

М.В. РЯБИНА, Т.Д. ОХОЦИМСКАЯ

УДК 617.735-002-08:616.633.66

НИИ глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ, г. Москва

Ингибиторы АПФ в новом подходе к лечению диабетического макулярного отека (обоснование применения, пилотное исследование)

Рябина Марина Владимировна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологии сетчатки

105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел. 8-916-037-28-96, e-mail: mryabina@yandex.ru

В рамках пилотного исследования на 17 пациентах (26 глаз) с ДМО изучено влияние ингибитора АПФ периндоприла на толщину сетчатки, максимально скорректированную остроту зрения, биохимические показатели крови. Выявлено снижение толщины сетчатки в центральной зоне с $392,5 \pm 46,7$ мкм до $347,2 \pm 39,6$ мкм, сопровождающееся повышением МКОЗ с $0,37 \pm 0,05$ до $0,43 \pm 0,05$. На фоне лечения периндоприлом отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина (с 10,4 до 8,4%; $p < 0,05$), свидетельствующее о положительном влиянии препарата на углеводный обмен.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, диабетический макулярный отек.

M.V. RIABINA, T.D. OKHOTSIMSKAIA

Helmholtz's Research Institute of Eye Diseases MH of RF, Moscow

A new approach in the treatment of diabetic macular edema with ACE inhibitors (substantiation of application, pilot study)

In a pilot study in 17 patients (26 eyes) with diabetic macular edema the effect of the ACE inhibitor perindopril on best corrected visual acuity (BCVA), retinal thickness and biochemical parameters of blood were studied. A decrease of central retinal thickness from $392,5 \pm 46,7$ μm to $347,2 \pm 39,6$ μm , accompanied by an increase of BCVA from $0,37 \pm 0,05$ to $0,43 \pm 0,05$ were shown. The treatment with perindopril decreased the level of glycated hemoglobin (from 10.4% to 8.4%, $p < 0.05$), indicating the positive effect of the drug on glucose metabolism.

Keywords: angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, diabetic macular edema.

Широкая распространенность, высокая летальность и ранняя инвалидизация в связи с развитием сосудистых осложнений определяют большую медико-социальную значимость сахарного диабета (СД). Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из наиболее тяжелых осложнений СД, которое часто приводит к развитию слепоты и слабоумия, в том числе, у лиц молодого и трудоспособного возраста. Патогенез развития сосудистых осложнений СД сложен и многообразен, и, несмотря на интенсивные научные поиски в изучении патогенеза и новых методов лечения ДР, в этих вопросах еще остается много неясного [1-3].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) — одна из важнейших регуляторных систем организма, основное действие которой

заключается в поддержании артериального давления и водно-электролитного баланса. В 90-е гг. была высказана гипотеза о существовании тканевых (локальных) РАС, впоследствии нашедшая свое подтверждение [4-6]. Центральным звеном РАС является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который способствует образованию мощного вазоконстриктора ангиотензина-2 из его предшественника ангиотензиногена. Ангиотензин-2 является главным эффекторным пептидом РАС и связывается с двумя основными подтипами рецепторов: AT_1 и AT_2 .

AT_1 -рецепторы выступают медиаторами основных действий ангиотензина-2, таких как вазоконстрикция, выработка альдостерона, задержка натрия, развитие фиброза, гипертрофии



и воспалительных процессов. AT_2 -рецепторы являются антагонистами AT_1 -рецепторов, выступая в роли тканевых протекторов [1, 4, 6].

В ряде работ было показано, что органы-мишени, поражающиеся при СД (глаз, почка), а также большинство других органов (сердце, легкие, мозг, кишечник, репродуктивные органы) и тканей (жировая ткань, кожа) содержат локальные РАС, в которых ангиотензин-2 образуется независимо от циркулирующей крови [5-7]. В экспериментальных исследованиях на сетчатке и других тканях глаза были обнаружены все компоненты РАС: ангиотензиноген, проренин, ренин, АПФ, AT_1 и AT_2 -рецепторы [8-11].

Развитие СД сопровождается гиперактивацией локальной РАС, что приводит к повреждению сетчатки двумя путями: через прямое воздействие ангиотензина-2 на AT_1 -рецепторы, а также опосредованно через патобиохимические пути, индуцированные гипергликемией. Наибольшее значение из них имеют оксидативный стресс, активация протеинкиназы С и образование конечных продуктов гликирования [1, 12, 13].

Оксидативный стресс является первой реакцией клетки на гипергликемию и может инициировать разные биохимических пути, ведущие к нарушению клеточного гомеостаза при СД [14-16]. Активация протеинкиназы С вызывает эндотелиальную сосудистую дисфункцию за счет повышения синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и эндотелина-1. VEGF оказывает повреждающее действие на внутренний гемоторетинальный барьер, приводя к отеку, и участвует в процессах неоваскуляризации. Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором, что дополнительно ухудшает кровоток в сетчатке [17-20].

Конечные продукты гликирования (КПГ) возникают в результате неферментативного гликирования (реакция Майларда) в условиях гипергликемии. Формирование КПГ приводит к повреждению клеток посредством нарушения функционирования гликированных клеточных белков, повреждения экстрацеллюлярного матрикса и активации нуклеарного фактора каппа В, являющегося важным провоспалительным медиатором [1, 15].

Описанные выше обменные нарушения способствуют развитию васкулопатии и эндотелиальной дисфункции в макро- и микрососудах. В макрососудах это приводит к атеросклерозу, в микрососудистом русле — к потере перicyтoв, повышению проницаемости сосудистой стенки, избыточному образованию экстрацеллюлярного матрикса [12, 21, 22].

В настоящее время признано, что ингибиторы АПФ являются препаратами выбора в лечении повышенного артериального давления у больных СД, а также обладают специфическим нефропротективным действием, что позволяет применять их при диабетической нефропатии даже у больных с нормальным артериальным давлением [23]. Помимо гипотензивного действия они повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и улучшают функции эндотелия [1, 4, 12], что, возможно, способствует нормализации внутреннего гемоторетинального барьера, а, следовательно, может влиять на резорбцию макулярного отека.

Определение активности АПФ в крови и слезе у пациентов с ДР, проведенные В.В. Нероевым с соавт., выявили характерные изменения в системной и локальной РАС, свидетельствующие о целесообразности применения ингибиторов АПФ [24, 25]. Однако клинические данные об эффективности ингибиторов АПФ в лечении ДР неоднозначны [24-30], в лечении диабетического макулярного отека (ДМО) подобные исследования не проводились, что свидетельствует о необходимости целенаправленного изучения этого вопроса

Целью настоящей работы явилось изучение влияния ингибитора АПФ периндоприла на максимально скорректированную остроту зрения, толщину сетчатки и биохимические показатели крови у пациентов с ДМО.

Материал и методы

В пилотное исследование были включены 17 пациентов (26 глаз) с ДМО. Средний возраст обследованных в группе составил $54,3 \pm 4,0$ года. Сахарный диабет 1 типа отмечался у 17,6%, 2 типа — у 82,4% пациентов. Средняя длительность СД составляла $18,4 \pm 2,5$ года, на момент исследования инсулинотерапию получали 88,2% пациентов, в течение исследования инсулинотерапия не изменялась. Непролиферативная ДР была диагностирована у 5 пациентов (5 глаз), препролиферативная ДР — у 6 (8 глаз) и пролиферативная ДР — у 7 пациентов (13 глаз). В группу с пролиферативной ДР были включены только те пациенты, которым ранее (более чем за 6 месяцев до исследования) была проведена панретинальная лазерная коагуляция, что обеспечивало возможность оценки влияния препарата на ДР в условиях стабилизации пролиферативного процесса. Критерием отбора в группу являлась толщина сетчатки в центральной зоне более 250 мкм при отсутствии витреомакулярной тракции.

Все пациенты имели нормальный уровень артериального давления и до начала лечения ингибиторов АПФ не получали.

Комплексная клиничко-функциональная и лабораторная диагностика включала: стандартное офтальмологическое обследование с определением максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), оптическую когерентную томографию (Stratus OCT, Carl Zeiss, Германия), флюоресцентную ангиографию (ретиноангиограф HRA-2, Heidelberg, Австрия) и развернутое биохимическое исследование крови. В сыворотке крови определяли билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий белок, альбумин, общий холестерин, индекс атерогенности, мочевины, мочевую кислоту, креатинин, глюкозу, гликированный гемоглобин. Как известно, гликированный гемоглобин образуется в результате неферментативного гликирования гемоглобина в условиях гипергликемии и является важным маркером степени компенсации углеводного обмена. Уровень гликированного гемоглобина определяется степенью гликемии в течение последних 3 месяцев.

В качестве ингибитора АПФ применяли препарат периндоприл («Престариум А»®, Servier, Франция). Выбор препарата объяснялся его высокой тканевой аффинностью, мягким влиянием на АД и хорошей переносимостью. Периндоприл назначали в суточной дозе 5 мг. Препарат имеет пролонгированное действие, поэтому рекомендован его прием 1 раз в сутки, утром. Курс лечения составлял 2 месяца. Для оценки эффективности применения ингибиторов АПФ в лечении ДР комплексное обследование осуществлялось до и сразу после завершения лечения.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программ MS Excel и Statistica 6.0. Для определения достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение влияния ингибитора АПФ периндоприла выявило тенденцию к нормализации метаболических и морфофункциональных показателей у пациентов с ДМО.

Изменения на глазном дне соответствовали стадии ДР. Клиническая и ангиографическая картина до и после лечения периндоприлом оставалась стабильной. На фоне лечения от-

мечалось повышение МКОЗ с $0,37 \pm 0,05$ до $0,43 \pm 0,05$, что коррелировало с данными оптической когерентной томографии. На фоне лечения отмечалось снижение толщины сетчатки в центральной зоне с $392,5 \pm 46,7$ мкм до $347,2 \pm 39,6$ мкм, свидетельствующее о возможном снижении проницаемости сосудистой стенки ретинальных сосудов (нормализации гематоретинального барьера). Изменения МКОЗ и толщины сетчатки в центральной зоне были статистически не достоверны.

Результаты биохимического исследования показали, что печеночные пробы у всех пациентов до и после лечения оставались в пределах нормальных значений. В среднем по группе на фоне лечения отмечалось некоторое повышение уровня холестерина и снижение уровня креатинина (статистически незначимые). Индивидуальный анализ этих показателей выявил разнонаправленный характер изменений (т.е. у части больных они повышались, у части снижались).

Значимые положительные изменения в биохимическом анализе крови касались глюкозы и гликированного гемоглобина. В группе на фоне лечения периндоприлом отмечалось снижение уровня глюкозы в крови и достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина (с 10,4 до 8,4%; $p < 0,05$). Изменения этих показателей были выявлены у 100% больных.

Учитывая стабильное соматическое состояние пациентов и отсутствие изменений в инсулинотерапии за период наблюдения, можно предположить, что положительное влияние на толщину сетчатки и уровень гликированного гемоглобина было связано с действием ингибитора АПФ периндоприла. Полученные в работе результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о положительном влиянии ингибиторов АПФ на углеводный обмен и состояние внутреннего гематоретинального барьера [1, 4].

Одним из объяснений снижения уровня гликированного гемоглобина может служить недавно обнаруженное взаимодействие между ангиотензином-2 и инсулином. В работах Folli et al. было показано, что ангиотензин-2 блокирует сигнальный путь, через который реализуются основные метаболический (транспорт глюкозы в клетку) и сосудорасширяющий эффекты инсулина. Одновременно ангиотензин-2 стимулирует другую сигнальную систему инсулина, ведущую к активации митогенных и пролиферативных процессов, усилению пролиферативного и атерогенного действия инсулина [31]. Таким образом, уменьшение синтеза ангиотензина-2 приводит к снижению риска сосудистых осложнений и инсулинорезистентности, способствует улучшению углеводного обмена, помогая решать базовую задачу при ведении пациентов с ДР — компенсацию СД.

Заключение

В результате исследования было выявлено положительное влияние ингибитора АПФ периндоприла на резорбцию ДМО, сопровождающуюся повышением МКОЗ, а также снижение уровня гликированного гемоглобина. Результаты, полученные на небольшом клиническом материале, согласуются с данными литературы о положительном влиянии ингибитора АПФ периндоприла на углеводный обмен и состояние внутреннего гематоретинального барьера. Учитывая современное понимание влияния РАС на инсулинорезистентность и состояние эндотелия сосудов, целесообразно проведение рандомизированного контролируемого исследования для уточнения эффективности ингибиторов АПФ и определения их места в лечении ДР и ДМО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: МИА, 2006. — 345 с.

2. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy // *N Engl. J. Med.* — 2012. — 29. — Vol. 366, №13. — P. 1227-39.

3. Lang G.E. Diabetic retinopathy // *Development in ophthalmology.* Basel, Karger. — 2007. — Vol. 39.

4. Opie L.H. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: The Advance Continues. — New York, Author's Publishing House, 1999. — 315 p.

5. Dancer A.H. Local renin-angiotensin system: the unanswered questions // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* — 2003. — Vol. 35 — P. 759-768.

6. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol Rev.* — 2006. — Vol. 86. — P. 747-803.

7. Berka J.L., Stubbs A.J., Wang D.Z. Renin-containing Muller cells of the retina display endocrine features // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1995. — Vol. 36. — P. 1450-1458.

8. Павленко Т.А. Ангиотензинпревращающий фермент в тканевых структурах и жидких средах глаза в норме и патологии, пути регуляции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009.

9. Savaskan E., Löffler K.U., Meier F. et al. Immunohistochemical localization of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in human ocular tissues // *Ophthalmic Res.* — 2004. — Vol. 36. — P. 312-320.

10. Wagner J., Danser A.H., Derckx F.H. et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system // *Br. J. Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 80. — P. 159-163.

11. Fletcher E.L., Phipps J.A., Ward M.M. et al. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: Its influence on neurons, glia and the vasculature // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2010. — Vol. 29, №4. — P. 284-311.

12. Hammes H.P., Porta M. Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy // *Frontiers of Diabetes.* — Vol. 20. — Basel, Karger, 2010.

13. Wilkinson-Berka J.L. Angiotensin and diabetic retinopathy // *Int. J. Biochem Cell Biol.* — 2006. — Vol. 38, №5-6. — P. 752-65.

14. Brownlee M. Banting lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1615-1625.

15. Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 5. — P. 338-349.

16. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ. Res.* — 2010. — 29. — Vol. 107, №9. — P. 1058-70.

17. Ishii H., Jirousek M.R., Koya D. et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor // *Science.* — 1996. — Vol. 272. — P. 728-731.

18. Williams B., Gallacher B., Patel H. et al. Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46. — P. 1497-1503.

19. Xu X., Zhu Q., Xia X. et al. Blood-retinal barrier breakdown induced by activation of protein kinase C via vascular endothelial growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats // *Curr Eye Res.* — 2004. — Vol. 28. — P. 251-256.

20. Yokota T., Ma R.C., Park J.-Y. et al. Role of protein kinase C on the expression of platelet-derived growth factor and endothelin-1 in the retina of diabetic rats and cultured retinal capillary pericytes // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 838-845.

21. Hammes H.P., Feng Y., Pfister F. et al. Diabetic Retinopathy: Targeting Vasoregression // *Diabetes.* — 2011. — Vol. 60, №1. — P. 9-16.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru