

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

УДК 617.735:616.379-008.64-085.224

DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8935

## ЕНДОТЕЛІЙПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТІВОРЕЛЮ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ

©М. І. Швед, У. І. Гринчук, Ю. А. Піговська, А. М. Швед, С. М. Геряк

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,  
ПП «Клініка МЕДІКУС»*

**РЕЗЮМЕ.** До специфічних діабетичних уражень ока належить діабетична ангіоретинопатія, яку виявляють у 20–80 % пацієнтів з ЦД I типу та у 30–90 % при ЦД II типу. Не дивлячись на певні досягнення в лікуванні самого цукрового діабету, частота розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) залишається стабільно високою і часто завершується повною сліпотою. Тому актуальною є апробація препаратів з широким терапевтичним спектром, які одночасно можуть впливати на різні патогенетичні ланки діабетичної ангіоретинопатії.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування хворих з діабетичною ретинопатією шляхом застосування іАПФ моєксиприлу та метаболізм- і ендотеліямодифікуючого препарату тіворелю в залежності від особливостей клінічного перебігу захворювання.

**Матеріал і методи.** Обстежено і проліковано 74 хворих (148 очей) на ЦД з різними стадіями ДР. У 21 (28,4 %) хворого діагностовано васкулярну стадію ДР, у 20 (27,0 %) – ексудативну, у 15 (20,0 %) – геморагічну й у 18 (24,3 %) – проліферативну ретинопатію. Залежно від методики лікування обстежені були поділені на 4 групи: контрольну групу склали 15 хворих, ДР у яких лікували за загальноприйнятою методикою; до другої групи ввійшли 25 хворих з різними стадіями ДР, яким додатково призначали тіворель по 100 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів; пацієнти третьої групи (18 хворих на ДР) отримували монотерапію моєксиприлом (15 мг/добу); четвертої (16 хворих) – отримали курс комбінованого лікування тіворелем та моєксиприлом, з наступним переходом на підтримувальну терапію моєксиприлом у дозі 7,5 – 15 мг/добу протягом 6 місяців. В усіх хворих загальноклінічні та специфічні офтальмологічні дослідження проводили у вихідному стані, через 3 тижні та через 6 місяців від початку лікування.

**Результати.** Наявність судинних змін на очному дні призводила до зниження гостроти зору до рівня, який лежить у певних межах, характерних для кожної стадії ДР. Так, у васкулярній стадії у більшості випадків (67,7 %) визначали нормальну гостроту зору, в ексудативній стадії нормальна гострота зору була в 38,6 %, а в решті пацієнтів – в межах 0,3–0,8. У хворих з геморагічною та проліферативною стадіями ДР гострота зору була в нормі лише в 21 % та 12 % відповідно, а в решті знижувалась до (0,44±0,11). Кольоросприйняття при діабетичній ретинопатії страждає одним із перших, у першу чергу відмічається порушення сприйняття зеленого кольору. Відмічено також порушення контрастної чутливості в 100 % хворих більше ніж на 3,5 %. При ретинофотографічному дослідженні очного дна у хворих на ЦД з діабетичною ретинопатією встановлено суттєву залежність стану мікрогемодинаміки сітківки ока від віку, тривалості хвороби і стадії ДР, що трактували як синдром капіляротрофічної недостатності з порушенням обмінно-трофічних процесів та функціональної спроможності ока.

Традиційна комплексна терапія виявилась найефективнішою для лікування початкових стадій ДР, при яких її ефективність досягає 67 – 71 %. І навпаки, ЗПТ мала недостатній ангіопротекторний, гемодинамічний та антиоксидантний ефекти у пацієнтів старших вікових категорій, при довготривалому перебізі хвороби з розвитком геморагічної та проліферативної ДР. Комбінована терапія з включенням моєксиприлу та тіворелю виявилась найефективнішою, клінічної ремісії та відновлення функціональної здатності органа зору досягнуто у 100 % хворих у васкулярній стадії, у 62,5 % – в ексудативній, у 56 % – в геморагічній та у 22 % при проліферативній ретинопатії; при наступному довготривалому (понад 6 місяців) підтримувальному лікуванні моєксиприлом у 69 % хворих на цукровий діабет, ускладнений ретинопатією, відбуваються покращення мікрогемодинаміки сітківки ока і нормалізація ендотеліальної функції судин.

Виходячи з вищенаведених фактів і зіставляючи результати обстеження та клінічну ефективність чотирьох лікувальних програм можна зробити висновок, що терапевтична ефективність запропонованих лікувальних програм виявилась достовірно вищою, порівняно з комплексом загальноновживаної терапії, в усіх виділених підгрупах хворих з різними клінічними стадіями ДР ( $P < 0,05$ ). Слід зауважити також і значно меншу кількість хворих з відсутністю (недостатністю) ефекту від запропонованих програм лікування. Отримані результати дозволяють рекомендувати ширше використовувати метаболізммодифікуючі донатори оксиду азоту (L-аргінін) та інгібітори АПФ в комплексній терапії хворих на діабетичну ретинопатію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** діабетична ретинопатія; мікрогемодинаміка сітківки; вільнорадикальне окиснення ліпідів; моєксиприл; тіворель.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) є одним з найпоширеніших захворювань у популяції, на сьогодні в світі зареєстровано понад 250 млн хворих із цією патологією. Сліпота у хворих на ЦД трапля-

ється в 25 разів частіше, інвалідність через втрату зору настає більше ніж у 10 % пацієнтів [3, 12].

До специфічних діабетичних уражень ока належить діабетична ангіоретинопатія, яку виявля-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

ють у пацієнтів з ЦД I типу в 20 – 80 %, а з ЦД II типу – у 30 – 90 % випадків [1, 2]. Незважаючи на певні досягнення в лікуванні самого цукрового діабету, появу все нових і досконаліших цукрознижувальних засобів і програм терапії, частота розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) залишається стабільною величиною і становить 60–80 % [5].

Не менш важливе значення в розвитку і прогресуванні ДР мають NO-залежна ендотеліальна дисфункція та порушення в системі гемокоагуляції [6, 11]. Тому актуальною є апробація препаратів з широким терапевтичним спектром, які одночасно можуть впливати на різні патогенетичні ланки ДР. Крім того, оскільки ДР є проявом універсальної ангіопатії, при якій вже на ранніх стадіях розвивається спазм, а пізніше і гіаліноз судинної стінки, внаслідок недостатньої секреції ендотелійрелаксувального фактора, надлишкової секреції ендотеліну, а механізмом реалізації цих порушень може бути зниження периферійної мікрогемодинаміки з розвитком циркуляторної та тканинної гіпоксії [4], то теоретично досить обґрунтованим є комбіноване застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та донатора L-аргініну і L-карнітину у хворих на ЦД з ангіо- та ретинопатіями.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування хворих з діабетичною ретинопатією шляхом застосування ІАПФ моєксиприлу та метаболізм-і ендотеліймодифікувального препарату тіворелю в залежності від особливостей клінічного перебігу захворювання.

**Матеріал і методи дослідження.** В основу дослідження покладено результати обстеження і лікування 74 хворих (148 очей) на ЦД з різними стадіями ДР і 20 здорових осіб в якості контролю. Середній вік пацієнтів склав  $(52,8 \pm 6,3)$  роки. Серед хворих переважали жінки – 97 (55,8 %). Середня тривалість захворювання становила  $(11,4 \pm 4,7)$  років. Згідно з класифікацією Л. А. Кацнельсона, у 21 (28,4 %) хворого діагностовано васкулярну стадію ДР, у 20 (27,0 %) – ексудативну, у 15 (20,0 %) – геморагічну і в 18 (24,3 %) – проліферативну ретинопатію. Для досягнення компенсації гіперглікемії у хворих на ЦД 1 типу використовували дієту та інсулінотерапію, а у пацієнтів з ЦД 2 типу дієту поєднували з таблетованими цукрознижувальними препаратами і в окремих випадках додавали інсулін.

Відповідно до використаної програми лікування обстежені були поділені на 4 групи. Першу групу (контрольну) склали 15 хворих, ДР у яких лікували за загальноприйнятою методикою, яка передбачає використання препаратів з вибірко-вим впливом на окремі ланки патогенезу ДР і включає ангіопротектор, анаболічний стероїд, гіполіпідемічний засіб, полівітаміни, антикоагулянт

з дезагрегантом, емоксипін та дицинон. Курс лікування тривав  $(20 \pm 2)$  дні. В другу групу ввійшли 25 хворих з різними стадіями ДР, в лікування яким додатково включали тіворель по 100 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів. Третю групу склали 18 хворих на ДР, яким проведено монотерапію інгібітором ІАПФ моєксиприлом в середньотерапевтичній дозі 15 мг/добу щоденно протягом не менше 3 тижнів. До четвертої групи ввійшли 16 хворих з різними стадіями ДР, які отримали курс комбінованого лікування тіворелем та моєксиприлом у вищезазначених дозах протягом трьох тижнів, з наступним переходом на підтримувальну терапію моєксиприлом в дозі 7,5–15 мг/добу протягом 6 місяців. В усіх хворих дослідження проводили у вихідному стані, через 3 тижні та 6 місяців від початку лікування.

Згідно з програмою НДР, крім загальноклінічного обстеження проводили вивчення анамнезу хворих (уточнювали тривалість, характер перебігу захворювання, фактори ризику, наявність супутньої патології, вид і добові дози цукрознижувальних засобів), оцінювали ступінь компенсації ЦД за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та детально вивчали офтальмологічний статус за допомогою візометрії, рефрактометрії, офтальмометрії, тонометрії, біомікроскопії, периметрії, прямої офтальмоскопії. Діагностику функціонального стану органа зору проводили за допомогою комп'ютерної програми «Oculus» for Microsoft Windows Work v95 з визначенням гостроти зору, кольоросприйняття та контрастної чутливості. Гостроту зору визначали також за допомогою таблиць з оптичними білого кольору на чорному фоні (Патент № 2003043940 від 29.04.2003 р.). Об'єктивна реєстрація змін судин очного дна та сітківки фіксувалась ретинофотографічно (Carl Zeiss, Німеччина). Для детального вивчення стану мікрогемодинаміки сітківки та визначення морфометричних параметрів судин проводили сканування ретинофотограм з високою роздільною здатністю (1200 dpi), що дозволяло збільшувати зображення на 300 % і за допомогою комп'ютерної програми Adobe Photoshop v5.0 обчислювати діаметр артерії та венул I порядку і кількість судин III порядку навколо диска зорового нерва.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерних програм «Statistica v.6» та «Excel».

**Результати й обговорення.** Серед обстежених було 45 хворих на ЦД 1 типу і 29 – на ЦД 2 типу. Найчастіше (у 48,6 %) діабетична ретинопатія розвивалась через 5–10 років від початку захворювання. Більш ранній (до 5 років) початок ДР спостерігали у хворих з ЦД 2 типу (у 17,2 %), ніж з ЦД 1 типу (13,3 %), а також прогресивне наростання

тяжкості уражень судин та сітківки при збільшенні тривалості цукрового діабету. При тривалості хвороби більше 10 років переважно реєстрували проліферативну стадію (72,97 %), тоді як ексудативні та геморагічні прояви ДР були характерні для хворих з тривалістю ЦД від 5 до 10 років (відповідно в 12,2 % та 13,5 %). Наведені статистичні дані збігаються з результатами досліджень інших авторів [7, 13].

Наявність судинних змін на очному дні призводила до зниження гостроти зору до рівня, який лежить у певних межах, характерних для кожної стадії ДР. У васкулярній стадії в більшості випадків (67,7 %) визначали нормальну гостроту зору, в ексудативній стадії така гострота зору була в 38,6 %, а в решти пацієнтів – в межах 0,3–0,8. У хворих з геморагічною стадією ДР лише в 21,1 % гострота зору була в нормі, а в решти знижувалась до (0,44±0,11). При проліферативній ДР лише у восьми пацієнтів гострота зору була в нормі, у 38,2 % – в межах 0,3–0,8 і в 50 % випадків гострота зору була (0,18±0,02) (в середньому по групі (0,16±0,12)). Різниця середніх значень гостроти зору у хворих з різними стадіями ДР достовірна ( $P < 0,05$ ).

Дослідження кольоросприйняття дозволяє стверджувати, що ця ланка чутливості зорового аналізатора при діабетичній ретинопатії уражається однією з перших. При цьому виділені певні закономірності. Так, вже в ранній (васкулярній) стадії у 49,0 % випадків відмічається порушення сприйняття зеленого кольору, хоча змін гостроти зору, величини полів зору ще не спостерігається. В ексудативній стадії спостерігали порушення чутливості до зеленого кольору у 33,0 %, до зеленого і синього – в 28,4 %, і лише в 38,6 % хворих порушень не виявлено. В геморагічній стадії до порушення сприйняття зеленого кольору в 31,4 % випадків приєднується порушення сприйняття синього – в 38,9 % обстежених, а в 8,9 % – повна втрата кольоросприйняття. В проліферативній стадії відмічено грубі зміни чутливості до всіх кольорів у 75,0 % обстежених, а решта 25,0 % хворих не розрізняли зеленого кольору.

При дослідженні контрастної чутливості відмічено її 100 % порушення у всіх групах хворих більше ніж на 3,5 %. Крім того, вдалося виділити чіткі для кожної групи межі варіабельності, за винятком, знову ж таки, окремих випадків, коли параметри значною мірою залежали від супутньої для ДР патології. Слід зауважити, що при дослідженні 20 здорових людей контрольної групи, ми виявили, що гострота зору з корекцією становила 1,01 і вище, зниження кольорової чутливості не відмічалось, а порушення контрастної чутливості було в межах 0,2–3,4 % (в середньому (1,4±0,2) %). Отримані параметри було прийнято за норму.

При ретинофотографічному дослідженні очного дна у хворих на ЦД з діабетичною ретинопатією було виявлено загальноновизнані численні патологічні зміни, які об'єктивно підтверджували наявність у обстежуваного тієї чи іншої фази ДР. Ретинофотографія очного дна з наступною комп'ютерною морфометрією ретинальних судин дала можливість не лише об'єктивно фіксувати патологічні зміни, а й оцінювати ефективність лікування. Встановлено суттєву залежність стану мікрогемодинаміки сітківки ока від віку, тривалості хвороби і стадії ДР. Саме судинні зміни визначали стадію ДР і функціональний стан зорового аналізатора. Патологічний процес починався з ураження судинного русла як середнього калібру (артеріолоспазм та флебопатія), так і на рівні капілярного кровотоку (зменшення кількості функціонуючих капілярів на 48 – 58 %), що зумовлювало розвиток так званого синдрому капіляротрофічної недостатності з порушенням обмінно-трофічних процесів та функціональної спроможності ока [9]. Виявлені порушення гемодинаміки і мікроциркуляції в сітківці ока обґрунтовують доцільність використання в комплексній терапії діабетичних ретинопатій медикаментозних засобів з вазодилатуючим та метаболізм-ангіопротекторним ефектом.

Традиційна комплексна терапія виявилась найефективнішою для лікування початкових стадій ДР, при яких її ефективність досягає 67 – 71 %. Більш чутливими до лікування виявились показники кольоросприйняття та контрастної чутливості, які покращувались відповідно у 20,8 % і 50,0 % хворих з васкулярною стадією, у 22,2 % і 44,4 % – з ексудативною стадією, у 9,1 % і 9,1 % – з геморагічною стадією та у 12,5 % і 12,5 % – з проліферативною стадією ДР. Досліджуючи вплив ЗПТ на стан судинного русла сітківки, вільнорадикального окиснення ліпідів та імунну резистентність організму хворих з різними стадіями ДР було встановлено, що в цілому таке лікування дещо покращує локальну гемомікроциркуляцію та метаболічні процеси. При цьому суттєвого ( $P < 0,05$ ) підвищення гемомікроциркуляції та зменшення патологічної продукції токсичних перекисних форм ліпідів вдається домогтися лише у пацієнтів молодого віку (до 45 років), при нетривалому перебігу патологічного процесу (до 5 років) і в початкових стадіях ДР (васкулярній та ексудативній). І навпаки, ЗПТ мала недостатній ангіопротекторний, гемодинамічний та антиоксидантний ефекти у пацієнтів старших вікових категорій, при довготривалому перебізі хвороби з розвитком геморагічної та проліферативної ДР.

При застосуванні монотерапії тіворелем у 25 хворих з різними стадіями діабетичної ретинопатії в більшості випадків відмічено тенденцію до

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілей*

підвищення гостроти зору. При ексудативній та васкулярній стадіях ДР покращення гостроти зору спостерігалось у 72 % та 68 % хворих, а повне відновлення параметрів візометрії настало відповідно у 32 % та у 16 % обстежених. У хворих з геморагічною стадією гострота зору після лікування підвищилась в середньому з  $(0,44 \pm 0,11)$  до  $(0,74 \pm 0,10)$  ( $P < 0,05$ ). При проліферативній стадії ДР середній показник візометрії досяг рівня  $(0,33 \pm 0,05)$  (до лікування –  $(0,16 \pm 0,12)$ ). Отримані результати лікування у хворих даної групи достовірно перевищували ефективність традиційного курсу терапії.

Ще вищу ефективність цього методу лікування отримано за значеннями впливу на кольоросприйняття та контрастну чутливість. Після системної ензимотерапії у хворих з проліферативною стадією ДР кольоросприйняття відновилось до норми у 12 % і покращилось у 40 % хворих, при геморагічній стадії ДР ці показники становили відповідно 28 % і 50 %. При ексудативній та васкулярній стадіях ДР покращення кольоросприйняття спостерігали у 64 % та 52 %, а повне його відновлення, відповідно, у 44 % та 48 % хворих очей. Під впливом терапії тіворелем відмічено і значне покращення параметрів контрастної чутливості. У хворих з проліферативною стадією ДР воно настало у 50 % обстежених, а в групах хворих з не-проліферативними стадіями – у 66 – 90 % пролікованих, що достовірно перевищувало ефективність курсу традиційної терапії.

Під впливом монотерапії тіворелем відбувалось суттєве покращення морфометричних даних ретинофотографії. Так, у 76 % хворих з васкулярною ДР відмічено нормалізацію судинного малюнка і збільшення кількості функціонуючих судин на 18 %. У 44 % хворих з ексудативною ДР зникав набряк макулярної ділянки та периферії, зони ішемізованої сітківки, зменшувався розмір сухих ексудатів. У 28 % хворих з геморагічною стадією ДР під впливом даної терапії спостерігали повне розсмоктування крововиливів, відновлення калібру судин, зникнення набряку. У 32 % хворих із проліферативною стадією ДР після курсу терапії тіворелем відмічено суттєве просвітлення та зменшення розмірів зон проліферації, зникнення набряку, розсмоктування геморагій, збільшення кількості функціонуючих мікросудин на  $(16,4 \pm 0,3)$  %.

Загалом за допомогою терапії тіворелем суттєвого покращення клініко-функціонального стану органа зору вдалося домогтися у 76 % хворих з васкулярною стадією, у 44 % з ексудативною, у 28 % з геморагічною. При проліферативній ретинопатії даний метод лікування виявився недостатньо ефективним. У пацієнтів цієї підгрупи віднов-

лення функцій зорового аналізатора не досягли, але в 32 % хворих прогресування морфофункціональних проявів ретинопатії вдалося зупинити. Таку ефективність запропонованої програми лікування можна пояснити якраз нормалізуючим впливом L-аргініну та L-карнітину на функціональний стан судинного ендотелію, відновлення мікроциркуляції в тканинах ока, а також зниженням активності процесів ліпопероксидації, що, в цілому, покращувало морфофункціональний стан мікросудин очного дна.

Застосування монотерапії інгібітором АПФ моексиприлом у 18 хворих на цукровий діабет з різними стадіями ангіо- та ретинопатії показало її досить високу ефективність, особливо в плані відновлення локальної гемомікроциркуляції сітківки ока. Так, у 89 % хворих з васкулярною стадією ретинопатії відмічено відновлення співвідношення калібру артерій та венул 2 : 3; у 50 % хворих з ексудативною ДР зникали набряк і зони ішемії сітківки, зменшувались розміри сухих ексудатів, ще у 30 % хворих покращувались умови мікрогемодинаміки за рахунок збільшення кількості функціонуючих судин на 32 %. Дещо нижчою була ефективність моексиприлу у хворих з геморагічною стадією ДР, у 39 % пацієнтів спостерігалось розсмоктування крововиливів, зникнення набряку сітківки і відновлення гемомікроциркуляції. У решти пацієнтів з геморагічною ДР та у хворих з проліферативною ретинопатією ефект від моексиприлу був значно нижчим, хоча і в них відмічалось суттєве просвітлення та зменшення розмірів зон проліферативної тканини (у 27,78 % обстежених).

Саме покращенням мікрогемодинаміки сітківки можна пояснити суттєве підвищення параметрів функціональної здатності зорового аналізатора. Під впливом моексиприлу підвищення гостроти зору у васкулярній та ексудативній стадіях ДР відмічено відповідно у 72 % та 67 % випадків, а повне відновлення параметрів візометрії – у 56 і 28 % обстежених. Достовірно підвищувалась гострота зору і у 33 % хворих з геморагічною ДР та у 17 % хворих з проліферативною ретинопатією. Подібні позитивні результати отримано і при дослідженні параметрів кольорової та контрастної чутливості, повне відновлення або покращення яких зафіксовано відповідно у 56 % і 89 % хворих з васкулярною ДР, у 56 % і 78 % – з ексудативною, у 28 % і 61 % – з геморагічною та у 11 % і 44 % – з проліферативною ретинопатією. Відновлення мікрогемодинаміки в тканинах ока, в тому числі і сітківки, у хворих з ДР під впливом моексиприлу можна пояснити як його безпосереднім вазомоторним впливом, так і ангіопротекторним ефектом за рахунок нормалізації ендотеліальної дисфункції судин [8, 10, 11].

Враховуючи особливості патогенезу судинних та дистрофічних змін у сітківці ока і велике значення при цьому цілого комплексу порушень – гемомікроциркуляції, ліпопероксидації та метаболізму, у 16 пацієнтів четвертої групи ми провели дослідження клінічної ефективності комбінованої терапії моексиприлом та тіворелем, що дозволило підвищити загальну клінічну ефективність лікування в середньому на 44 %, порівняно з ЗПТ ( $P < 0,05$ ). При цьому у васкулярній стадії ефективність лікування зростала на 31 %, у ексудативній – на 50 %, в геморагічній – на 50,0 % і в проліферативній – на 25 %. Механізм реалізації терапевтичної ефективності даного медикаментозного комплексу у хворих з ДР прослідковується при аналізі його впливу на стан гемомікроциркуляції в сітківці ока та динаміку параметрів ВРОЛ.

Під впливом комбінованої терапії у 88 % хворих з васкулярною стадією відмічено відновлення до норми співвідношення калібру артерій і венул сітківки та збільшення кількості функціонуючих судин на  $(41,4 \pm 1,3)$  %; у 62,5 % хворих з ексудативною стадією ДР зникали набряк та зони ішемії сітківки, ще у 31 % хворих покращувалась гемомікроциркуляція сітківки; у 56 % пацієнтів з геморагічною ДР констатували повне розсмоктування крововиливів, зникнення набряку і покращення умов циркуляції крові в сітківці ока (кількість функціонуючих судин збільшилася на  $(46,7 \pm 1,4)$  %); у 44 % хворих з проліферативною ретинопатією відмічалось зменшення розмірів зон проліферативної тканини, зникнення набряку, розсмоктування геморагій, відновлення артеріоло-венулярного коефіцієнта та суттєве збільшення кількості функціонуючих судин ((на  $51,6 \pm 1,4$ ) %).

Саме описаним нормалізуючим ефектом даного лікувального комплексу на ряд важливих патогенетичних ланок розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії можна пояснити її відчутний вплив на відновлення функціонального стану зорового аналізатора. Під впливом комбінованої терапії моексиприлом та тіворелем навіть у хворих з проліферативною ретинопатією середній показник візометрії досяг рівня  $(0,43 \pm 0,05)$  (до лікування –  $(0,15 \pm 0,10)$ ). При цьому у 38 % випадків гострота зору покращувалась достовірно. У хворих з геморагічною стадією ДР після курсу такого лікування середнє значення гостроти зору становило  $(0,84 \pm 0,10)$  (до лікування –  $(0,43 \pm 0,11)$ ;  $P < 0,05$ ). В ексудативній та васкулярній стадіях ДР гострота зору досягла норми відповідно у 50,0 % та 80,8 % обстежених. Подібний позитивний клінічний ефект терапії моексиприлом та тіворелем спостерігали і щодо порушень кольоросприйняття та контраст-

ної чутливості. У хворих з препроліферативними стадіями ДР кольоросприйняття покращувалось у 60 – 81 %, контрастна чутливість в 86– 96 % випадків, а при проліферативній ретинопатії – відповідно у 44,5 % і 61,1 % пролікованих.

Виходячи з вищенаведених фактів і зіставляючи результати обстеження та клінічну ефективність чотирьох лікувальних програм можна зробити висновок, що терапевтична ефективність запропонованих лікувальних програм виявилась достовірно вищою, порівняно з комплексом загальноновживаної терапії, в усіх виділених підгрупах хворих з різними клінічними стадіями ДР ( $P < 0,05$ ). Слід зауважити також і значно меншу кількість хворих з відсутністю (недостатністю) ефекту від запропонованих програм лікування. Отримані результати дозволяють рекомендувати більш широко використовувати метаболізмодифікуючі донатори оксиду азоту (L-аргінін) та інгібітори АПФ у комплексній терапії хворих на діабетичну ретинопатію.

**Висновки.** 1. У хворих з діабетичною ретинопатією розвивається синдром капіляротрофічної недостатності, який проявляється зменшенням кількості функціонуючих судин на 34– 58 %. У його патогенезі суттєву роль відіграють порушення ендотеліальної функції мікросудин, а також активація процесів ліпопероксидації та пригнічення функціональної здатності антиоксидантної системи.

2. Використання загальноприйнятої терапії дозволяє домогтися підвищення гостроти зору, кольоросприйняття та контрастної чутливості у 53 % хворих з васкулярною, у 13 % хворих з ексудативною, у 13 % – хворих з геморагічною та у 7 % хворих з проліферативною ретинопатією. Клінічна ремісія ретинопатії у цих хворих не супроводжується нормалізацією ендотеліальної функції судин та параметрів системи про- і антиоксидантного захисту, тобто у них залишаються субстрат та умови для прогресування патологічного процесу в сітківці ока.

3. Комбінована терапія з включенням моексиприлу та тіворелю виявилась найефективнішою, клінічної ремісії та відновлення функціональної здатності органа зору досягнуто у 100 % хворих з васкулярною, у 62,5 % – з ексудативною, у 56 % – з геморагічною та у 22 % з проліферативною ретинопатією; при наступному довготривалому (понад 6 місяців) підтримувальному лікуванні моексиприлом у 69 % хворих на цукровий діабет, ускладнений ретинопатією, покращується мікрогемодинаміка сітківки ока і нормалізується ендотеліальна функція судин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аніна Е. І. Діабетична ретинопатія серед населення України / Е. І. Аніна, Г. І. Степанюк, К. В. Мартоплас // Сучасні напрямки розвитку ендокринології (Другі Данилевські читання) : мат. наук.-практ. конф. – Харків, 2003. – С. 12.
2. Миленьякая Т. М. Диабетическая ретинопатия / Т. М. Миленьякая, Е. Г. Бессмертная // Врач. – 2010. – № 1. – С. 8–11.
3. Ефимов А. С. Некоторые аспекты патогенетической терапии диабетических ангиопатий / А. С. Ефимов, Н. А. Скробонская, П. И. Карабун // Клини. Медицина. – 2004. – № 1. – С. 20–23.
4. Жабоедов Г. Д. Некоторые аспекты патогенеза диабетической ретинопатии / Г. Д. Жабоедов, М. В. Сидорова, Р. Л. Скрипник // Международный медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 46–49.
5. Ильенков С. С. Клинико-статистическая характеристика больных диабетической ретинопатией / С. С. Ильенков, Е. Н. Филютина // Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний глаз : мат. науч.-практ. конф. офтальмологов, посвящен. 25-летию КМИМГ им. П. Г. Макарова. – Красноярск, 2006.
6. Калинин А. П. Офтальмоэндокринология / А. П. Калинин, В. П. Можеренков, Г. Л. Прокофьева. – М. : Медицина, 2009. – 160 с.
7. Нестеров А. П. Диабетические поражения органов зрения / А. П. Нестеров // Проблемы эндокринологии. – 1997. – № 3. – С. 16–19.
8. Поливода С. Н. Дисфункция сосудистого эндотелия при гипертонической болезни – от клинических проявлений к внутриклеточным механизмам формирования / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // Кровообіг та гомеостаз. – 2013. – № 2. – С. 60–64.
9. Селезнев С. А. Клинические аспекты микрогемодинамики / С. А. Селезнев, Г. И. Назаренко, В. С. Зайцев. – Л. : Медицина, 1985. – 208 с.
10. Comparison of the efficacy of three dose levels of moexipril versus placebo as add-on therapy to hydrochlorothiazide on patients with moderate hypertension / K. Dickstein, T. Aarsland, P. Ferrari [et al.] // J. Cardiovasc. Pharm. – 2014. – Vol. 24. – P. 247–225.
11. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelium – dependent responses in isolated coronary arteries / C. Bossaller, W. Xiss, C. Yacovita [et al.] // Europ. Heart. J. – 2011. – Vol. 10, Abstr. Suppl. – P. 44.
12. Kohner E. M. Diabetic retinopathy / E. M. Kohner // Br. Med. Bull. – 2009. – Vol. 45. – No.1. – P. 148–173.
13. Tarkkanen A. Principles of Ophthalmology / A. Tarkkanen. – Vaasa; 2015. – 586 p.

REFERENCES

1. Anina, E.I., Stepaniuk, H.I., & Martoplias, K.V. (2003). Diabetychna retynopatiia sered naselennia Ukrainy [Diabetic retinopathy among the Ukrainian population]. E.I. Anina, (Ed.), *Suchasni napriamky rozvytku endokrynologii – Modern trends in the development of endocrinology* "(Second Danilev Readings): Materials of the Scientific and Practical Conference. (p. 12). Kharkiv [in Ukrainian].
2. Milenkaya, T.M., & Bessmertnaya, E.G. (2010). Diabetycheskaya retinopatiya [Diabetic retinopathy]. *Vrach – Doctor*, 1, 8-11 [in Russian].
3. Efimov, A.S., Skrobonskaya, N.A., & Caraboun, P.I. (2004). *Nekotoryye aspekty patogeneticheskoy terapii diabetycheskikh angiopatii* [Some aspects of the pathogenetic therapy of diabetic angiopathy]. *Klinicheskaya Meditsina – Clinical Medicine*, 1 [in Ukrainian].
4. Zhaboedov, G.D., Sidorova, M.V., & Skripnik, R.L. (2010). *Nekotoryye aspekty patogeneza diabetycheskoy retinopatii* [Some aspects of the pathogenesis of diabetic retinopathy]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal – International Medical Journal*, 1, (1), 46-49 [in Ukrainian].
5. Ilyenkov, S.S., & Filutina, E.N. (2006). *Kliniko-statisticheskaya kharakteristika bolnykh diabetycheskoy retinopatiyey* [Clinical and statistical characteristics of patients with diabetic retinopathy]. Ilyenkov, S.S. (Eds.). *Novyye tekhnologii v diagnostike i lechenii zabolevaniy glaz – New technologies in the diagnosis and treatment of eye diseases. Materials of the scientific and practical conference of ophthalmologists, dedicated to the 25th anniversary of KIIGG im. PG Makarov. (pp.65-66). Krasnoyarsk* [in Russian].
6. Kalinin, A.P., Mozherenkov, V.P., & Prokofyeva, G.L. (2009). *Oftalmoendokrinologiya: uchebnoye posobiye* [Ophthalmology: a study guide]. Moscow: Meditsyna [in Russian].
7. Nesterov, A.P. (2009). Diabetycheskiye porazheniya organov zreniya [Diabetic facial lesions]. *Problemy endokrinologii – Problems of Endocrinology*, 3, 16-19 [in Russian].
8. Polyvoda, S.N., & Cherepok, A.A. (2013). *Disfunktsiya sosudistogo endoteliya pri gipertonicheskoy bolezni – ot klinicheskikh proyavleniy k vnutrikletochnym mekhanizmam formirovaniya* [Dysfunction of vascular endothelium in hypertensive disease - from clinical manifestations to intracellular mechanisms of formation]. *Krovoobih ta homeostaz – Blood Circulation and Homeostasis*, 2, 60-64 [in Russian].
9. Seleznev, S.A., & Nazarenko, G.I. (1985). *Klinicheskkiye aspekty mikrogemotsirkulyatsii* [Clinical aspects of microhemocirculation]. Leningrad: Meditsina [in Russian].
10. Dickstein, K., Aarsland, T., & Ferrari, P. (2014). Comparison of the efficacy of three dose levels of moexipril versus placebo as add-on therapy to hydrochlorothiazide on patients with moderate hypertension. *Cardiovasc. Pharm.*, 24, 225-247.
11. Bossaller, C., Xiss, W., & Yacovita, C. (2011). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelium – dependent responses in isolated coronary arteries. *Europ. Heart.*, 10.
12. Kohner, E.M. (2009). Diabetic retinopathy. *Br. Med. Bull.*, 45 (1), 148-173.
13. Tarkkanen, A. (2015). *Principles of Ophthalmology*. Vaasa.

## **ЭНДОТЕЛИЙПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИВОРЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ**

**©Н. И. Швед, У. И. Гринчук, Ю. А. Пиговская, А. Н. Швед, С. Н. Геряк**

*ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского  
МЗ Украины»*

*ООО «Клиника МЕДИКУС»*

**РЕЗЮМЕ.** К специфическим диабетическим поражениям глаза относится диабетическая ангиоретинопатия, которая обнаруживается у 20–80 % пациентов с СД I типа и у 30–90 % при СД II типа. Несмотря на определенные достижения в лечении самого сахарного диабета, частота развития диабетической ретинопатии (ДР) остается стабильно высокой и часто завершается полной слепотой. Поэтому актуальной является апробация препаратов с широким терапевтическим спектром, которые одновременно могут влиять на различные патогенетические звенья диабетической ангиоретинопатии.

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения больных диабетической ретинопатией путем применения иАПФ мозксиприла и метаболит- и эндотелиймодифицирующего препарата тивореля в зависимости от особенностей клинического течения заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано и пролечено 74 больных (148 глаз) СД с различными стадиями ДР. У 21 (28,4 %) больного диагностирована васкулярная стадия ДР, у 20 (27,0 %) – экссудативная, у 15 (20,0 %) – геморрагическая и у 18 (24,3 %) – пролиферативная ретинопатия. Согласно методике лечения обследованные были поделены на 4 группы: контрольную группу составили 15 больных, ДР у которых лечили по общепринятой методике; во вторую группу вошли 25 больных с различными стадиями ДР, которым дополнительно назначали тиворель по 100 мл внутривенно ежедневно в течение 10 дней, третья группа (18 больных ДР) получала монотерапию мозксиприлом (15 мг/сут); четвертая (16 больных) – получили курс комбинированного лечения тиворелем и мозксиприлом, с последующим переходом на поддерживающую терапию мозксиприлом в дозе 7,5 – 15 мг/сут в течение 6 месяцев. У всех больных общеклинические и специфические офтальмологические исследования проводили в исходном состоянии, через 3 недели и 6 месяцев от начала лечения.

**Результаты.** Наличие сосудистых изменений на глазном дне приводило к снижению остроты зрения до уровня, который лежит в определенных пределах, характерных для каждой стадии ДР. Так, в васкулярной стадии в большинстве случаев (67,7 %) определяли нормальную остроту зрения, в экссудативной стадии такая острота зрения была у 38,6 %, а у остальных пациентов – в пределах 0,3–0,8. У больных с геморрагической и пролиферативной стадиями ДР острота зрения была в норме только у 21 % и 12 % соответственно, а у остальных снижалась до (0,44±0,11). Цветовосприятие при диабетической ретинопатии поражается одним из первых и, в первую очередь, отмечается нарушение восприятия зеленого цвета. Отмечено также нарушение контрастной чувствительности у 100 % больных более чем на 3,5 %. При ретинофотографическом исследовании глазного дна у больных СД с диабетической ретинопатией установлено существенную зависимость состояния микрогемодинамики сетчатки глаза от возраста, продолжительности болезни и стадии ДР, трактуемых как синдром капилляротрофической недостаточности с нарушением обменно-трофических процессов и функциональной способности глаза.

Традиционная комплексная терапия оказалась наиболее эффективной для лечения начальных стадий ДР, при которых ее эффективность достигает 67–71 %. И наоборот, ЗПТ обнаружила недостаточный ангиопротекторный, гемодинамический и антиоксидантный эффекты у пациентов старших возрастных категорий, при длительном течении болезни с развитием геморрагической и пролиферативной ДР. Комбинированная терапия с включением мозксиприла и тивореля оказалась наиболее эффективной, клинической ремиссии и восстановления функциональной способности органа зрения достигнуто у 100 % больных с васкулярной стадией, у 62,5 % – с экссудативной, у 56 % – с геморрагической и у 22 % при пролиферативной ретинопатии; при следующем длительном (более 6 месяцев) поддерживающем лечении мозксиприлом у 69 % больных сахарным диабетом, осложненным ретинопатией, наступает улучшение микрогемодинамики сетчатки глаза и нормализация эндотелиальной функции сосудов.

Исходя из вышеприведенных фактов и сопоставляя результаты обследования и клиническую эффективность четырех лечебных программ можно заключить, что терапевтическая эффективность предложенных лечебных программ оказалась достоверно выше, по сравнению с комплексом общепринятой терапии во всех выделенных подгруппах больных с различными клиническими стадиями ДР ( $P < 0,05$ ). Следует отметить также и значительно меньшее количество больных с отсутствием (недостаточностью) эффекта от предложенных программ лечения. Полученные результаты позволяют рекомендовать более широко использовать метаболитомодифицирующие донаторы оксида азота (L-аргинин) и ингибиторы АПФ в комплексной терапии больных диабетической ретинопатией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диабетическая ретинопатия; микрогемодинамика сетчатки; свободнорадикальное окисление липидов; мозксиприл; тиворель.

## ENDOTHELIUM PROTECTIVE TIVOREL EFFICACY IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

©М. І. Shved, U. І. Grinchuk, Yu. A. Pigovska, A. M. Shved, S. M. Geryak

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University,  
PE "Clinic MEDICUS"*

**SUMMARY.** Diabetic angio-retinopathy included to specific diabetic eye disorders, which is found in patients with type 1 diabetes mellitus in the range of 20–80 %, and in type II diabetes – in 30–90 % of cases, and despite of some advances in the treatment of diabetes mellitus the incidence of diabetic retinopathy (DR) development remains a stable value and often ends with complete blindness. In this connection, testing of drugs with a broad therapeutic spectrum that can simultaneously influence to various pathogenetic links of diabetic angio-retinopathy is relevant.

**The aim of the study** – to improve the efficiency of treatment in patients with diabetic retinopathy by the use of ACE inhibitors of moexipril with metabolic- and endothelial modifying drug tivorel, depending on the characteristics of the clinical course of the disease.

**Material and Methods.** 74 patients (148 eyes) were examined and treated for diabetes with different stages of DR. In 21 (28.4 %) patients the vascular stage of DR was diagnosed, in 20 (27.0 %) – exudative, in 15 (20.0 %) – hemorrhagic and in 18 (24.3 %) – proliferative retinopathy. By the method of treatment, the patients were divided into 4 groups: the control group consisted of 15 patients, DR in which they were treated according to the generally accepted method; the second group included 25 patients with different stages of DR, which additionally included Tivorel 100 ml intravenously daily for 10 days; the third group (18 patients with DR) received monotherapy with moexipril (15 mg/day); fourth (16 patients) – received a course of combined treatment with Tivorel and moexipril, followed by supportive treatment of moexipril in the dose of 7.5–15 mg / day for 6 months. In all patients, general clinical and specific ophthalmologic studies were performed in baseline, after 3 weeks and 6 months after the start of treatment.

**Results.** The presence of vascular changes on the bottom of the eye led to the decrease in visual acuity to a level that is within certain limits, characterised for each stage of DR. Thus, in the majority of cases (67.7 %), the visual acuity was detected in the vascular stage, in the exudative stage, such visual acuity was 38.6 % and in the rest of the patients it was within the range of 0.3–0.8. In patients with hemorrhagic and proliferative stages of DR, visual acuity was normal only in 21 % and in 12 % – respectively, while in the rest it decreased to (0.44±0.11). Perception in diabetic retinopathy is affected by one of the first and first of all was a violation of the perception of green color. Disturbance in contrast sensitivity was noted in 100 % of patients by more than 3.5 %. In the retinophotographic study of the bottom in patients with diabetes with diabetic retinopathy, an essential dependence of the microhemocirculation of the retina of the eye was found from the age, duration of the disease and the stage of DR. That was interpreted as a syndrome of capillary-trophic insufficiency with violation of metabolic and trophic processes and functional capacity of the eye.

Traditional complex therapy has proven to be the most effective in treating of initial stages of DR, where its efficacy reaches 67–71 %. Conversely, recommended therapy revealed insufficient angioprotective, hemodynamic and antioxidant effects in older patients, with long-term progression of the disease with the development of hemorrhagic and proliferative DR. Combined therapy with the inclusion of moexipril and tivorel was the most effective, clinical remission and restoration of visual acuity was achieved in 100 % of patients in the vascular stage, 62.5 % in exudative, 56 % in hemorrhagic and 22 % in proliferative retinopathy. At the next long-term (more than 6 months) supportive treatment of moexipril in 69 % of patients with diabetes mellitus, complicated by retinopathy, improvement of microhemocirculation of the retina and normalization of endothelial function of the vessels occurs.

Based on the above facts and comparing the results of the survey with the clinical efficacy of the four therapeutic programs, it can be concluded that the therapeutic efficacy of the proposed therapeutic programs was significantly higher in comparison with the complex of commonly used therapy in all selected subgroups of patients with different clinical stages of DR ( $P < 0.05$ ). It should also be noted that a significantly smaller number of patients with a lack (insufficiency) of the effect of the proposed treatment programs. The obtained results allow us to recommend the more widely used metabolic modifying nitric oxide donators (L-arginine) and ACE inhibitors in the complex therapy of patients with diabetic retinopathy.

**KEY WORDS:** diabetic retinopathy; microhemocirculation of the retina; free radical lipid oxidation; moexipril; tivorel.

Отримано 28.03.18