

А.В. Тельцова, И.Г. Заборовский, М.В. Войтеховская,
В.А. Витт, С.В. Кукина

Сравнительная оценка эффективности использования «Черники с лютеином» в комплексной терапии препролиферативной диабетической ретинопатии и макулодистрофии

10-я городская клиническая больница, Минск

Для современной офтальмологии актуальна разработка новых лекарственных средств, которые позволят осуществлять полноценную профилактику, лечение и реабилитацию при заболеваниях и травмах глаз. Различные общие заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, миопия, наследственные и возрастные дегенеративные изменения и т.д.) могут приводить к патологическим изменениям в сетчатке, в результате чего снижаются зрительные функции. Для поддержания антиоксидантного состояния тканей глаза важны природные антиоксиданты – каротиноиды, оксикаротиноиды, витамины. Кроме того, для нормального функционирования многих ферментных систем, в том числе обеспечивающих антиоксидантную защиту, необходим достаточный уровень ряда микроэлементов [1].

Первые упоминания о применении черники в качестве лекарственного растения встречаются в лечебниках XVI века, где говорится о ее эффективности при лечении цинги, кашля, воспалительных процессов слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта, использовании в качестве сахаропонижающего средства [2].

Возрастная макулярная дегенерация является основной причиной развития слепоты в развитых странах (Klaver et al., 1998). Окислительный стресс, который заключается в повреждении тканей реакционноспособными кислородсодержащими промежуточными соединениями, и повреждение сетчатки коротковолновым световым излучением (синим) считаются составными частями этиопатогенеза сенильной макулодистрофии.

В макуле накапливается пигмент, состоящий из трех каротиноидов: лютеина, зеаксантина и мезо-зеаксантина. Исследования показали, что механизм защитных реакций лютеина и зеаксантина основан на *антиок-*

сидантной, поглощающей и экранирующей функциях. Лютеин и зеаксантин препятствуют скоплению друз и развитию дистрофических изменений в макуле. Сохранность и плотность пигментного эпителия лежит в основе профилактики и лечения *возрастной макулярной дегенерации*. Чем плотнее макулярный пигмент, тем активнее выводятся продукты метаболизма сетчатки и тем меньше задерживается друз в макулярном пигментном эпителии [5]. У человека лютеин и зеаксантин не могут синтезироваться заново. Единственный доступный путь их восполнения в организме – поступление с пищей (Malinow et al., 1980). Мезо-зеаксантин образуется в основном из ретинального лютеина (Neuringer et al., 2004). Считается, что благодаря своей способности поглощать свет короткой длины волны (40–60% его интенсивности) [4] и антиоксидантным свойствам макулярные пигменты могут защищать от развития возрастной макулодистрофии.

Изучаются механизмы воздействия экстракта черники на зрительный анализатор. В их основе лежит так называемый окислительно-антиоксидантный баланс, регулирующий содержание свободных радикалов и антиоксидантов в организме. Под воздействием различных неблагоприятных факторов происходит нарушение окислительного равновесия и избыточное накопление свободных радикалов в тканях, что может приводить к серьезным негативным последствиям для всего организма. Орган зрения наиболее чувствительно реагирует на деструктивное воздействие свободных радикалов. В 1980-х годах установлено, что основными действующими веществами черники являются антоцианозиды, относящиеся к биофлавоноидам. Биофлавоноиды – сильнейшие растительные полифенольные антиоксиданты, которые эффективно нейтрализуют свободные радикалы, прерывая негативные патогенетические связи в развитии около 100 заболеваний, в том числе и процессы свободно-радикального окисления тканей сетчатки глаза и хрусталика [3]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают способность антоцианозидов, содержащихся *в листьях и плодах черники*, ускорять регенерацию светочувствительного пигмента – родопсина, улучшать трофику сетчатки глаза, стимулировать ее микроциркуляцию и восстанавливать тканевые механизмы защиты сетчатки, что позволяет использовать эти препараты при различных заболеваниях сетчатки.

«Черника с лютеином» – комбинированное лекарственное средство (производитель УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь), содержащее

черники экстракта сухого стандартизованного (25% антоцианидинов) в пересчете на антоцианидины – 44,25 мг, лютеина – 6 мг, зеаксантина – 1,2 мг. «Черника с лютеином» обладает антиоксидантным, репаративным, вазоактивным действием, оказывает заметное благоприятное воздействие на состояние сетчатки, зрительного нерва и всего зрительного анализатора в целом. Благодаря своим составляющим (лютеин, зеаксантин, антоцианидины) защищает глаз от чрезмерного проникновения света в синей и УФ частях спектра, нейтрализует синглетный кислород свободных радикалов.

Материалы и методы исследования

На базе 10-й городской клинической больницы г. Минска было выполнено исследование на 50 добровольцах (98 глаз) старше 21 года обоего пола – по протоколу двойного слепого рандомизированного исследования в параллельных группах пациентов с плацебо-контролем. Перед включением в испытание ни один из участников не принимал лютеин, зеаксантин или соантиоксиданты. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования согласован местным комитетом по этике. Перед началом участия в исследовании каждый пациент подписывал информированное согласие.

Группы формировали методом рандомизации. Распределение больных по нозологическим группам было проведено в равнопропорциональном соотношении:

- диабетическая ретинопатия – 25 человек (48 глаз – 48,98%);
- возрастная макулодистрофия – 25 человек (50 глаз – 51,02%).

Испытуемые были поделены на 2 группы согласно рандомизационному коду:

1-я: пациенты, принимавшие препарат с маркировкой «А» – «Черника с лютеином» – 25 человек (49 глаз), 50% от всех пациентов.

2-я: пациенты, принимавшие препарат с маркировкой «В» – капсулы плацебо – 25 человек (49 глаз), 50% от всех пациентов.

Средний возраст пациентов с диабетической ретинопатией в основной группе «А» составил 46,08 года, в контрольной группе «В» – 59,76 года. Средний возраст пациентов с макулодистрофией в основной группе «А» составил 49,61 года, в контрольной группе «В» – 60,5 года. Таким образом, в контрольных группах пациенты были в среднем на 12,28 года старше, чем в основных. Но при выяснении анамнеза сопутствующих заболеваний установлено, что сопутствующая патология была тяжелее в группе «А» при диагнозе препролифе-

ративная диабетическая ангиоретинопатия, чем в контрольной группе «В». Это в некоторой степени нивелирует более молодой состав группы наличием серьезных осложнений для глаз, так как при диабетической ретинопатии тяжесть заболевания прямо пропорциональна наличию сопутствующей сосудистой и обменной патологии, ухудшающей течение основного заболевания и прогноз. При диагнозе *макулодистрофия, неэкссудативная форма*, наоборот, у пациентов в группе «В» сопутствующие заболевания глаз и организма встречались чаще, чем в группе «А», но для данной нозологии этот факт не является определяющим для степени тяжести заболевания. Таким образом, все пациенты соответствуют критериям включения в клинические испытания.

Отбор испытуемых проводился поэтапно на основании общемедицинских и лабораторных исследований с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 21 года.
2. Клинически верифицированный диагноз диабетической ретинопатии препролиферативной формы или возрастной макулодистрофии неэкссудативной формы.
3. Точечные и пятнистые кровоизлияния во всех 4 квадрантах при офтальмоскопии.
4. Извитость венозных и артериальных сосудов не менее чем в 2 квадрантах при офтальмоскопии.
5. Отчетливые интравитреальные микрососудистые аномалии не менее чем в одном квадранте при офтальмоскопии.
6. Ретинальные друзы, дефекты пигментного эпителия и перераспределение пигмента при офтальмоскопии.
7. Информированное согласие.

Проводилось клиническое обследование по программе испытаний и наблюдение, а также лечение основного и сопутствующих заболеваний по общепринятой методике. На больных, включенных в клинические испытания, заводились формы информированного согласия пациента, индивидуальные карты наблюдения, отражающие особенности заболевания и динамику ряда субъективных и объективных параметров. Эти пациенты принимали соответственно рандомизационному коду препараты с маркировкой «А» или «В» по схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению.

До начала исследования, в процессе динамического наблюдения и по завершении испытаний проводилось клиническое обследование, включающее анализ общего состояния больного, определение антропометрических данных, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, регистрацию артериального давления; офтальмологическое обследование: визометрия по таблицам Головина – Сивцевой по общепринятой методике, биомикроскопия на щелевой лампе, статическая компьютерная периметрия на 30 градусов на анализаторе поля зрения «Humphrey» фирмы Zeiss, осмотр глазного дна; лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови.

Результаты лечения оценивались методом клинического наблюдения и динамического протоколирования.

Эффективность применения испытуемых препаратов изучалась с использованием критериев, представленных в индивидуальной регистрационной карте (ИРК), позволяющих анализировать влияние препарата на течение заболевания и общее состояние больного.

Основные критерии эффективности – улучшение функционального состояния органа зрения, повышение остроты зрения, положительная динамика изменений состояния глазного дна, а также уменьшение количества и интенсивности субъективных проявлений заболевания.

Отмечалось наличие или отсутствие достижения следующих критериев эффективности препарата:

- уменьшение количества и интенсивности субъективных проявлений заболевания (от – 3 до 3 баллов);
- изменение остроты зрения;
- изменение полей зрения;
- изменение офтальмоскопической картины глазного дна по квадрантам в баллах.

Регистрировалось наличие или отсутствие снижения остроты зрения, ощущения метаморфозов, иных изменений функции органа зрения, аллергических реакций, жалоб на другие органы и системы организма.

Учитывалось число пациентов с побочными эффектами на препарат в опытной и контрольной группах.

Математическая обработка полученных результатов терапии лекарственным средством «Черника с лютеином» в сравнении с приемом капсул плацебо проведена методами параметрической и непараметрической

ской статистики с применением пакета прикладных программ «Microsoft Excel».

Результаты и обсуждение

Во всех исследуемых группах пациентов наблюдалось небольшое улучшение остроты зрения, определяемое по общепринятой методике по таблицам Головина – Сивцевой, рассчитываемое как среднеарифметическое значение для каждой группы пациентов. Улучшение остроты зрения при макулодистрофии в основной группе существенно превышает улучшение в контрольной группе (в 7,36 раз выше, на 0,0795 единицы), положительная динамика в основной группе «А» появлялась и после одного месяца приема, но существенно выше острота зрения становилась после трех месяцев приема препарата – на 0,023 ед. (25% от общего повышения остроты зрения) за первый месяц и на 0,069 ед. (75% от общего повышения остроты зрения) – за два последующих месяца приема соответственно. Отрицательных эффектов, сопровождающихся снижением остроты зрения, в основной группе не было. В контрольной группе динамики изменения остроты зрения не наблюдалось.

В основной группе больных с препролиферативной диабетической ангиоретинопатией острота зрения стабильно повышалась. Максимальный положительный эффект наступал уже после первого месяца приема «Черники с лютеином» – 0,058 ед. (77,78% от общего повышения остроты зрения) в сравнении с 0,017 ед. (22,22% от общего повышения остроты зрения) в течение последующих двух месяцев приема препарата. Отрицательных эффектов, сопровождающихся снижением остроты зрения, в основной группе не было. В контрольной группе прослеживались и положительные эффекты. Разница между средними величинами опытной и контрольной групп оказалась достоверной при уровне $P < 0,05$.

Полученные данные отражены в сводной таблице.

По данным офтальмоскопии с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана и фундус-линз Майнстера изменения на глазном дне оценивались в баллах согласно локализации изменений калибра и хода сосудов, наличия твердых, «ватных» экссудатов, геморрагий по квадрантам (рис. 1, 2).

В основной группе больных с диагнозом *макулодистрофия, неэкссудативная форма*, наблюдалось уменьшение количества влажных друз, уменьшение диспигментации в макуле с выравниванием оптической плотности пигментного эпителия, оцениваемых в баллах визуально врачом-исследо-

Динамика остроты зрения пациентов различных групп, оцениваемая в средних арифметических единицах относительно первичного осмотра

Группа больных				
Осмотр	Диагноз препролиферативная диабетическая ангиоретинопатия		Диагноз макулодистрофия, неэкссудативная форма	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Повторный	+0,058	+0,08	+0,023	+0,0125
Заключительный	+0,075	+0,095	+0,092	+0,0125

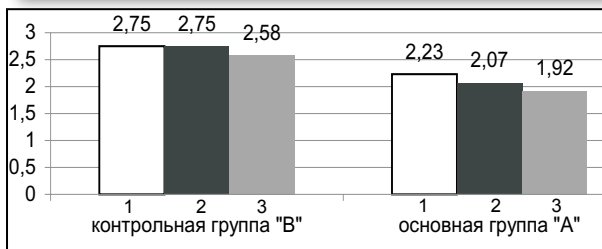


Рис. 1. Динамика балльной оценки состояния глазного дна у пациентов основной «А» и контрольной «В» групп с диагнозом макулодистрофия, неэкссудативная форма: 1 – первично, 2 – через месяц, 3 – через 3 месяца

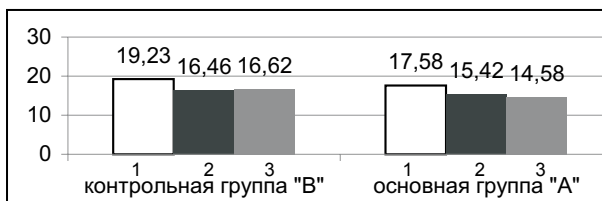


Рис. 2. Динамика балльной оценки состояния глазного дна у пациентов основной «А» и контрольной «В» групп с диагнозом препролиферативная диабетическая ангиоретинопатия: 1 – первично, 2 – через месяц, 3 – через 3 месяца

Все это происходило на фоне снижения гликемии на 2,75% (с 10,92 до 10,62 ммоль/л) за первый месяц исследования и на 17,88% (с 10,62 до 8,67 ммоль/л) за последующие два месяца.

В группе контроля отмечалась иная динамика: за первый месяц участия в клинических испытаниях оценка в баллах состояния глазного дна пациентов улучшилась на 14,4%. Однако после трех месяцев наступило некоторое ухуд-

вателем: за первый месяц – на 7,2%, к концу исследования – на 14%. В контрольной группе больных с этим же диагнозом за первый месяц состояние глазного дна при осмотре не изменилось, после 3 месяцев клинических испытаний оценки стали лучше на 6,2%.

В основной группе пациентов с диагнозом препролиферативная диабетическая ангиоретинопатия выявлено существенное и постоянно нарастающее уменьшение количества интравитреальных геморрагий, «ватных» экссудатов, микроаневризм по квадрантам на глазном дне – соответственно в балльной оценке на 12,29% за первый месяц приема препарата и на 4,78% за последующие два месяца приема препарата.

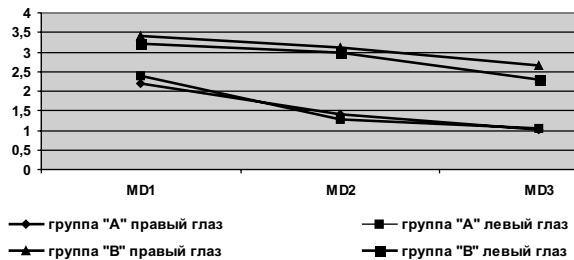


Рис. 3. Динамика изменений коэффициента MD при статической периметрии у пациентов основной и контрольной групп с диагнозом макулодистрофия, сухая форма (условные обозначения общие для рис. 3–6)

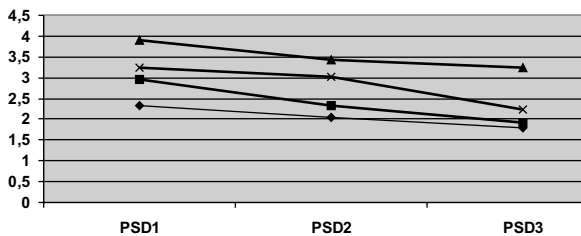


Рис. 4. Динамика изменений коэффициента PSD при статической периметрии у пациентов основной и контрольной групп с диагнозом макулодистрофия, сухая форма

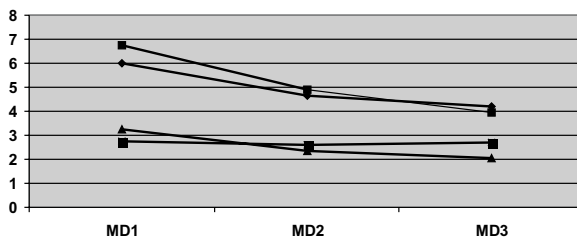


Рис. 5. Динамика изменений коэффициента MD при статической периметрии у пациентов основной и контрольной групп с диагнозом препролиферативная диабетическая ангиоретинопатия

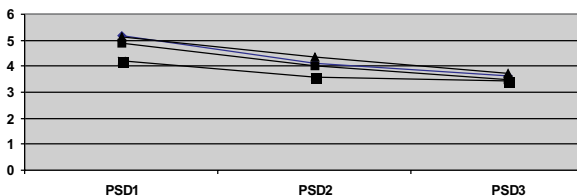


Рис. 6. Динамика изменений коэффициента PSD при статической периметрии у пациентов основной и контрольной групп с диагнозом препролиферативная диабетическая ангиоретинопатия

шение в состоянии глазного дна – оценки поднялись на 0,83%. Вероятно, в начале испытания пациенты контрольной группы, находясь под более частым врачебным наблюдением, больше внимания уделяли лечению основного заболевания и добивались снижения и стабилизации уровня гликемии – на 11,63% за первый месяц исследования (с 11,52 до 10,18 ммоль/л). В последующие два месяца без частых контрольных осмотров уменьшение гликемии было незначительным – на 2,68% (с 10,18 до 9,88 ммоль/л), но наблюдалось ухудшение картины глазного дна при оценке в баллах.

При анализе результатов статической компьютерной периметрии в подгруппе «А», принимавшей препарат «Черника с лютеином», и в подгруппе «В», принимавшей препарат плацебо-контроля, произошло заметное улучшение, что выразилось в уменьшении числового выражения коэффициентов

MD и PSD и наглядном изменении распечатанных полей зрения (уменьшение количества и степени затемненности рисунка).

У больных с диагнозом *макулодистрофия* при проведении статической компьютерной периметрии наблюдалось статистически достоверно значимое улучшение состояния полей зрения: в 2,0–2,5 раза ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ – правый глаз, $P < 0,05$ и $P < 0,001$ – левый глаз, согласно оценке по коэффициентам MD, PSD) (рис. 3, 4). У больных с диагнозом *диабетическая ангиоретинопатия* при проведении статической компьютерной периметрии наблюдалось улучшение состояния полей зрения по сравнению с группой плацебо-контроля в 1,2 раза (для правого глаза $P < 0,05$, для левого глаза $P \geq 0,05$) (рис. 5, 6).

При опросе пациентов были отмечены: а) улучшение сумеречного зрения – у 25% больных с диабетическим поражением глаз и у 30,77% пациентов с возрастной дегенерацией макулы (в контрольной группе 0% и 0%); б) улучшение цветовосприятия и различения оттенков цвета – у 8,3% и 38,46% пациентов соответственно (в контрольной группе 0% и 0%); в) уменьшение пресбиопических жалоб – у 16,67% больных с диабетическим поражением глаз и 7,69% пациентов с возрастной дегенерацией макулы (в контрольной группе 0% и 0%).

На основании проведенных клинических испытаний (IV фаза) лекарственного средства «Черника с лютеином» у больных с диабетической ретинопатией и макулодистрофией сетчатки **сделаны следующие выводы:**

1. Клинические результаты лечения основной группы больных (25 человек) показали улучшение состояния глазного дна и зрительных функций более выраженное, чем в группе приема плацебо (25 человек). В основной группе не зарегистрировано ни одного случая ухудшения. В группе приема плацебо наблюдались случаи отрицательной динамики в состоянии глазного дна и остроты зрения: зафиксированы случаи ухудшения остроты зрения у 1 пациента после 1 месяца участия в испытаниях на 0,1 ед. и после 3 месяцев участия в испытаниях у другого пациента тоже на 0,1 ед., при офтальмоскопии средние балльные оценки состояния глазного дна за два последних месяца испытаний поднялись на 0,83%.

Это отразилось в следующих изменениях в основных группах:

- у 25% пациентов с диабетическим поражением глаз и 30,77% с возрастной дегенерацией макулы наблюдается улучшение сумеречного зрения (в сравнении с контрольной группой 0% и 0%);
- у 8,3% пациентов с диабетическим поражением глаз и 38,46% с воз-

растной дегенерацией макулы наблюдается улучшение цветовосприятия и различения оттенков (в сравнении с контрольной группой 0% и 0%);

- у 16,67% пациентов с диабетическим поражением глаз и 7,69% с возрастной дегенерацией макулы наблюдается уменьшение пресбиопических жалоб (в сравнении с контрольной группой 0% и 0%);

- у пациентов с обоими диагнозами наблюдалось уменьшение патологических проявлений на глазном дне, оцениваемых в баллах: при макулодистрофии – на 14%, при диабетической препролиферативной ангиоретинопатии – на 17,7%, однако эти положительные изменения не достигли статистического достоверного порога вероятности ($P \geq 0,05$);

- у пациентов с обоими диагнозами наблюдалось статистически достоверно значимое улучшение остроты зрения, оцениваемое в единицах: при макулодистрофии – на 0,075 ед. ($P < 0,05$), при диабетической препролиферативной ангиоретинопатии – на 0,092 ед. ($P < 0,05$);

- в группе больных с макулодистрофией наблюдалось статистически достоверно значимое улучшение состояния полей зрения при проведении статической компьютерной периметрии в 2,0–2,5 раза ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ по правому глазу, $P < 0,05$ и $P < 0,001$ по левому глазу, согласно оценке по коэффициентам MD, PSD);

- в группе больных с диабетической ангиоретинопатией наблюдалось улучшение состояния полей зрения при проведении статической компьютерной периметрии по сравнению с группой плацебо-контроля в 1,2 раза (для правого глаза $P < 0,05$, для левого – $P \geq 0,05$);

- в группе больных сахарным диабетом зарегистрировано снижение уровня глюкозы в крови на 20,63% за 3 месяца приема «Черники с лютеином» ($P \geq 0,05$).

2. Лекарственное средство «Черника с лютеином» безопасно, хорошо переносится большинством пациентов, не оказывает аллергизирующего действия в течение всего периода применения. «Черника с лютеином» при пероральном приеме согласно инструкции по медицинскому применению не оказывает отрицательного влияния на показатели, отражающие функциональное состояние органов кровообращения, гепатобилиарной и других систем организма.

Насыщение сетчатки глаза каротиноидами (лютеином, зеаксантином), по-видимому, способствует улучшению функциональной активности клеток сетчатки, что приводит к повышению четкости ретинального изображения. Антиоксидантная активность препарата может препятствовать чрезмерному проявлению фототоксического эффекта в условиях повышенной световой нагрузки. Взаимодействующий комплекс антоцианидинов черники, лютеина и зеаксантина повышает

работоспособность аккомодационной мышцы, снижает ее тонус. Накопление в ткани сетчатки глаза лютеина и зеаксантина во время приема препарата, вероятно, ведет к усилению светофильтрующей функции, защите структур сетчатки от повреждающего спектрального диапазона света и фототоксических соединений липофусцина, что приводит к повышению качества зрения. Кроме того, факторы антиоксидантной защиты способствуют повышению функциональной активности клеток сетчатки, тормозит прогрессирование возрастной макулярной дегенерации сетчатки.

«Черника с лютеином» показана для профилактики и комплексного лечения возрастной дегенерации макулы сетчатки, препролиферативной диабетической ретинопатии, миопии, при высоких зрительных нагрузках для устранения признаков зрительного утомления, при нарушениях адаптации глаза к темноте и гемералопии (нарушение ночного и сумеречного зрения), для профилактики возрастных изменений зрения лицам старше 50 лет, а также в комплексной восстановительной терапии при состояниях после оперативного вмешательства (фоторефрактивной кератэктомии, при отслоении сетчатки и др.). Противопоказанием для назначения препарата является повышенная чувствительность к его компонентам.

Прием лекарственного средства «Черника с лютеином» патогенетически оправдан при лечении больных с патологией сетчатки различного генеза. Схема применения по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение первого месяца и по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение двух последующих месяцев может быть использована для профилактики и лечения больных с дегенеративно-дистрофическими, сосудистыми заболеваниями глаз, диабетической ангиоретинопатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов, В.И. Фармакотерапия глазных болезней: справочник / В.И. Морозов, А.А. Яковлев – М.: Медицина. – 2001. – С. 239–241.
2. Воронов, Г.Г. Лекарственные средства на основе черники в современной офтальмологии / Воронов Г.Г., Покачайло Л.И., Рождественский Д.А., Якимович И.Ф., Клыга Е.К. // Мед. новости. – 2007. – №4. – С.7–13.
3. Ставицкая Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии / Т.В. Ставицкая // Клиническая офтальмология. – 2002. – Т. 3. – № 2. – С.86–87.
4. Бездетко П.А. Как сохранить зрение / П.А. Бездетко, Э.Л. Смольская // Офтальмология. – 2007. – №13–14. – С. 64–65.
5. Марченко, Л. Н. Патогенез и лечение центральной инволюционной хориоретинальной дистрофии / Л.Н. Марченко // Мед. новости. – 2001. – № 5. – С. 3–11.
6. Трофимова, Н.Н. Функциональная роль каротиноидов желтого пятна сетчатки глаза / Н.Н. Трофимова, П.П. Зак, М.А. Островский // Сенсорные системы. – 2003. – Т.17. – № 3. – С. 198–208.