

Открытая рецензия на статью Демидовой Т.Ю. и Трахтенберг Ю.А. «Альфа-липоевая кислота в лечении непролиферативной диабетической ретинопатии»

Липатов Д.В., Галстян Г.Р., Смирнова О.М.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В статье представлена современная терапия диабетической ретинопатии. Применение тиоктовой кислоты, не входящей в перечень патогенетически обоснованных методов лечения этой патологии, представляется нецелесообразным

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, альфа-липоевая кислота

Alpha-lipoic acid in non-proliferative diabetic retinopathy treatment by Demydova T.Yu., Trachtenberg Yu.A.: article critique

Lipatov D.V., Galstyan G.R., Smirnova O.M.

Endocrinology Research Centre, Moscow

This article addresses modern approach to diabetic retinopathy management. Administration of an agent, not included in the list of evidence based methods, such as thioctic acid, is not considered to be an appropriate practice.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, alpha-lipoic acid

Диабетическая ретинопатия (ДР) остается важной проблемой для здравоохранения, поскольку у большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), отмечается ухудшение зрения. Традиционное лечение, включающее компенсацию углеводного обмена, не всегда предотвращает прогрессирующее снижение зрительных функций. Комбинированное лечение с применением средств, направленных на блокирование различных звеньев патогенеза ДР, является более эффективным и имеет лучший отдаленный прогноз. В мире отмечается постоянный рост заболеваемости СД и увеличивается распространенность ДР: почти у всех больных СД1 и более чем у половины лиц с СД2 развивается ДР. Диабетический макулярный отек (ДМО) – серьезное офтальмологическое осложнение СД, встречающееся на любой стадии развития ДР. Сам по себе ДМО редко вызывает слепоту, однако сопровождается значительным снижением центрального зрения и почти всегда присутствует при выявлении пролиферативной ДР у лиц с СД2.

Основными принципами лечения ДР как у нас в стране, так и за рубежом являются компенсация углеводного обмена и лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС). Своевременно проведенное в достаточном объеме лазерное лечение предотвращает дальнейшее развитие патологического процесса в сетчатке, по данным различных авторов, в 59–86% случаев, однако остается субстрат возможного неблагоприятного развития процесса – СД, который и снижает эффективность ЛКС.

Занимая «промежуточное» место между медикаментозным и хирургическим лечением ДР и ДМО, лазерная коагуляция имеет следующие цели: закрытие ишемических зон сетчатки с созданием хориоретинальной адгезии, разрушение ретинальных неоваскулярных комплексов, закрытие зон капиллярной окклюзии и парамакулярных сосудов с повышенной проницаемостью стенки для резорбции отека и экссудативных отложений в макулярной области. Применяются три основных метода проведения лазерной коагуляции при лечении ДР:

- а) фокальная ЛКС, которая заключается в нанесении коагулятов в местах просвечивания флюоресцина при проведении ангиографии, на участках локализации микроаневризм, мелких кровоизлияний, экссудатов;
- б) барьерная ЛКС, или коагуляция по типу «решетки» заключается в нанесении коагулятов парамакулярно в несколько

рядов (метод применяется при непролиферативной ДР в сочетании с ДМО);

- в) панретинальная ЛКС заключается в нанесении коагулятов практически по всей площади сетчатки, исключая макулярную область (метод применяется, в основном, при пре- и пролиферативной ДР).

Перед проведением ЛКС пациент обязательно должен быть проинформирован о том, что лечение направлено на предотвращение дальнейшего прогрессирования сосудистых изменений (ДР), а не на повышение остроты зрения, с пациентом должны быть оговорены возможные действия лазерной коагуляции. В большинстве случаев рекомендуется проведение флюоресцентной ангиографии (ФАГ) как до, так и после выполнения ЛКС для определения точек фильтрации, скрытых зон ишемии и оценки эффективности проведенной терапии и необходимости дополнительной коагуляции. Это исследование необходимо при наличии ДМО, при большой длительности диабета, когда офтальмоскопически нет явно выраженных новообразованных сосудов.

Классические показания к панретинальной ЛКС приведены в американских исследованиях «Diabetic Retinopathy Study» и «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study». В них сформулированы абсолютные, относительные и возможные показания к проведению панретинальной лазеркоагуляции при ДР. Эти же исследования показали неэффективность проведения панретинальной ЛКС при легкой и умеренной степени непролиферативной ДР. Более чем 40-летний опыт применения ЛКС показывает, что панретинальная ЛКС малых объемов (200–500 коагулятов) с использованием мелких коагулятов (50–100 мкм) неэффективна на пролиферативной стадии процесса. Эта «щадящая» методика не способна влиять на развитие процесса и в настоящее время не должна использоваться. Панретинальную ЛКС целесообразно выполнять за 3–4 сеанса (проведение ее за один сеанс увеличивает вероятность возникновения осложнений). Методика состоит в нанесении не менее 1500–2000 лазерных коагулятов диаметром 250–500 мкм на расстоянии между коагулятами около 1/2 – 1 диаметра коагулята.

Более активная тактика и максимальные объемы показаны в случаях быстро прогрессирующей формы пролиферации при СД1, при наличии новообразованных сосудов диска

зрительного нерва (ДЗН), при быстром прогрессировании процесса на другом глазу, при неоваскуляризации переднего отрезка глаза. В этих случаях возможно выполнение за первый сеанс не менее 800–1000 коагулятов с последующим добавлением того же количества за второй сеанс, проводимый, как правило, через неделю.

Своевременно проведенное лазерное лечение предотвращает дальнейшее развитие патологического процесса в сетчатке, однако оно не всегда бывает эффективным. Во-первых, ЛКС связана с гибелью клеток сетчатой оболочки под действием светового и теплового облучений и может привести к ухудшению цветоощущения и сумеречного зрения, что ограничивает проведение повторных сеансов лечения. Во-вторых, сама методика требует наличия прозрачных сред глаза (роговицы, хрусталика и стекловидного тела), в то время как у больных диабетом часто имеются кровоизлияния в стекловидное тело (гемофтальм), отслойка сетчатки, у них раньше и быстрее развивается помутнение хрусталика. В-третьих, есть случаи тяжелого течения ДР, при которых, несмотря на проведение своевременного и адекватного лечения, прогрессивно снижается зрение из-за неблагоприятного развития основного заболевания.

В связи с этим в последнее время активно разрабатываются и внедряются новые методы консервативного лечения ДР и ДМО, применение которых в сочетании со стандартным лечением улучшает отдаленный прогноз. В клинической практике стали доступны средства, блокирующие сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), являющийся ключевым звеном в механизме как неоваскуляризации, так и сосудистой гиперфилтрации в сетчатке. Интравитреальный способ введения анти-VEGF препаратов используется как эффективный способ доставки лекарства непосредственно к сетчатке. Предварительные результаты лечения пациентов с возрастной макулярной дистрофией (ВМД) и ДМО дали убедительные и обнадеживающие результаты. В настоящее время в России единственным зарегистрированным препаратом для лечения ДМО является ранибизумаб (торговое название «Луцентис», фирма «Новартис», Швейцария). Использование других анти-VEGF препаратов (в частности, бевацизумаб – торговое название «Авастин») может быть связано с серьезными побочными системными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы (вплоть до инфаркта миокарда). Кроме того, они не имеют официального разрешения для интравитреального введения.

В последнее время проходят исследования многие лекарственные средства, воздействующие на различные звенья патогенеза при диабетической ретинопатии. Недавно завершили 2 крупных исследования по использованию фенофибратов при ДР. Исследование FIELD (2007 г.) показало снижение потребности в ЛКС по причине макулопатии на 31%, а общую потребность в первичной лазерной коагуляции сетчатки – на 37%. Исследование ACCORD-EYE (2010 г.) подтвердило данные предыдущего исследования и показало, что применение фенофибрата уменьшило прогрессирование ДР на 40%. Механизм потенциального положительного действия фенофибрата при ДР связывают с его способностью подавлять ангиогенез путем ингибирования экспрессии рецепторов к VEGF, препятствовать преждевременной гибели клеток сетчатки, связанной с токсическим действием глюкозы, а также улучшать реологические свойства крови, благодаря снижению патологической активности тромбоцитов и лейкоцитов.

В литературе обсуждается вопрос о перспективности некоторых препаратов, в частности, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ингибиторы АПФ эффективны при другом позднем осложнении СД – диабетической нефропатии, и будущие исследования покажут, могут ли они снизить или предотвратить структурные изменения при ДР. Дока-

занным является также участие артериальной гипертензии в качестве важнейшего фактора риска в развитии и прогрессировании ДР. Результаты Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy показали, что повышение диастолического давления на каждые 10 мм рт.ст. повышает риск прогрессирования пролиферативной ДР на 50%. Имеются данные о взаимосвязи системной гипертензии с частотой развития экссудатов, кровоизлияний и других тяжелых повреждений сетчатки. Поэтому изучение возможности использования при ДР гипотензивных средств и дезагрегантов в качестве симптоматического лечения может быть перспективным при непролиферативной стадии ДР при отсутствии выраженных геморрагических проявлений.

Антагонисты гормона роста (например, аналоги соматостатина) также рассматриваются в качестве перспективного кандидата на лечение ДР. Опубликован ряд работ по использованию «Октреотида» (аналог соматостатина) и ингибиторов протеинкиназы С. Эти препараты снижают продукцию различных факторов роста, играющих решающую роль в развитии неоваскуляризации.

Консервативное лечение ДР и ДМО всегда было привлекательным для врачей. Пероральный прием самых разных препаратов, который предпринимался в различных исследованиях (трентал, витамин Е и С, дицинон, доксиум, анаболические стероиды, аспирин, дипиридамол, тиклопидин, ингибиторы альдозредуктазы, клофибрат, правастатин) с целью лечения и профилактики ДР оказался неэффективным, поскольку ни один из них не способен блокировать процессы неоваскуляризации сетчатки или ликвидировать отек макулы. Лечение всеми этими препаратами не является патогенетически обоснованным и целесообразным.

Известно, что тиоктовая кислота и ее производные влияют на липидный и углеводный обмен, а также обладают антиоксидантными свойствами. Использование указанных препаратов при ДР и ДМО возможно, но требует дальнейшего изучения. Полученные некоторыми авторами результаты представляются недостаточно убедительными. В представленном выше исследовании использовался двухлетний прием препарата, который, по оценке авторов, приводил к позитивным сдвигам в картине сетчатки. При этом авторы не проанализировали динамику состояния за этот период времени показателей компенсации углеводного обмена (исходный уровень HbA_{1c} в обеих группах превышал 8%) и, соответственно, коррекцию сахароснижающей и гипотензивной терапии, что в данном случае весьма существенно. Дело в том, что для прогрессирования ДР самым главным патогенетическим механизмом является неферментативное гликирование белков, и степень компенсации углеводного обмена играет самую главную роль. В связи с вышеизложенным, можно законно возразить, что не длительный прием альфа-липовой кислоты по 600 мг ежедневно в течение 2 лет, а лучшая компенсация СД за этот период времени, по сравнению с исходной (поскольку больные были под наблюдением исследователя), была главной причиной появления тенденции к улучшению состояния картины глазного дна.

Хотелось бы также подчеркнуть, что, несмотря на множество позитивных результатов, полученных при применении препаратов альфа-липовой кислоты при диабетической нейропатии, в ежегодных Указаниях по лечению СД Американской диабетологической ассоциации и ряда европейских стран данные препараты не рекомендованы для лечебных целей. Нет ничего подобного и в международных рекомендациях (IDF). Тем более при лечении ДР и ДМО таких рекомендаций нет и быть не может в связи с недоказанной эффективностью.

Резюмируя все вышесказанное, можно заключить, что имеется много перспективных направлений в проведении исследований по эффективному лечению и профилактике ДР и ДМО. Однако официально патогенетически обоснованными и по-

этому рекомендуемыми остаются только **своевременно выполненная ЛКС и интравитреальное введение «Луцентиса»** при ДМО. Кроме того, перспективными направлениями в лечении ДР на сегодняшний день по-прежнему остается обучение пациентов и врачей, **достижение максимально возможной высокой степени контроля глюкозы, артериального давления и показателей липидного профиля в течение всей жизни больного**, обеспечение пациентов самыми современными сахароснижающими препаратами

и средствами самоконтроля, обязательное и своевременное проведение скрининга и мониторинга пациентов, изучение патогенеза и разработка новых эффективных препаратов и методике лечения. Рекомендации лечить ДР и ДМО с помощью препаратов альфа-липоевой кислоты нельзя считать оправданными. Это только введет в заблуждение врачей, потребует дополнительных бесполезных финансовых затрат со стороны больного, а в итоге не приведет к ожидаемому результату.

Липатов Дмитрий Валентинович	д.м.н., зав. отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: glas@rambler.ru
Галстян Гагик Радикович	д.м.н., проф., зав. отделением диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Смирнова Ольга Михайловна	д.м.н., проф., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва