

Застосування препарату Вазавітал у пацієнтів з діабетичною ретинопатією

Н. І. Храменко ¹, канд. мед. наук; Н. М. Уманець ¹, д-р мед. наук; Н. У. Медведовська ², д-р мед. наук; Г. В. Левицька ¹, канд. мед. наук; З. А. Розанова ¹, канд. мед. наук

¹ ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії ім.
В.П. Філатова НАМН
України»

Одеса (Україна)

² Національна академія
медичних наук

Київ (Україна)

Актуальність. Діабетична ретинопатія (ДР) – одна з основних причин тяжкого порушення зору або сліпоти серед дорослих працездатного віку у всьому світі. Протягом багатьох років у всьому світі йде пошук нових ефективних фармакологічних методів лікування на доклінічній та ранній стадії ДР.

Мета: дослідження впливу курсового застосування (1 місяць) препарату Вазавітал® на функціональний стан зорового аналізатора (ЗА) та гемодинаміки ока (методом реоофтальмографії) у пацієнтів з непроліферативною (НПДРП) та преропліферативною (ППДРП) стадіями діабетичної ретинопатії.

Матеріал та методи. Під наглядом перебували 47 хворих з ДР, які були поділені на 2 групи: 1 група (хворі на НПДРП) – 15 осіб (30 очей); 2 група (хворі на ППДРП) – 17 осіб (34 ока). У всіх пацієнтів був цукровий діабет 2 типу (СД2) у стані субкомпенсації. Контрольну групу склали волонтери (15 осіб, 30 очей) аналогічного віку без офтальмологічної та соматичної патології. Усі пацієнти амбулаторно одержали курс монотерапії препаратом Вазавітал® по 1 капсулі 2 рази на день протягом 1 місяця. Методи дослідження включали візометрію, тонометрію, офтальмоскопію, біомікроскопію, периметрію, реоофтальмографію, визначення електрофізіологічних показників – порога електричної чутливості зорового аналізатора (ПЕЧФ) та критичної частоти зникнення миготінь за фосфеном (КЧЗМФ).

Результати. За оцінкою пацієнтів препарат Вазавітал переносився добре, без побічних ефектів. Зазначалося покращення фотопічної світлової чутливості на 0-7 хвилинах адаптації – у хворих на НПДРП на 40% та 33,3%, у хворих на ППДРП – на 33,3% та 27,2%. Також відзначено покращення показників ПЕЧФ на 18% та 7,7% та КЧЗМФ на 28,2%, та 24,7% у хворих на НПДРП та ППДРП відповідно. Об'ємне пульсове кровоповнення збільшилося в групі НПДРП на 27,7%, а групі ППДРП – на 17,3%, в обох групах також відзначалося зменшення тонічних властивостей великих судин на 8%.

Висновок. Вазавітал® надав позитивний вплив на функціональний стан органа зору та показники кровообігу ока у пацієнтів з ДР, що є обґрунтуванням для застосування його як у вигляді монотерапії, так і у комбінації з іншими методами лікування при початкових функціональних змінах зорового аналізатора при ДР.

Ключові слова:

діабетична ретинопатія, Вазавітал, функціональний стан зорового аналізатора, реоофтальмографія

Актуальність. Захворюваність цукровим діабетом (ЦД) у світі постійно збільшується, так, за даними журналу Lancet за 2016 рік, ЦД спостерігався у 422 мільйона дорослих у всьому світі. Очікується, що кількість хворих на ЦД до 2030 року збільшиться до 578 млн. чоловік і до 700 мільйонів чоловік до 2045 року. Тому найважливішими завданнями є профілактика діабету, підвищення можливостей його раннього виявлення, навчання населення зміни способу життя, а також обґрунтування фармакологічних інтервенцій для запобігання або відстрочки прогресування діабету до етапу розвитку ускладнень [1,2].

Діабетична ретинопатія (ДР) – одна з основних причин тяжкого порушення зору або сліпоти серед дорослих працездатного віку у всьому світі [3,4]. За даними літератури, у приблизно 35% людей, які страждають

цукровим діабетом, зрештою розвивається якась форма діабетичної ретинопатії (ДР), а в 10% ретинопатія загрожує значному зниженню зору [5].

Розвиток ДР пов'язаний із стійкими метаболічними порушеннями, що обумовлені гіперглікемією та підвищеним рівнем цитокінів, таких як VEGF і TNF- α , у крові. Системне запалення, спричинене цими метаболічними змінами, призводить до гемодинамічних змін, пошкодження гемато-ретинального бар'єру (ГРБ), протіканню мікросудин сітківки та набряку, поступовому потовщенню базальної мембрани судин сітківки та втрати перичитів, утворенню мікроаневризм. Ці

структурні та функціональні зміни супроводжуються оклюзією мікросудин, неоваскуляризацією та нейродегенерацією. Оксидативний стрес вважається одним з вирішальних факторів патогенезу ДР. Аномальний метаболізм, спричинений гіперглікемією, може призвести до надлишкової продукції вільних радикалів, таких як гідроксильні та супероксидні радикали, які відомі як активні форми кисню (АФК). Дисбаланс між виробленням АФК та системою антиоксидантної захисту сприяють патогенезу ДР [6, 7].

Під час пошуку оригінальних досліджень, що вивчають переваги фітохімічних речовин із доведеною антиоксидантною та протизапальною активністю, таких як каротиноїди та поліфеноли, при вікових офтальмологічних захворюваннях, що включають і ДР, у базах даних PubMed та Web of Science було показано, що деякі поліфеноли (такі як антоціани, гінкго білоба, кверцетин та ресвератрол) та каротиноїди (такі як лютеїн, зеаксантин та мезоксантин) проявили значний профілактичний та терапевтичний вплив проти вищезгаданих станів [8]. Механізм сприятливої дії поліфенолів включає в себе поглинання вільних радикалів, зниження утворення кінцевих продуктів глікування, інгібіцію альдоредуктази, протизапальну активність, а також вплив на очний кровотік та прямий вплив на передачу сигналу в зоровій системі [9].

Нашу увагу привернув препарат Вазавітал®, який містить комбінацію екстракту листя Гінкго білоба з комплексом вітамінів та пілком бджолиного обніжжя. В 1 капсулі Вазавітала® міститься стандартизований екстракт листя Гінкго білоба (40 мг), бджолиний пілок-обніжжя (60 мг) та комплекс вітамінів (тіамін – 1 мг, рибофлавін – 1 мг, піридоксин – 1 мг, аскорбінова кислота – 30 мг, рутин – 20 мг, нікотинова кислота – 17 мг).

Відомо, що екстракт листя Гінкго білоба (ЕГБ) містить безліч різних флавонових глікозидів та терпеноїдів. ЕГБ властива антиоксидантна дія – поглинання вільних радикалів, протизапальна дія, пригнічення продуктів окисного розкладання ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНГ). ЕГБ знижує загибель клітин при різних типах нейропатії та запобігає окисному пошкодженню мітохондрій. Передбачається, що його позитивний вплив при нейродегенеративних захворюваннях пов'язаний з профілактикою хронічного окисного стресу [10].

Наш попередній досвід застосування препарату Вазавітал® показав позитивний вплив на стан зорових функцій та гемодинаміку ока при віковій дегенерації сітківки (суха форма) та ішемічній нейропатії зорового нерва [11].

Враховуючи різноспрямовану фармакологічну дію комбінованого препарату Вазавітал®, а також попередній позитивний клінічний досвід його застосування при офтальмопатології з базовим ішемічним процесом, нами проведено вивчення терапевтичного ефекту курсового застосування препарату у хворих з непроліферативною та проліферативною формами ДР.

Мета – дослідження впливу курсового застосування (1 місяць) препарату Вазавітал® на функціональний стан зорового аналізатора (ЗА) та гемодинаміку очей (методом реоофтальмографії) у пацієнтів з непроліферативною та препроліферативною стадією діабетичної ретинопатії.

Матеріал та методи

На базі відділення вітреоретинальної хірургії та лабораторії функціональних методів дослідження органу зору ДУ«Інститут очних хвороб та тканинний терапії ім. В.П. Філатова НАМНУ» обстеження та консультативну допомогу отримали 47 хворих на ЦД, які склали 2 групи. Так, 1 група – хворі з непроліферативною стадією ДР (НПДРП) – 15 осіб (30 очей) і 2 група – хворі з препроліферативною стадією ДР (ППДРП) – 17 осіб (34 ока). При НПДРП на всіх очах відзначали геморагічно-ішемічну форму ДР. Крім того, при НПДРП на 4 очах виявлена макулопатія, на 10 очах – дифузний набряк макули. При ППДРП на 6 очах виявили геморагічно-ішемічну форму, на 28 очах – ексудативно-геморагічну форму ДР. У хворих з ППДРП на 5 очах – виявлений фокальний набряк макули, на 27 очах – дифузний набряк макули, на 2 очах – ускладнений набряк макули (за класифікацією Н. В. Пасечникової та В. О. Науменко, 2009 р.) [12].

Середній вік хворих становив $66,8 \pm 6,8$ років. У всіх пацієнтів був ЦД 2 типу в стані субкомпенсації. Тривалість ЦД у середньому становила $10,6 \pm 5,6$ років, глюкоземія коливалася від 7,5 мМоль/л до 9,9 мМоль/л. Артеріальний тиск у пацієнтів коливався від 130/90 до 150/90 мм рт. ст. Контрольною групою були волонтери (15 осіб, 30 очей) аналогічного віку без офтальмологічної та соматичної патології.

Всі пацієнти амбулаторно отримали курс монотерапії препаратом Вазавітал у дозі 1 капсула 2 рази на день протягом 1 місяця. Всім пацієнтам проводилася візометрія, вимір внутрішньоочного тиску (ВОТ), офтальмоскопія, біомікроскопія, периметрія, вимір артеріального тиску, пульсу, оптична когерентна томографія і флюоресцентна ангіографія, дослідження гемодинаміки ока методом реоофтальмографії. деяким пацієнтам проводили дослідження електрофізіологічних показників – порогу та лабільності електричної чутливості зорового аналізатора, а також світлової чутливості фотопічної аферентної системи методом адаптометрії до та після курсу лікування: у 11 пацієнтів (22 ока) з непроліферативною та у 10 пацієнтів (20 очей) з препроліферативною діабетичною ретинопатією. Також до та після курсу лікування здійснювали опитування пацієнтів на наявність нових скарг.

Дослідження електричної чутливості (поріг електричної чутливості по фосфену – ПЕЧФ) та лабільності зорового нерва (критична частота зникнення миготіння за фосфеном – КЧЗМФ) здійснювалися на діагностичному офтальмостимуляторі КНСО-2. Вимірювання ПЕЧФ здійснювали після світлової адаптації в першу хвилину темної адаптації. На закриті

повіко досліджуваного ока прикладали накінечник-електрод, що мав з'єднання з генератором струму, та індіферентний електрод. Пацієнт отримував одиночні імпульси тривалістю 10 мс із наростаючою силою струму до моменту появи відчуття світіння (фосфену) в оці. Це було ПЕЧФ. Далі значення сили струму ПЕЧФ збільшували в 3 або в 1,5 рази та за допомогою частотного генератора імпульсів у око посиляли електричний струм із наростаючою частотою від 10 до 60 Гц до моменту зникнення миготіння в оці. Ці значення частоти струму реєстрували як КЧЗМФ 3 та КЧЗМФ 1,5 відповідно [13]. У нашому дослідженні за нормальні значення ПЕЧФ та КЧЗМФ 3 та КЧЗМФ 1,5 були прийняті показники норми, зібрані на базі лабораторії функціональних методів дослідження органу зору ДУ «Інститут очних хвороб та тканинний терапії ім. В.П. Філатова НАМНУ» та викладені в монографії Пономарчука В. С. (2018) [13].

Реоофтальмографію (РОГ) проводили з використанням комп'ютерного реографічного комплексу «Реоком» (Україна, м. Харків), принципом роботи якого є імпедансометрія. При аналізі РОГ розглядали показники об'ємного пульсового кровонаповнення з реографічного коефіцієнту RQ(%) та тонічних властивостей судин за співвідношенням часу висхідної частини револуції на час всієї револуції $\alpha/T(\%)$. За показниками високочастотних та низькочастотних характеристик диференціальної РОГ-кривої розглядали тонічні властивості великих та дрібних судин. Швидкість об'ємного кровотоку визначали за висхідною частиною РОГ-кривої (V, Ом/с).

Світлова чутливість (СЧ) визначалася на напівавтоматичному реєструючому адаптометрі (АРП), протягом 10 хвилин, з них 3 хвилини – світлова адаптація (освітлення світлової кулі 1200 Кд/м²), 7 хвилин – темнова, при якій регулюється освітлення від 2x10⁻⁸ Кд/м² до 7,0 Кд/м². Визначали світлову чутливість на 0, 2, 4, 6 та 7 хвилинах дослідження.

У роботі були передбачені заходи щодо забезпечення безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської Декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини та відповідних законів України. Письмова інформована згода була отримана від кожного учасника після докладного пояснення характеру дослідження.

Статистичний аналіз проводився за допомогою прикладної програми STATISTICA 8.0 (StatSoftInc.). При демонстрації статистичного аналізу даних представлені середні значення (M) та стандартне відхилення (SD). Для уточнення парних відмінностей використовували критерій Вілкоксона, Стьюдента.

Результати

Курс монотерапії препаратом Вазавітал[®], за оцінкою пацієнтів, проходив добре і не призвів до появи нових скарг та побічних ефектів.

У пацієнтів 1 групи до лікування максимально коригована гострота зору (МКОЗ) становила 0,64±0,45; у пацієнтів 2 групи до лікування даний показник дорівнював 0,53 ± 0,43. Курс лікування достеменно не змінив роздільну здатність зорового аналізатора.

Світлову чутливість (СЧ) фотопічною аферентної системи зорового аналізатора оцінювали на підставі визначення рівнів порогів світловідчуття. Саме слабе світлове подразнення, що викликає відчуття світла, називають мінімальним пороговим, або абсолютним світловим порогом. Величина, зворотня до абсолютного світлового порога, характеризує світлову чутливість. Відчуття світла первинно формується на рівні фотосенсорного шару сітківки, де молекули зорового пігменту поглинають кванти світла і, розкладаючись, забезпечують послідовний перебіг фотохімічних, електричних, іонних та ферментативних процесів. При порушенні архітектури сітківки, ішемічному процесі та метаболічному голодуванні СЧ, як одна з найстаріших та основних функцій зорового аналізатора страждає першою, та є найбільш чутливою до змін трофіки.

У пацієнтів 1 групи з НПДРП показники фотопічної світлової чутливості (ФСЧ) після курсу лікування значно покращилися. Так, починаючи вже з другої хвилини адаптації відмічено значуще підвищення порога ФСЧ – вдвічі (p<0,05) (табл. 1). Істотне покращення ФСЧ також виявили на 4, 6 та 7 хвилинах адаптації – на 40% (p<0,05), на 33,3% (p<0,05) та на 33,3% (p<0,05) відповідно. У порівнянні з групою контролю до лікування дані показники були значно знижені в 7,1-2,0 рази (p<0,05). Після лікування дані показники достеменно покращилися, але не досягли нормальних значень, залишаючись нижче норми у 3,6-1,5 рази (p<0,05) (табл. 1).

У пацієнтів 2-ї групи світлова чутливість за показниками на 2-7 хвилині адаптації після курсу лікування також покращилась (табл. 2): на 2-й хвилині – у 2

Таблиця 1. Показники фотопічної світлової чутливості (ФСЧ, лог. од.) на 0-7 хвилинах адаптації у пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДРП) до та після курсу Вазавітал[®] (M±SD)

ФСЧ (хвилини адаптації)	До лікування n=22 (1)	Після лікування n=22 (2)	Контрольна група (норма) n=16 (3)
0	-0,50 ± 0,20 #	-0,10±0,10 #	0,62±0,20
2	0,20±0,10 #	0,40±0,10 *#	1,42±0,20
4	0,50±0,05 #	0,70±0,02 *#	1,90±0,09
6	0,90±0,10 #	1,20±0,07 *#	2,12±0,09
7	1,20±0,20 #	1,60±0,10 *#	2,42±0,11

Примітка. * – рівень значущості відмінностей p<0,05 у групах до та після лікування; # – рівень значущості відмінностей p<0,05 основних груп у порівнянні з контрольною групою

Таблиця 2. Показники фотопічної світлової чутливості (ФСЧ, лог.од.) на 0-7 хвилинах адаптації у пацієнтів з препроліферативною діабетичною ретинопатією до та після курсу Вазавіталу® (M±SD)

ФСЧ (хвилини адаптації)	До лікування n=20 (1)	Після лікування n=20 (2)	Контрольна група (норма) n=16 (3)
0	-0,60 ± 0,30 #	-0,20 ± 0,20 #	0,62±0,20
2	0,20±0,10#	0,40±0,15*#	1,42±0,20
4	0,70±0,10#	0,90±0,10*#	1,90±0,09
6	0,90±0,06#	1,20±0,20*#	2,12±0,09
7	1,10±0,08#	1,40±0,20*#	2,42±0,11

Примітка. * – рівень значущості відмінностей $p < 0,05$ у групах до та після лікування; # – рівень значущості відмінностей $p < 0,05$ основних груп у порівнянні з контрольною групою

рази ($p < 0,05$), на 4-й хвилині – на 28,5% ($p < 0,05$), на 6-й хвилині – на 33,3% ($p < 0,05$), на 7-й хвилині – на 27,2% ($p < 0,05$) (табл. 2). У порівнянні з групою контролю до лікування дані показники були значно знижені в 7,1-2,2 рази ($p < 0,05$). Після лікування дані показники достеменно покращилися, але не досягли нормальних значень, залишаючись нижче норми у 3,6-1,7 рази ($p < 0,05$) (табл. 2).

За даними електрофізіологічних досліджень поріг електричної чутливості за фосфеном (ПЕЧФ) у хворих 1-ї групи становив $60,0 \pm 1,3$ мкА, а у хворих 2-ї групи – $65,5 \pm 2,5$ мкА. Ці показники достеменно відрізнялися від нормальних значень на 12,6% ($p < 0,05$) та 22,8% ($p < 0,05$) відповідно (табл. 3). Після лікування дані діагностики показали зменшення ПЕЧФ у 1 групі на 18% ($p < 0,05$), що відповідало нормі, у другій групі – зменшення ПЕЧФ на 7,7% ($p < 0,05$), проте залишалися вищими норми на 13% ($p < 0,05$) (табл. 3). У цьому випадку результати зміни ПЕЧФ в обох групах виявили покращення функціонального стану внутрішніх шарів сітківки та провідної системи зорового аналізатора.

Критична частота зникнення миготіння за фосфеном (КЧЗМФ «3») після лікування підвищилася на 11 Гц (на 28,2%, $p < 0,05$) у 1-й групі хворих та на 9,4 Гц (на 24,7%, $p < 0,05$) у 2-й групі хворих (табл.3). У 1 групі даний показник прийняв нормальні значення, а у 2 групі – був нижче норми на 10% ($p < 0,05$) (табл. 3).

КЧЗМФ є показником функціонального стану аксіального пучка зорового нерву. Більше чутливим методом є модифікація визначення КЧЗМФ зі збільшенням ПЕЧФ в 1,5 разу – тобто КЧЗМФ «1,5» [13]. У 1-й групі даний показник фактично не змінився після лікування, а в другій групі – підвищився на 4,5 Гц (на 35%, $p < 0,05$) (табл. 3), що вказує на достатньо високі функціональні показники аксіального пучка зорового нерву в 1-й групі та на поліпшення його провідності у 2-й групі.

Таким чином, електрофізіологічні дослідження показали зменшення порога електричної чутливості за фосфеном на 18% і 7,7%, підвищення КЧЗМФ на 28,2% і 24,7% в 1 та 2-й групах відповідно, підвищення КЧЗМФ «1,5» на 35% у 2-й групі. Це відображає покращення функціонального стану внутрішніх шарів сітківки та аксіального пучка зорового нерву у всіх групах пацієнтів після лікування.

Всім хворим до та після курсу лікування проводили реоофтальмографічне обстеження, яке відображає зміни гемодинаміки ока. Об'ємне пульсове кровонаповнення за показником RQ у хворих 1-ї групи до лікування склало $1,8 \pm 0,9$ %, що було нижче норми на 43,8% ($p < 0,05$) (табл. 4). Ці дані відображають виражений ішемічний процес вже за НПДРП. Після лікування даний показник збільшився до $2,3 \pm 0,6$ % (на 27,7%, $p < 0,05$), але все ще залишався нижче норми (табл. 4).

Об'ємне пульсове кровонаповнення за показником RQ у хворих 2-ї групи до лікування було $2,3 \pm 0,7$ %, що нижче норми на 28,1% ($p < 0,05$). Після курсу лікування даний показник збільшився на 17,3% ($p < 0,05$) (табл. 5).

Тонічні властивості судин великого калібру у хворих 1-ї групи статистично значно зменшилися на 8% ($p < 0,05$) (табл. 4), в другій групі не відмічено істотних

Таблиця 3. Електрична чутливість та лабільність зорового нерву за показниками порога електричної чутливості за фосфеном (ПЕЧФ, мкА) та критичній частоті зникнення миготіння за фосфеном (КЧЗМФ, Гц) у пацієнтів з діабетичною ретинопатією до та після курсу Вазавіталу® (M±SD)

Показник	До лікування		Після лікування		Норма n=40
	НВДРП n=22	ППДРП n=20	НВДРП n=22	ППДРП n=20	
ПЕЧФ, мкА	$60,0 \pm 1,3$ #	$65,5 \pm 2,5$ #	$49,0 \pm 1,2$ *	$60,1 \pm 1,5$ *#	$53,3 \pm 8,8$
КЧМФ (3,0), Гц	$39,0 \pm 0,6$ #	$38,0 \pm 0,8$ #	$50,0 \pm 2,2$ *	$47,4 \pm 1,2$ *#	$53,0 \pm 9,5$
КЧМФ (1,5), Гц	$18,1 \pm 1,8$ #	$12,7 \pm 1,2$ #	$20,1 \pm 1,4$ #	$17,2 \pm 1,4$ *	$23,0 \pm 7,5$

Примітка. * – рівень значущості відмінностей у групах до та після лікування $p < 0,05$; # – рівень значущості відмінностей $p < 0,05$ показників основних груп у порівнянні з показниками норми.

Нормальні показники наведено з роботи Пономарчука В.С. (2018) [13]. НВДРП – непроліферативна стадія діабетичної ретинопатії, ППДРП – препроліферативна стадія діабетичної ретинопатії.

Таблиця 4. Реоофтальмографічні показники у пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією до і після курсу лікування Вазавіталом® (M±SD)

Показники	До лікування n=30 (1)	Після лікування n=30 (2)	Контрольна група (норма) n=30 (3)
RQ % (об'ємне пульсове кровонаповнення)	1,8±0,9 #*	2,3±0,6 #*	3,2±0,1
α_1/T (%) (тонічні властивості великих судин)	25,3±3,4 #	23,2±2,5 *	22,0±1,1
α_2/T (%) (тонічні властивості дрібних судин)	14,5±3,2	15,0±2,5	15,0±1,0
V (Ом/с) – швидкість об'ємного пульсового кровонаповнення	0,7±0,6 #	0,8±0,3 #	1,0±0,1

Примітка. # – рівень значущості відмінностей $p < 0,05$ основних груп у порівнянні з контрольною групою; * – рівень значущості відмінностей $p < 0,05$ у групах до та після лікування

Таблиця 5. Реоофтальмографічні показники у пацієнтів з препроліферативною діабетичною ретинопатією до, та після курсу лікування Вазавіталом® (M±SD)

Показники	До лікування n=34 (1)	Після лікування n=34 (2)	Контрольна група (норма) n=30 (3)
RQ % (об'ємне пульсове кровонаповнення)	2,3±0,7#*	2,7±0,5#*	3,2±0,1
α_1/T (%) (тонічні властивості великих судин)	24,8±3,4	24,2±2,4	22,0±1,1
α_2/T (%) (тонічні властивості дрібних судин)	13,7±3,2	15,0±2,5	15,0±1,0
V (Ом/с) – швидкість об'ємного пульсового кровонаповнення	0,7±0,3#	0,8±0,4#	1,0±0,1

Примітка. # – рівень значущості відмінностей $p < 0,05$ основних груп у порівнянні з контрольною групою; * – рівень значущості відмінностей $p < 0,05$ у групах до та після лікування

змін даного показника. У всіх групах відзначалася тенденція до збільшення швидкості об'ємного кровотоку V (Ом/с) після курсу монотерапії Вазавіталом®.

Таким чином, курс застосування комбінованого препарату Вазавітал® привів до покращення функціональних показників зорового аналізатора та гемодинаміки ока. У хворих на ДР відзначалося покращення функціонального стану фотопічної аферентної системи за даними світловий чутливості на 0-7 хвилинах адаптації – у хворих на НПДРП на 40-33,3% та у хворих на ППДРП – на 33,3-27,2%. Також відмічено покращення функціонального стану внутрішніх шарів сітківки та провідної системи за показником ПЕЧФ на 18% і на 7,7%, покращення провідності аксіального пучка, за даними КЧЗМФ, на 28,2%, і на 24,7% у хворих на НПДРП та ППДРП відповідно. Об'ємне пульсове кровонаповнення збільшилося у групі НПДРП на 27,7%, а у групі ППДРП – на 17,3%, в обох групах також відзначалося зменшення тонічних властивостей великих судин на 8%.

Обговорення

В даний час все більше уваги в сучасній медицині приділяється екстрактам різних рослин, вивченню їх терапевтичних властивостей. ЕГБ – це екстракт листя рослини гінкго Білоба. Комерційно доступний ЕГБ складається з 60 біологічно активних з'єднань. У

найбільш широко використовуваному екстракт ЕГБ – EGb 761 дві основні групи компонентів – це флавоноїди та терпеноїди. Флавоноїди (біфлавоноїди, похідні катехіна, флавонолової глікозиди та ін.) складають від 24 до 27% екстракту, 7% припадає на проантоціанідини. Терпеноїди складають від 5 до 7% екстракту. Екстракт також містить алкілфеноли (гінкгольові кислоти) та органічні кислоти [14, 15].

У нормальних фізіологічних умовах ЕГБ збільшує рівень NO, що призводить до розширення судин та збільшення кровотоку. Крім того, він посилює експресію генів, активуючи ферменти синтезу NO (eNOS) та модулюючи молекулярні шляхи, які призводять до вироблення NO [16]. ЕГБ також знижує кількість ендотеліну-1, що володіє судинозвужувальними властивостями, збільшує як систолічні, так і діастолічні показники пікової швидкості кровотоку [17].

Порушення гемореологічних властивостей сприяють розвитку мікросудинних захворювань, таких як мікроангіопатії, що спостерігаються при цукровому діабеті. ЕГБ впливає на гемореологічні властивості крові, сприяючи деформованості еритроцитів та покращуючи в'язкість крові. ЕГБ має сильну фібринолітичну дію, еквівалентну ефекту стрептокінази, знижуючи рівень фібриногену, важливого для згортання крові. Ці зміни покращують перфузію крові, про що свідчить збільшення швидкості кровотоку в капілярах

сітківки у пацієнтів з діабетичною ретинопатією за рахунок зміни гемореологічних властивостей крові [18].

За результатами нашого дослідження, зокрема реофтальмографії, у хворих на ДР (непротліферативну та препроліферативну) реєструється збільшення об'ємного пульсового кровонаповнення на 27,7% та 17,3% відповідно та зменшення тонічних властивостей великих судин на 8%.

Цитокіни є основними медіаторами передачі сигналів під час запального каскаду. ЕГБ знижує рівні цитокінів МІР-2 та МСР-1, що призводить до проти-запального ефекту ЕГБ пригнічує передачу сигналів цитокінів 2, що додатково пригнічує запальну реакцію [19]. ЕГБ пригнічує експресію циклооксигенази-2 (СОХ-2), яка відповідає за виробництво простагландинів з арахідонової кислоти [20].

Флавоноїди, які містилися в ЕГБ, мають властивість активно уловлювати вільні радикали, що спрямовано проти активних форм кисню (АФК) Терпеноїди пригнічують вивільнення вільних радикалів. Зменшення кількості циркулюючих вільних радикалів знижує перекисне окиснення ліпідів, рівень малонового альдегіду в еритроцитах, знижує адгезивні властивості ендотелію, знижує перекисне окиснення мембрани, зберігаючи при цьому її плинність і цілісність [21].

Ginkgo biloba L. містить кверцетин, який збільшує вироблення антиоксидантів, тим самим пригнічуючи окисний стрес. Після врівноваження окиснення та антиокиснення покращується біодоступність NO, зменшується запалення, аутофагія та апоптоз, а також це призводить до придушення рекрутування моноцитів факторами адгезії, що тим самим захищає функції ендотеліальних клітин. Кверцетин посилює антиоксидантні властивості ЛПВЩ та знижує накопичення ліпідів [22]. ЕГБ є багатофункціональним нейропротекторним агентом, знижуючи стрес пост-ішемічного реперфузійного ушкодження [23]. ЕГБ призводить до блокування мітохондріального апоптотичного шляху [24]. Біобалід і гінголід, що входять до складу GBE, протидіють гамма-аміномасляній кислоти та рецепторам, що інгібують гліцин, викликаючи загальний збудливий ефект. Глобальне збудження в кінцевому результаті посилює освіта синапсів [25]. Флавоноїди, такі як нікотифлорин, рутин і кверцетин, збільшують виживання гангліозних клітин сітківки [26].

В даний час добре відомо, що раннім наслідком діабету є порушення функції нейронів сітківки. В експерименті на тваринах при алоксановому діабеті у щурів, які отримували екстракт гінго білоба, відмічено підвищення амплітуди зорово-викликаних потенціалів [27]. А також підвищення амплітуди електроретинограми ізольованої сітківки щурів з аллоксановим діабетом, які отримували екстракт гінго білоба [28].

За даними нашого дослідження, курс Вазавіталу® привів до покращення функціонального стану внутрішніх шарів сітківки та провідної системи за показником ПЕЧФ на 18% і на 7,7%, покращення функ-

ціональної активності аксіального пучка за даними КЧЗМФ на 28,2% і на 24,7% у хворих на НІДРП та ППДРП відповідно.

ЕГБ широко використовується як харчова добавка, що діє як антиоксидант внаслідок нейтралізації вільних радикалів, стабілізатор мембран, інгібітор фактор А активації тромбоцитів, вазодилатор та регулятор метаболізму. В даний час зростає кількість клінічних досліджень ЕГБ при серцево-судинних захворюваннях, захворюваннях периферичних судин та діабетичних судинних ускладненнях [29].

За даними представленого дослідження, комплексний препарат Вазавітал® сприяв підвищенню функціональної активності центральної сітківки та фотопічної аферентної системи в цілому. У хворих на ДР відзначалося покращення функціонального стану фотопічної аферентної системи за даними світлової чутливості на 0-7 хвилинах адаптації – у хворих на НІДРП на 40-33,3% та у хворих на ППДРП – 33,3-27,2%.

Таким чином, Вазавітал®, який містить не тільки ЕГБ, а й комплекс вітамінів (тіамін, рибофлавін, піридоксин, аскорбінову кислоту, рутин, нікотинінову кислоту), пилок, має позитивний вплив на функціональний стан органу зору та показники кровообігу ока у пацієнтів із ДР, що є обґрунтуванням для його застосування як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими методами лікування при початкових функціональних змінах зорового аналізатора при ДР.

Література

1. Collaboration, N.C.D.R.F. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P.1513–1530
2. **Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B. et al.** IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2019. – Vol. 157. – 107843.
3. **Klein B.E.** Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy // *Ophthalmic Epidemiol.* – 2007. – Vol. 14(4). – P.179-83.
4. Слепота и нарушения зрения. ВОЗ от 26 февраля 2021 г. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
5. **Yau J.W., Rogers S.L., Kawasaki R., Lamoureux E.L. et al.** Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35(3). – P. 556-64.
6. **Li C., Miao X., Li F., Wang S., Liu Q. et al.** Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – 2017 : 9702820.
7. **Bucolo C., Marrazzo G., Platania C.B., Drago F. et al.** Fortified extract of red berry, Ginkgo biloba, and white willow bark in experimental early diabetic retinopathy // *J Diabetes Res.* – 2013. – 2013 : 432695.

8. **Bungau S., Abdel-Daim M.M., Tit D.M., Ghanem E. et al.** Health Benefits of Polyphenols and Carotenoids in Age-Related Eye Diseases // *Oxid Med Cell Longev.* –2019. – Vol. 12. – 2019:9783429.
9. **Srinivasan K.** Chapter 42 - polyphenols in vision and eye health. In: Preedy V. R., editor. – *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye.* San Diego, CA. – USA: Academic Press, 2014. – P. 413–421
10. **Bucolo C., Marrazzo G., Platania C.B., Drago F. et al.** Fortified extract of red berry, Ginkgo biloba, and white willow bark in experimental early diabetic retinopathy // *J Diabetes Res.* – 2013. – 2013 : 432695.
11. **Пономарчук В.С., Коновалова Н.В., Храменко Н.И.** Клинический опыт применения препарата «Вазавитал®» при возрастной дегенерации сетчатки (сухая форма) и ишемической нейропатии зрительного нерва // *Офтальмол. журн.* – 2021. – №1. – P. 38-45.
12. **Пасечникова Н.В., Науменко В.А., Зборовская А.В.** Клиническая классификация и тактика лазерного лечения больных с диабетическим макулярным отеком // *Одесский медицинский журнал.* – 2009. – Т.116 (6). – С. 77-79.
13. **Пономарчук В. С.** Фосфенэлектродиагностика в офтальмологии. – Одесса: Астропринт, 2018. – 104 с.
14. **Ritch R.** Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma // *Med Hypotheses.* – 2000. – Vol. 54(2). – P. 221-35.
15. **Labkovich M., Jacobs E.B., Bhargava S., Pasquale L.R., Ritch R.** Ginkgo Biloba Extract in Ophthalmic and Systemic Disease, With a Focus on Normal-Tension Glaucoma // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2020. – Vol. 9(3). – P.215-225.
16. **Koltermann A., Hartkorn A., Koch E., Fürst R. et al.** Ginkgo biloba extract EGb 761 increases endothelial nitric oxide production in vitro and in vivo // *Cell Mol Life Sci.* – 2007. – Vol. 64(13). – P. 1715-22.
17. **Wu Y.Z., Li S.Q., Zu X.G., Du J., Wang F.F.** Ginkgo biloba extract improves coronary artery circulation in patients with coronary artery disease: contribution of plasma nitric oxide and endothelin-1 // *Phytother Res.* – 2008. – Vol. 22(6). – P.734-9.
18. **Huang S. Y., Jeng C., Kao S.C., Yu J.J., Liu D.Z.** Improved haemorheological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy // *Clin Nutr.* – 2004. – Vol. 23(4). – P. 615-21.
19. **Zhang Y., Liu J., Yang B., Zheng Y., Yao M., Sun M. et al.** Ginkgo biloba Extract Inhibits Astrocytic Lipocalin-2 Expression and Alleviates Neuroinflammatory Injury via the JAK2/STAT3 Pathway After Ischemic Brain Stroke // *Front Pharmacol.* – 2018. – Vol. 16(9). – P. 518.
20. **Илева И., Ohgami K., Shiratori K., Koyama Y. et al.** The effects of Ginkgo biloba extract on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo // *Exp Eye Res.* –2004. – Vol. 79(2). – P.181-7.
21. **Mahadevan S., Park Y.** Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses // *J Food Sci.* – 2008. – Vol. 73 (1). – R14-9.
22. **Song L., Zhang J., Lai R., Li Q.** Chinese Herbal Medicines and Active Metabolites: Potential Antioxidant Treatments for Atherosclerosis // *Front Pharmacol.* – 2021. –Vol. 13(12). – 675999.
23. **Wu C., Zhao X., Zhang X., Liu S., Zhao H., Chen Y.** Effect of Ginkgo biloba extract on apoptosis of brain tissues in rats with acute cerebral infarction and related gene expression // *Genet Mol Res.* – 2015. Vol. 14(2). – P. 6387-94.
24. **Zhao M., Wang X.X., Wan W.H.** Effects of the ginkgo biloba extract on the superoxide dismutase activity and apoptosis of endothelial progenitor cells from diabetic peripheral blood // *Genet Mol Res.* – 2014. – Vol. 14; 13(1). – P.220-7.
25. **Watanabe CM, Wolfram S, Ader P, Rimbach G, Packer L, Maguire JJ, et al.** The in vivo neuromodulatory effects of the herbal medicine ginkgo biloba // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2001. – Vol. 5; 98(12). – P.6577-80.
26. **Nakayama M., Aihara M., Chen Y.N., Araie M., Tomita-Yokotani K., Iwashina T.** Neuroprotective effects of flavonoids on hypoxia-, glutamate-, and oxidative stress-induced retinal ganglion cell death // *Mol Vis.* – 2011. – Vol. 17. – P.1784-93.
27. **Apaydin C., Oğuz Y., Ağar A., Yargıçoğlu P., Demir N., Aksu G.** Visual evoked potentials and optic nerve histopathology in normal and diabetic rats and effect of ginkgo biloba extract // *Acta Ophthalmol (Copenh).* – 1993. – Vol. 71(5). – P. 623-8.
28. **Doly M., Droy-Lefaix M.T., Bonhomme B., Braquet P.** Effet de l'extrait de Ginkgo biloba sur l'électrophysiologie de la rétine isolée de rat diabétique [Effect of Ginkgo biloba extract on the electrophysiology of the isolated retina from a diabetic rat] // *Presse Med.* – 1986. – Vol. 25; 15(31). – P.1480-3.
29. **Tian J., Liu Y., Chen K.** Ginkgo biloba Extract in Vascular Protection: Molecular Mechanisms and Clinical Applications // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2017. – Vol. 15(6). – P.532-548.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Храменко Наталія Іванівна
khramenkona@gmail.com

Відмова від відповідальності: висловлені у поданій статті думки всіх авторів є їх власними

Джерело підтримки: препарат Вазавітал® надає Українська Фармацевтична Компанія.

Декларація про конфлікт інтересів: усі автори не мають конфлікту інтересів

Надійшла 09.02.2022

Применение препарата Вазавитал® у пациентов с диабетической ретинопатией

Храменко Н. И., Уманец Н. Н., Медведовская Н. В., Левицкая Г. В., Розанова З. А.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Национальная академия медицинских наук Украины; Киев (Украина)

Актуальность. Диабетическая ретинопатия (ДР) – одна из основных причин тяжелого нарушения зрения среди взрослых трудоспособного возраста. В течение многих лет во всем мире идет поиск новых эффективных фармакологических методов лечения на доклинической и ранней стадии ДР.

Цель: исследование влияния курсового применения (1 месяц) препарата Вазавитал® на функциональное состояние зрительного анализатора (ЗА) и гемодинамику глаза (методом реоофтальмографии) у пациентов с неproлиферативной (НПДРП) и пролиферативной (ППДРП) диабетической ретинопатии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 47 больных с ДР, которые были разделены на 2 группы: 1 группа (больные с НПДРП) – 15 человек (30 глаз); 2 группа (больные с ППДРП) – 17 человек (34 глаза). У всех пациентов был сахарный диабет 2 типа (СД2) в состоянии субкомпенсации. Контрольную группу составили волонтеры (15 человек, 30 глаз) аналогичного возраста без офтальмологической и соматической патологии. Все пациенты амбулаторно получили курс монотерапии препаратом Вазавитал® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца.

Методы исследования включали визометрию, тонометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию, пери-

метрию, реоофтальмографию, определение электрофизиологических показателей – порога электрической чувствительности зрительного анализатора (ПЭЧФ) и критической частоты исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ), фотопической световой чувствительности.

Результаты. По оценке пациентов препарат Вазавитал® переносился хорошо, без побочных эффектов. Отмечалось улучшение фотопической световой чувствительности на 0-7 минутах адаптации – у больных НПДРП на 40% и 33,3%, у больных ППДРП – на 33,3% и 27,2%. Также отмечено улучшение показателей ПЭЧФ на 18% и 7,7%, и КЧИМФ на 28,2%, и 24,7% у больных НПДРП и ППДРП соответственно. Объемное пульсовое кровенаполнение увеличилось в группе НПДРП на 27,7%, а в группе ППДРП – на 17,3%, также отмечалось уменьшение тонических свойств крупных сосудов на 8%.

Вывод. Вазавитал® оказал положительное влияние на функциональное состояние органа зрения и показатели кровообращения глаза у пациентов с ДР, что является обоснованием для применения его как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими методами лечения при начальных функциональных изменениях зрительного анализатора при ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, Вазавитал, функциональное состояние зрительного анализатора, реоофтальмография