
2. Solov'eva G. (2003) Rol' preparata Doksi-hem v lechenii diabeticheskoi retinopatii [The role of the drug Doxi-Hem in the treatment of diabetic retinopathy]. *RMZH «Klinicheskaya oftal'mologiya»*, vol. 4, no 1, pp. 43–45.
3. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. (2012) Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.*, 366 (13), pp. 1227–1239.
4. Bhavsar A.R., Emerson G.G., Emerson M.V., Browning D.J. (2010) *Diabetic Retinopathy. Epidemiology of Diabetic Retinopathy.* Springer, New York.
5. Biryukova Ye., Shinkin M. (2018) Diabeticheskiye mikroangiopatii: mekhanizmy razvitiya, podkhody k terapii [Diabetic microangiopathy: mechanisms of development, approaches to therapy]. *RMZH «Klinicheskaya oftal'mologiya»*, 2, pp. 91–96.
6. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. (2010) Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view. *Biomedical Research*, 21 (2), pp. 147–155.
7. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. (2017) Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab.*, 1 (2), pp. 1–3.
8. Forbes J.M., Fotheringham A.K. (2017) Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetologia*, 60, pp. 2129–2138.
9. Gusev Yu., Kapkova S., Varkentina I., Tret'yak E. (2016) Dobezipat kal'tsiya v lechenii diabeticheskoi retinopatii: glavnoe – ne upustit' vremya [Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy: the main thing is not to lose time]. *RMZH «Klinicheskaya oftal'mologiya»*, 1, pp. 50–54.
10. Korpachev V., Korpacheva-Zinich O., Gurina N. (2015) Otsenka antigipoksicheskoi effektivnosti mel'doniya pri narusheniyah mikrotsirkulyatornogo rusla u patsientov sahnim diabetom 2-go tipa [Evaluation of the antihypoxic efficacy of meldonium in microcirculatory disorders in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Ukr.med.chasopis*, 4 (108), pp. 63–65.
11. Logina I., Kal'vin'sh I. (2012) *Mildronat v nevrologii* [Mildronate in Neurology]. Riga, 53 p.
12. Afanas'ev V., Sviridova N. (2014) Mildronat – lechenie kardionevrologicheskoi patologii v usloviyah ishemii i gipoksii [Mildronate – treatment of cardioneurological pathology in conditions of ischemia and hypoxia]. *Mezhdunarodnii nevrologicheskii zhurnal*, 5 (67), pp. 133–138.

Поступила/Received: 26.04.2019

Контакты/Contacts: rimma.skrypnyk@gmail.com