Изучение эффективности альфа-липоевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и непролиферативной диабетической ретинопатией

Ю.А. Трахтенберг[1], Т.М. Миленькая[2], А.С. Аметов[1], Т.Ю. Демидова[1]

[1] Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. – проф. А.С. Аметов) ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва;
[2] ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Современные средства лечения и профилактики диабетической ретинопатии (ДР) – лазерная фотокоагуляция сетчатки, контроль диабета и гипертонии – позволили добиться значительных результатов в снижении риска слепоты. В большинстве стран продолжается активный поиск дополнительных средств медикаментозной терапии этого тяжелого осложнения. В настоящее время не существует лекарственных средств, эффективность которых в отношении ДР была бы подтверждена с точки зрения «доказательной медицины». Тем не менее, в мировой практике выделяется несколько наиболее перспективных направлений в изучении лекарственной терапии ДР. К таким активно изучаемым группам препаратов относятся блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, ингибиторы протеинкиназы С, аналоги соматостатина, глитазоны, антилипидемические средства.

В последние годы среди механизмов развития поздних сосудистых осложнений диабета особое значение придается окислительному стрессу. Поэтому одним из основных направлений лечения СД является назначение антиоксидантов – витаминов С, Е, А, липоевой кислоты.

В отечественной офтальмологии широко применяется антиоксидант эмоксипин, назначаемый в виде периокулярных и парабульбарных инъекций.

Эмоксипин обладает ретинопротективными свойствами за счет ингибирования процессов перекисного окисления в структурах глаза. Витамин Е, также являясь сильным природным антиоксидантом, сдерживает образование конечных продуктов гликозилирования, ингибирует перекисное окисление липидов и связывает свободные радикалы. Этим объясняется относительный успех применения витамина Е, рекомендуемого на ранних стадиях ДР. Апробирован препарат черники «Стрикс», обладающий антиоксидантным действием на сетчатку [8].

Альфа-липоевая (тиоктовая кислота) в течение нескольких десятилетий используется для лечения диабетической нейропатии. Эффективность препарата доказана в ходе многочисленных крупномасштабных исследований – ALADIN, DECAN, ALADIN-II, ALADIN-III [1-4]. Положительное влияние препарата на метаболизм осуществляется посредством ингибирования образования продуктов конечного гликозилирования, улучшения эндоневрального кровотока, восстановления пула других антиоксидантов. Тиоктовая кислота занимает важное место в повышении энергетической продукции клеток, участвуя в митохондриальной цепи переноса электронов (восполняет дефицит НАДН). Учитывая общность патогенетических моделей диабетической нейро- и ретинопатии, на основании клинических данных и данных литературы мы сочли целесообразным изучить эффективность применения альфа-липоевой кислоты у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией (НПДР).

Материал и методы

Для изучения эффективности альфа-липоевой кислоты были сформированы 2 группы пациентов. **Критерии включения:** сахарный диабет (СД) 2 типа, терапия – пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и/или инсулин; уровень HbA1c в пределах 10,5%; уровень АД в пределах 160/90 мм рт ст.; наличие легкой или умеренной стадии НПДР без отека макулы (классификация ETDRS, 1991).

Группу I составили 32 пациента (64 глаза). В этой группе в течение 2 лет проводилась терапия альфа-липоевой кислотой в дозе 600 мг в сутки. В группу I вошло 17 женщин и 15 мужчин; длительность СД 2 типа – 10,6±2,54; средний возраст 58,8±2,45 лет; средний уровень HbA1c – 8,34 ± 1,08%. По тяжести ретинопатии распределение было следующим: легкая стадия НПДР, при которой на глазном дне определяются только микроаневризмы, что соответствует уровню 20 по шкале ETDRS, определялась у 13 пациентов (40,7%). Умеренная НПДР соответствует уровню 35–43 по шкале ETDRS: на глазном дне присутствует один или более из следующих признаков – ретинальные геморрагии, твердые экссудаты, мягкие (ватообразные) очаги, интраретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА), венозные петли, определяемые в 1 поле. Умеренная стадия была выявлена исходно у 19 пациентов (59,3%).

Группу II (контрольную) составили 15 пациентов (30 глаз), которые получали стандартную терапию СД без применения альфа-липоевой кислоты. В группу II вошли 13 женщин и 2 мужчин с СД 2 типа длительностью 11,3±1,82 лет; средний возраст составил 56,8±1,7 лет, уровень HbA1c – 8,11±0,49; у 6 пациентов (40%) имелись признаки легкой НПДР, у 9 (60%) – умеренной стадии НПДР.

Все пациенты обследованы исходно (до начала лечения) и затем через каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 2 года.

Офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения, контрастной чувствительности, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию и фоторегистрацию картины глазного дна. В ряде случаев проводилась флюоресцентная ангиография.

Таблица 1

Динамика ДР в I группе [n=64 (%)]					
Клинические признаки	Сроки наблюдения				
	исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Микроаневризмы	64 (100)	64 (100)	64(100)	64(100)	64(100)
Геморрагии	38 (59,3)	42 (65,6)	42 (65,6)	48 (75)	50 (78,1)
Твердые экссудаты	14 (21,8)	18 (28,1)	22 (34,3)	22 (34,3)	28 (43,7)
«Ватообразные» очаги	–	–	2 (3,1)	4 (6,2)	6 (9,3)*
ИРМА	–	–	2 (3,1)	2 (3,1)	4 (6,2)*
Венозные аномалии	–	–	2 (3,1)	2 (3,1)	4 (6,2)*
Отек макулы	–	–	3 (4,6)	3 (4,6)	8 (12,5)
Неоваскуляризация	–	–	–	2 (3,1)	2 (3,1)

* p<0,05 при сравнении между группами.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии с правилами вариационной статистики. Результаты представлены в виде M±m. Для сравнения данных использовали парный t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали меньше 0,05.

Результаты

Эффективность альфа-липоевой кислоты в качестве средства, замедляющего прогрессирование ДР, оценивали на основании данных офтальмоскопии. Критериями прогрессирования осложнения считали увеличение количества микроаневризм и других признаков ретинопатии. Кроме того, критериями прогрессирования осложнения являлись переход из более легкой в более тяжелую форму непролиферативной ДР либо появление новообразованных сосудов (развитие пролиферативной стадии ДР). Важным критерием ухудшения состояния сетчатки и показанием к проведению лазеркоагуляции считалось развитие клинически значимого макулярного отека.

В ходе наблюдения в I группе частота развития клинических признаков ДР была ниже по сравнению с контрольной группой. Так, появление «ватообразных» очагов или мягких экссудатов, являющихся симптомом ишемии сетчатки, отмечено в 9,3% случаев в I группе; в контрольной группе к концу исследования этот признак обнаруживался в 26,6% наблюдаемых глаз (табл.1,2).

Другой признак нарушения перфузии сетчатки – интраретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА) встречался только у 6,2% в I группе; в контрольной группе этот симптом обнаружен у 13,3% исследованных глаз (p<0,05). Частота выявления венозных аномалий (четкообразность, петлеобразование, редупликация венул) – еще одного индикатора тяжелой гипоксии сетчатки – в I группе составила 6,2%, в контрольной – 16,6% (p<0,05). Появление новообразованных сосудов в группе I было отмечено лишь в 3% случаев, в группе II процесс пролиферации обнаружен у 10% пациентов. Развитие более распространенных признаков диабетического поражения сетчатки - ретинальных кровоизлияний - чаще наблюдалось в контрольной группе (86,6%); в I группе этот показатель составил 78,1% (различия статистически недостоверны; p>0,05). Не выявлено достоверных межгрупповых различий по частоте развития на глазном дне твердых экссудатов: 43,7% в группе I и 53,3% в группе II (p>0,05).

При нарастании изменений фиксировался переход легкой стадии НПДР, при которой на глазном дне обнаруживаются только микроаневризмы, в умеренную, характеризующуюся появлением немногочисленных ретинальных геморрагий или других клинических признаков ретинопатии, либо из умеренной в тяжелую, когда при офтальмоскопии определяются множественные изменения, но признаки пролиферативной ДР еще

Таблица 2

Динамика ДР у пациентов II группы [n=30 (%)]					
Клинические признаки	Сроки наблюдения				
	исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Микроаневризмы	30(100)	30(100)	30(100)	30(100)	30(100)
Геморрагии	18 (60)	20 (66,6)	24 (80)	24 (80)	26 (86,6)
Твердые экссудаты	8 (26,6)	10 (33,3)	14 (46,6)	16 (53,3)	16 (53,3)
«Ватообразные» очаги	–	2 (6,6)	2 (6,6)	4 (13,3)	8 (26,6)*
ИРМА	–	–	4 (13,3)	4 (13,3)	4 (13,3)*
Венозные аномалии	–	–	4 (13,3)	5 (16,6)	5 (16,6)*
Отек макулы	–	1 (3,3)	3 (10)	4 (13,3)	7 (23,3)
Неоваскуляризация	–	–	2 (6,6)	3 (10)	3 (10)

* p<0,05 при сравнении между группами.

Таблица 3

Динамика ДР (по стадиям) в группе I [n=64 (%)]					
Стадии ДР	Сроки наблюдения				
	исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Легкая НПДР	26 (40,7)	22 (34,3)	22 (34,3)	16 (25)	14 (21,8)*
Умеренная НПДР	38 (59,3)	42 (65,6)	38 (59,3)	40 (62,5)	40 (62,5)
Тяжелая НПДР	–	–	4 (6,2)	6 (9,3)	8 (12,5)*
Пролиферативная ДР	–	–	–	2 (3,1)	2 (3,1)*

* p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

Таблица 4

Динамика ДР (по стадиям) в группе II, [n=30 (%)]					
Стадии ДР	Сроки наблюдения				
	исходно	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
Легкая НПДР	12 (40%)	10 (33,3)	6 (20)	6 (20)	4 (13,3) *
Умеренная НПДР	18 (60%)	18 (60)	17 (56,6)	16 (53,3)	16 (53,3)
Тяжелая НПДР	–	2 (6,6)	5 (16,6)	5 (16,6)	7 (23,3)*
Пролиферативная ДР	–	–	2 (6,6)	3 (10)	3 (10)*

* p<0,05 при сравнении с I группой.

отсутствуют. При обнаружении на глазном дне новообразованных сосудов диагностировалось развитие пролиферативной ретинопатии. При появлении твердых экссудатов или участков утолщения сетчатки, расположенных на расстоянии менее диаметра диска зрительного нерва от центра макулы, диагностировали развитие клинически значимого макулярного отека (КЗМО).

Количество пациентов с легкой и умеренной стадиями НПДР было исходно одинаковым в обеих группах (табл. 3,4). К концу исследования число глаз с легкой стадией ДР снизилось с 40,7 до 21,8% в группе I и с 40 до 13,3% в контрольной (p<0,05). Частота умеренной стадии НПДР достоверно не отличалась между группами как в начале, так и в конце исследования (p>0,05). Это объясняется тем, что к категории пациентов с умеренной стадией добавились те, у которых исходно была легкая стадия, но произошло ухудшение (к микроаневризмам на глазном дне добавились геморрагии либо другие клинические признаки ДР). В I группе переход из легкой в умеренную стадию ДР отмечен в 12 глазах (18,7%), в группе II – в 8 глазах (26,6%).

В ходе наблюдения часть пациентов, имеющих изначально умеренную стадию НПДР, перешли в категорию с тяжелой стадией: 8 глаз (12,5%) в I группе, 10 глаз (33,3%) - в контрольной группе. Частота развития тяжелой непролиферативной ДР в конце исследования составила 12,5% в группе I, 23,3% – в группе II (p<0,05).

Частота развития макулярного отека была выше у пациентов контрольной группы. Кроме того, при оценке длительности периода от включения в исследование до развития макулярного отека нами было отмечено, что в I группе этот период составил в среднем 19,5 мес., в группе II – 15,4 мес. (p<0,05).

Таким образом, диабетическая ретинопатия характеризовалась более стабильным течением у пациентов, получающих альфа-липоевую кислоту. Длительный прием альфа-липоевой кислоты снижает риск развития тяжелых форм ретинопатии, тормозит формирование КЗМО, уменьшая необходимость в лазерном лечении. Полученные результаты позволяют сделать вывод о положительном влиянии терапии альфа-липоевой кислотой на течение начальных стадий ретинопатии.

Литература

1. Ziegler D, Hanefild M, Ruhnau K et al. The ALADIN Study Group: treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxydant alfa-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial (ALADIN study) // Diabetologia – 1995–Vol. 38, P.1425-1433
2. Reljanovic M, Reichel G, Lobisch M et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxydant thioctic acid (alfa-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) Alfa-lipoic acid in diabetic neuropathy // Free Radical Reseach. – 1999 –Vol. 31, P.171-179
3. Ziegler D, Hanefild M, Ruhnau K et al. The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxydant alfa-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial // Diabetes Care – 1999–Vol.22, P.1296-1301
4. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. The DECAN Study Group. Effects of treatment with the antioxydant alfa-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients // Diabetes Care – 1997–Vol.20, P.369-373
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report №12 //Ophthalmology -1991-Vol.98, P. 823-833
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS Report №11 //Ophthalmology -1991-Vol.98, P. 807-822
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from srereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classificacion. ETDRS Report №10 //Ophthalmology -1991-Vol.98, P. 786-806
8. Миленькая Т.М. Диабетическая ретинопатия и антиоксиданты // Сахарный диабет – 2003 – Т.19 - №2 – С.27-29