

# Альфа-липоевая кислота в лечении непролиферативной диабетической ретинопатии

<sup>1</sup>Демидова Т.Ю., <sup>2</sup>Трахтенберг Ю.А.

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва  
(ректор — академик РАМН Л.К. Мошетова)  
<sup>2</sup>Медицинский центр «Диагност», Москва  
(гл. вр. — Н.Я. Нисанов)

**Цель.** Оценка эффективности длительного приема альфа-липоевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и непролиферативной диабетической ретинопатией.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 47 пациентов с легкой и умеренной непролиферативной диабетической ретинопатией. Динамика офтальмологических изменений оценивалась методом стереоскопического фотографирования глазного дна; на основных визитах (каждые 6 месяцев) регистрировалось количество новых случаев развития клинически значимого макулярного отека.

**Результаты.** За 24 месяца наблюдения в группе, получавшей терапию альфа-липоевой кислотой в дозе 600 мг в сутки, отмечалось более стабильное течение диабетической ретинопатии. Развитие макулярного отека, а также переход в более тяжелую стадию ретинопатии наблюдались с меньшей частотой в группе активного лечения; показатели остроты зрения и контрастной чувствительности также оставались стабильными у большинства пациентов данной группы.

**Заключение.** Альфа-липоевая кислота в дозе 600 мг в сутки может быть рекомендована пациентам с СД2 в рамках комплексной терапии непролиферативной диабетической ретинопатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, осложнения, ретинопатия

## Alpha-lipoic acid in non-proliferative diabetic retinopathy treatment

<sup>1</sup>Demidova T.Yu., <sup>2</sup>Trachtenberg J.A.

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

<sup>2</sup>Medical Centre "Diagnost", Moscow

**Aim.** The aim of this study is to assess the therapeutic efficacy of alpha-lipoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and non-proliferative diabetic retinopathy.

**Materials and methods.** 47 patients with mild to moderate non-proliferative diabetic retinopathy were included in this trial. Dynamics of ophthalmologic parameters were assessed by means of stereoscopic photography of ocular fundus. Patients were examined every 6 months in order to register new cases of clinically significant macular oedema.

**Results.** During 24 months follow-up period, patients treated with 600 mg of alpha-lipoic acid showed stabilization in development of diabetic retinopathy. New cases of macular oedema, as well as transition into a more severe stage of retinopathy were less common in those patients. Vision and contrast sensation also remained stable in the majority of participants from experimental group.

**Conclusions.** 600 mg of alpha-lipoic acid may be recommended for patients with type 2 DM as part of complex therapy

**Key words:** diabetes mellitus, complications, retinopathy

Диабетическая ретинопатия (ДР) — это наиболее тяжелое и инвалидизирующее из поздних сосудистых осложнений сахарного диабета (СД). По разным данным, поражение сетчатки, вызванное диабетом, ежегодно становится причиной от 12 до 24 тысяч новых случаев слепоты [1, 2]. Непосредственной, первичной причиной начинающегося снижения зрения на фоне ДР, как правило, является **макулярный отек** — патологическое накопление межклеточной жидкости в макуле, возникающее из-за нарушения целостности гемато-ретиального барьера [2, 3].

Лазерная коагуляция сетчатки остается единственным эффективным средством терапии ДР в течение последних 25 лет. В настоящий момент этот метод является единственным способом лечения диабетического отека макулы, одобренным FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за лекарствами и продуктами США). Установлено, что принципиально важным условием успеха терапии является раннее лазерное лечение. В 1991 г. в качестве абсолютного показания к проведению лазеркоагуляции сетчатки Исследовательской группой по изучению эффективности ранней терапии ДР (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) было впервые введено понятие «**клинически значимый макулярный отек**» (КЗМО).

Согласно протоколу ETDRS, диагноз КЗМО ставится в том случае, когда на глазном дне присутствует, по крайней мере, один из следующих критериев:

- утолщение (отек) сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него;
- твердые экссудаты в этой зоне совместно с утолщением прилежащей к ним сетчатки;
- один либо несколько участков утолщения сетчатки величиной, равной диаметру диска зрительного нерва (1500 мкм), расположенных на расстоянии менее диаметра диска зрительного нерва от центра макулы [4].

Несмотря на доказанную эффективность лазерной коагуляции сетчатки, этот вид терапии ассоциирован с определенным риском осложнений и с низкой эффективностью в отдельных случаях. По этой причине в Европе и США ведется постоянный поиск альтернативных методов борьбы с ДР. С целью изучения эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов проведено множество клинических исследований. Основная цель большинства исследований — затормозить прогрессирование ДР у тех больных, которые уже имеют начальные проявления поражения сетчатки; а в группах пациентов с нормальной картиной глазного дна цель терапии — отсрочить развитие ретинопатии, в частности развитие макулярного отека. Динамику изменений на глазном дне оценивают с помощью стереоскопического фотографирования 7 полей глазного дна, толщина сетчатки исследуется методом оптической когерентной томографии.

В 2008 г. в журнале Lancet были опубликованы результаты одного из наиболее масштабных исследований в области лекарственной терапии ДР за последнее десятилетие – программы DIRECT (Diabetic REtinopathy Candesartan Trials). Основная цель исследования DIRECT – оценить эффективность кандесартана, блокатора рецепторов ангиотензина II в качестве средства, снижающего частоту развития и прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД 1 типа (СД1). Исследование проводилось в течение 5 лет более чем в 300 центрах по всему миру, в том числе в России; всего было рандомизировано около 3 с половиной тысяч пациентов. Несмотря на положительные в целом результаты, по заключению экспертной научной группы программы DIRECT, полученные данные не могут служить основанием для рекомендаций по лечению ДР. На фоне терапии кандесартаном было отмечено снижение частоты новых случаев ретинопатии у пациентов с СД1 и нормальным глазным дном (без признаков ДР), однако данные по замедлению прогрессирования ДР у пациентов с начальными признаками поражения сетчатки оказались статистически недостаточными [5].

В исследовании ACCORD Eye (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) за 4 года наблюдения было получено снижение на 40% частоты прогрессирования ретинопатии на фоне приема фенофибрат [6]. Ранее были представлены данные исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes), также демонстрирующие значительное снижение темпов прогрессирования и уменьшение необходимости в лазерном лечении на фоне терапии фенофибратом. Полученные эффекты не зависели от показателей сывороточных липидов [7].

Основное терапевтическое направление, активно разрабатываемое в настоящее время, – это интравитреальное введение противовоспалительных средств, а также средств, тормозящих ангиогенез. У пациентов с ДР имеется увеличение продукции медиаторов воспаления и факторов, повышающих проницаемость сосудов в различных структурах глаза. Эти состояния поддаются успешной коррекции кортикостероидами, поэтому в течение нескольких лет в практической офтальмологии делаются попытки лечить диабетический макулярный отек методом введения кортикостероидов в полость стекловидного тела [8]. В последнее время были разработаны специальные системы доставки кортикостероидов в витреальную полость. Такие устройства позволяют уменьшить необходимость частых инъекций в стекловидное тело и снизить, таким образом, риск инфекций [9]. Несмотря на положительные результаты завершённых испытаний, указанные методики еще не одобрены в качестве терапии ДР, для их официальной регистрации требуется проведение длительных исследований, доказывающих эффективность и безопасность.

Другое патогенетическое звено в развитии тяжелых форм ретинопатии, активно изучаемое в последние годы, – это избыточная продукция различных факторов роста в структурах

глаза, возникающая как результат длительной ишемии. В частности, точкой приложения для современных методов терапии ДР является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – один из наиболее мощных медиаторов отека и неоваскуляризации в сетчатке. В последние годы для лечения возрастной макулярной дегенерации с успехом применяют введение ингибиторов VEGF в полость стекловидного тела. В клинике ингибиторы VEGF представлены препаратами пегаптаниб (Macugen), ранибизумаб (Lucentis), бевацизумаб (Avastin); все они активно изучаются в клинических исследованиях в качестве средств терапии диабетического макулярного отека [10]. Однако для расширения спектра показаний требуется получение убедительных результатов эффективности.

Среди механизмов развития поздних сосудистых осложнений диабета особое значение придается окислительному стрессу [11, 12]. Именно поэтому одним из актуальных направлений комплексного лечения СД является назначение антиоксидантов – витаминов С, Е, А, липоевой кислоты.

Альфа-липовая, или 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 [13, 14]. Положительное влияние препарата на метаболизм осуществляется посредством нескольких механизмов: ингибирование образования продуктов конечного гликирования, улучшение эндоневрального кровотока, восстановление запаса других антиоксидантов в организме [15]. Тиоктовая кислота занимает важное место в повышении энергетической продукции клеток, участвуя в митохондриальной цепи переноса электронов [16]. Учитывая общность патогенетических моделей диабетической нейро- и ретинопатии, на основании клинических данных и данных литературы, мы сочли целесообразным изучить эффективность длительного применения альфа-липовой кислоты у пациентов с СД 2 типа (СД2) и непролиферативной ДР (НПДР) в качестве средства, препятствующего развитию клинически значимого макулярного отека.

### Клинический материал и методы исследования

Для изучения эффективности альфа-липовой кислоты были сформированы две группы пациентов. Критериями включения были: СД2, терапия – пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и/или инсулин; уровень HbA<sub>1c</sub> в пределах 10,5%; уровень АД в пределах 160/90 мм рт. ст.; наличие легкой или умеренной стадии НПДР по классификации ETDRS, 1991 г. Тяжелая форма НПДР, наличие клинически значимого макулярного отека, а также признаки пролиферативной стадии являлись критериями исключения из исследования.

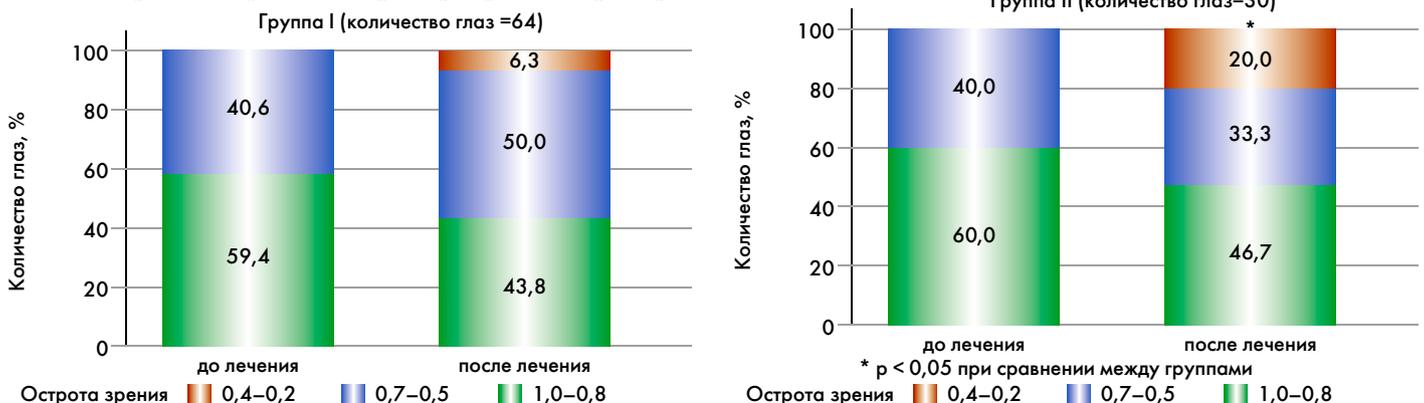


Рис. 1. Острота зрения у пациентов сравниваемых групп исходно и в конце исследования

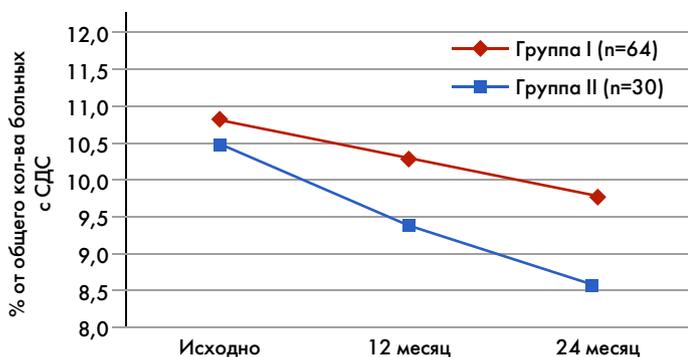


Рис. 2. Динамика контрастной чувствительности у пациентов I и II групп

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 вошли 17 женщин и 15 мужчин; длительность СД2 –  $10,6 \pm 2,54$ ; средний возраст составил  $58,8 \pm 2,45$  года; средний уровень  $HbA_{1c}$  –  $8,34 \pm 1,08\%$ . 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 в 26 глазах (40,7%). Умеренная НПДР, соответствующая уровню 35–43 по итоговой шкале ETDRS: на глазном дне присутствует один или более из следующих признаков – ретинальные геморрагии, твердые экссудаты, мягкие (ватобразные) очаги, интратретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА), венозные петли, определяемые в 1 поле, была выявлена исходно в 38 глазах (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 СД2 длительностью  $11,3 \pm 1,82$  лет; средний возраст составил  $56,8 \pm 1,7$  лет, уровень  $HbA_{1c}$  –  $8,11 \pm 0,49$ ; в 12 глазах (40%) имелись признаки легкой НПДР, в 18 (60%) – умеренной стадии НПДР.

Все пациенты были обследованы исходно (до начала лечения) и далее через каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения составила 2 года.

На контрольных визитах проводилось комплексное клиническое обследование пациентов с измерением роста и веса, АД, проведением общего и биохимического анализов крови, определением уровня гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), сыровоточных липидов, а также проведение экспресс-теста на микроальбуминурию (МАУ). Кроме этого фиксировались любые побочные эффекты и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии.

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

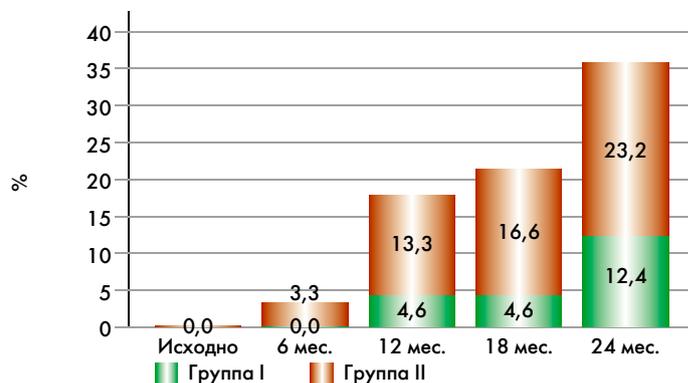


Рис. 3. Частота развития макулярного отека у пациентов в сравнимых группах (%)

## Результаты

Закономерность в динамике зрительных функций, наблюдаемая у пациентов с диабетическим поражением сетчатки, общеизвестна: начальные стадии ретинопатии, как правило, не сопровождаются снижением остроты зрения. Однако нарастание ретиальной ишемии ввиду отсутствия адекватного лечения основного заболевания способствует прогрессированию органических изменений в сетчатке. Переход в более тяжелые стадии ДР сопровождается значительными зрительными расстройствами.

Изучение эффективности альфа-липоевой кислоты проводилось на основании динамической оценки зрительных функций и картины глазного дна. В группе I острота зрения оставалась стабильной у большинства пациентов (78,1% – 50 глаз) на протяжении всего исследования. Так, средняя острота зрения с коррекцией в начале исследования составила  $0,81 \pm 0,05$ ; в конце исследования (через 2 года наблюдения) этот показатель соответствовал  $0,74 \pm 0,06$ , что является статистически недостоверным изменением ( $p > 0,05$ ). Ухудшение произошло в 21,8% (14 глаз).

В группе II у 66,6% (20 глаз) острота зрения осталась на прежнем уровне, а у 33,3% (10 глаз) произошло ухудшение на 0,2 дптр и более (на 2 и более строчки по таблице Сивцева-Головина). Средний показатель в группе II также достоверно ухудшился: в начале исследования средняя острота зрения с коррекцией составила  $0,84 \pm 0,03$ , в конце исследования –  $0,68 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, несмотря на тот факт, что в целом острота зрения не изменилась у большинства пациентов в обеих группах, в группе I этот показатель был более стабильным (рис. 1).

По данным литературы, снижение контрастной чувствительности отражает субклинические изменения сетчатки у больных СД [15]. В группе I исходный уровень контрастной чувствительности составил  $10,8 \pm 0,82$ , в группе II –  $10,5 \pm 0,34$  ( $p > 0,05$ ). В ходе наблюдения в обеих группах наблюдалось постепенное снижение показателей контрастной чувствительности. Однако в группе II отрицательная динамика была более выраженной (рис. 2).

Кроме того, в ходе исследования было обнаружено, что у тех больных, у которых отмечалось снижение контрастной чувствительности, в последующем развился макулярный отек. Также нами была установлена высокая степень корреляции между значениями контрастной чувствительности и тяжестью ДР ( $r = -0,78$ ). Таким образом, снижение контрастной чувстви-

Таблица 1

Частота развития макулярного отека у пациентов I и II групп на этапах исследования, количество глаз, n=94 (%)						
	0 (исходно)	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяцев	Всего, n (%)
Группа I, n=64	–	–	3 (4,6)	–	5 (7,8)	8 (12,5)
Группа II, n=30	–	1 (3,3)	3 (10)	1 (3,3)	2 (6,6)	7 (23,3)

# Берлитион® 300

$\alpha$ -липоевая кислота



## АНТИОКСИДАНТ НУЖНОГО КАЛИБРА!



**Берлитион® 300 улучшает:**



**Метаболизм клеток сетчатки**



**Функциональные показатели  
зрительного анализатора**



**Остроту зрения\***

\*Сморогов С.В. Влияние  $\alpha$ -липоевой кислоты в комбинации с витамином Е на функциональную активность и структурные параметры сетчатки. Вестник Омского государственного университета. 2005. - 22.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕДИЦИН**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

тельности можно считать ранним прогностическим признаком диабетической макулопатии.

Главным критерием эффективности проводимого лечения была частота развития КЗМО. На каждом визите фиксировалось количество новых случаев возникновения КЗМО (см. табл. 1). Частота развития макулярного отека была выше у пациентов контрольной группы (рис. 3) Кроме того, при оценке длительности периода от включения в исследование до развития макулярного отека нами было отмечено, что в группе I этот период составил в среднем 19,5 месяцев, а в группе II – 15,4 месяца ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, ДР характеризовалась более стабильным течением у пациентов, получающих альфа-липоевую кислоту. Проведенное исследование показало, что длительный прием альфа-липоевой кислоты снижает риск развития тяжелых форм ретинопатии, тормозит формирование клинически значимого макулярного отека, уменьшая тем самым необходимость в лазерном лечении. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что терапия альфа-липоевой кислотой оказывает положительное влияние на течение начальных стадий поражения сетчатки, замедляя прогрессирование ДР.

## Литература

1. National Diabetes Statistics, 2010. National Diabetes Information Clearinghouse, 2008.
2. Ingerman A., Dewey-Mattia D. Emerging Treatments for Diabetic Macular Edema // *Retina Today*. – 2010. – P. 52–54.
3. Балашевич Л.И., Бржеский В.В. и др. Глазные проявления диабета // *СпбМАПО*. – 2004. – С. 123–199.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report №10 // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98. – P. 786–806.
5. Chaturvedi N., Porta M., Klein R. et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent1) and progression (DIRECT-Protect1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomized, placebo-controlled trials // *Lancet*. – 2008. – № 372. – P. 1394–1402.
6. ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 363. – P. 233–244.
7. Sacks F.M. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – 102(12A). – 34L–40L.
8. Yilmaz T., Weaver C.D., Gallagher M.J. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review // *Ophthalmology*. – 2009. – № 116(5). – P. 902–911.
9. Haller J.A., Kuppermann B.D., Blumenkranz M.S. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema // *Arch. Ophthalmol.* – 2010. – № 128(3). – P. 289–296.
10. Nicholson B.P., Schachat A.P. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – № 248(7). – P. 915–930.
11. Donnelly R. Vascular complications of diabetes // *Blackwell Publishing*. – 2005. – P. 189–213.
12. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами  $\alpha$ -липоевой кислоты // *Проблемы эндокринологии*. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 22–32.
13. Reljanovic M., Reichel G., Lobisch M. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) Alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy // *Free Radical Research*. – 1999. – Vol. 31, P. 171–179.
14. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. et al. The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, P. 1296–1301.
15. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. – М.: Практическая медицина. – 2005. – С. 48.
16. Morcos M., Borcea V., Isermann B. et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus // *Diab. Res. Clin. Pract.* – 2001. – Vol. 52. – P. 175–183.

Демидова Татьяна Юльевна

д.м.н., проф. кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

E-mail: [t.y.demidova@gmail.ru](mailto:t.y.demidova@gmail.ru)

Трахтенберг Юлия Александровна

к.м.н., врач-эндокринолог, Медицинский центр «Диагност», Москва