



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17477 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/683
A61K 31/375
A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

1

(21) u200604656
(22) 26.04.2006
(24) 15.09.2006
(46) 15.09.2006, Бюл. №9, 2006р.
(72) Веселовська Наталія Миколаївна
(73) Веселовська Наталія Миколаївна
(57) Спосіб лікування неproліферативної діабетичної ретинопатії, що включає судино- та вітамінотерапію, який **відрізняється** тим, що додатково

2

призначають препарат з групи блокаторів кальцієвих каналів амлодипін у вигляді оральних таблеток по 5мг два рази на добу протягом 10 днів та по завершенні інфузійного курсу протягом 1 місяця призначають амлодипін по 5мг 2 рази на добу, мілдронат в таблетках (по 1табл. 3 рази на день), дуовіт (по 1табл. 3 рази на день), етамзилат в таблетках (по 1табл. 3 рази на день).

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до офтальмології і може бути використана для лікування неproліферативної діабетичної ретинопатії.

Діабетична ретинопатія є одним з основних ускладнень цукрового діабету та ведучою причиною сліпоти в світі. Основна проблема діабетичної ретинопатії полягає в швидкому неproгнозованому розвитку ускладнень, пов'язаних з генералізованим ураженням судин мікроциркуляторного русла. При цьому немає залежності між ступінню прояву змін на очному дні та рівнем компенсації цукрового діабету [4, 5, 7, 8].

Основна роль в розвитку діабетичної ретинопатії належить ішемії [11], яка з часом призводить до стійкої гіпоксії тканини сітківки. На цьому фоні відбуваються порушення в внутрішньоклітинному кальцієвому обміні, які призводять до перенавантаження кальцієм клітин, слідством чого є їх так звана «кальцієва» смерть.

З вище викладеного виходить, що патогенетично обґрунтоване медикаментозне лікування пацієнтів з діабетичною ретинопатією має бути направлене на усунення явищ ішемії та її наслідків.

Відомі способи лікування діабетичної ретинопатії полягають в використанні схеми лікування судинних препаратів, які мають виражений ангіопротективний ефект, антиоксидантів, вітамінів [1, 3, 6, 9].

При цьому результатом лікування є покращення зорових функцій пацієнта на нетривалий час [10]. Дані способи лікування спрямовані в основному на значне підвищення інтенсивності гемодинаміки, як в магістральних судинах ока, так і в гемомікроциркуляторному руслі. Проте недовготривалий ефект цього лікування свідчить про опосередковану дію препаратів. Це переважно пов'язано з тим, що наслідком лікування є лише усунення явищ ішемії, а не безпосередній захист самої ретиальної клітини від гіпоксичного пошкодження. Проявом цих особливостей лікувального ефекту є відсутність покращення зорових функцій на фоні підвищення рівня гемодинаміки ока у деяких пацієнтів з діабетичною ретинопатією. Тому можна сказати, що у значному відсотку випадків існуючи схеми лікування не забезпечують стабілізації діабетичної ретинопатії та не стримують патологічної втрати зорових функцій.

Найближчим аналогом корисної моделі, що заявляється, є спосіб лікування неproліферативної діабетичної ретинопатії [2], що базується на проведенні 10-ти денного курсу лікування, який передбачає внутрішньовенні інфузії розчину мілдронату по 5,0мл на 100,0мл 0,9% розчині NaCl, вітаміну B6 - 1,0мл, вітаміну B12 - 1,0мл, вітаміну C - 5,0мл, етамзилату 4,0мл (друга добова доза ввечері - внутрішньом'язово 4,0мл). По завершенні курсу інфузійного курсу лікування призначають мілдронат в таблетках (по 1табл. 3 рази на

(19) UA (11) 17477 (13) U

день), дуовіт (по 1табл. 3 рази на день), етамзилат в таблетках (по 1табл. 3 рази на день) протягом 1 місяця.

Викладена терапія не має впливу безпосередньо на клітини сітківки, хоча в результаті лікування спостерігається підвищення кровообігу в магістральних судинах і тому вплив на ретинальні клітини відбувається опосередковано.

Проте за умов гіпоксії в ретинальних клітинах відбувається надлишкова активація кальцієвих каналів мембран, тому клітини сітківки перебувають в стані нейротоксичного ефекту. В зв'язку з цим нові способи лікування мають давати можливість безпосередньо впливати на мембрани клітин сітківки, стабілізуючи їх функціональний стан шляхом припинення надмірного надходження іонів кальцію усередину клітини.

В цьому напрямку дуже перспективним є використання препаратів з групи блокаторів кальцієвих каналів для лікування діабетичної ретинопатії.

Препарати цієї групи широко застосовуються в кардіологічній практиці для лікування хворих на артеріальну гіпертензію. Механізм дії всіх блокаторів кальцієвих каналів пов'язаний з блокуванням входу в клітину іонів кальцію. Із сучасних блокаторів кальцієвих каналів окреме місце посідає амлодипін. Цей препарат характеризує висока біодоступність, незначні коливання в плазмі крові протягом доби, найдовший з усіх препаратів цієї групи період напіввиведення і особливий спосіб зв'язування з рецепторами, що забезпечує поступовий початок і припинення дії.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає в підвищенні ефективності лікування з врахуванням функціонального стану клітин сітківки.

Технічний результат від впровадження корисної моделі буде полягати в більш ефективному лікуванні хворих з очними ускладненнями цукрового діабету, зокрема в покращенні та стабілізації зорових функцій у більшого відсотку пацієнтів на непроліферативну діабетичну ретинопатію.

Поставлена задача вирішується тим, що в відомому способі лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії, що включає судинну та вітамінотерапію, згідно корисної моделі, додатково призначають препарат з групи блокаторів кальцієвих каналів амлодипін у вигляді оральних таблеток по 5мг 2 рази на добу протягом 10 днів та по завершенні інфузійного курсу протягом 1 місяця призначають амлодипін по 5мг 2 рази на добу, мілдронат в таблетках (по 1табл. 3 рази на день), дуовіт (по 1табл. 3 рази на день), етамзилат в таблетках (по 1табл. 3 рази на день).

Відмінною особливістю запропонованого способу лікування, що заявляється, є впровадження принципу нейропротекції в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії. Оскільки довготривала ішемія, результатом якої є гіпоксія сітківки, є причиною порушення кальцієвого обміну, то патогенетично обґрунтованим є використання препарату, який припинить надлишковий ток іонів кальцію в ретинальні клітини з одного боку та підвищить рівень мікрогемоциркуляції в сітківці. Результатом дії на сітківку цієї подвійної властивості амлодипіну є покращення її функціонального стану, що має проявом підвищення та стабілізацію зорових функцій. А відомими літературними даними такий спосіб лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії не відомий.

Запропонований спосіб здійснюється таким чином. Перед початком лікування всім пацієнтам було проведене офтальмологічне та загальне обстеження. Офтальмологічне обстеження: визометрія, периметрія, контактна тонометрія, передня та задня біомікроскопія, КЧСМ, кольорове доплерографічне сканування судин ока, та загальне обстеження (в умовах ендокринологічного стаціонару) для визначення ступеню компенсації цукрового діабету. Перед призначенням норваску всім пацієнтам було призначено консультацію ендокринолога та кардіолога.

Спосіб лікування полягає в проведенні 10-ти денного курсу лікування, який передбачає внутрішньовенні інфузії розчину мілдронату по 5,0мл на 100,0мл 0,9% розчині NaCl, вітамін B6 - 1,0мл, вітамін B12 - 1,0мл, вітамін C - 5,0мл, етамзилат 4,0мл (друга добова доза ввечері - внутрішньом'язово 4,0мл). При цьому в схему лікування додають per os 5мг амлодипіну 2 рази на добу. По завершенні інфузійного курсу лікування - амлодипін по 5мг 2 рази на добу, мілдронат в таблетках (по 1табл. 3 рази на день), дуовіт (по 1табл. 3 рази на день), етамзилат в таблетках (по 1табл. 3 рази на день) протягом 1 місяця. Контрольні обстеження проводять через 1 місяця після лікування.

Аналіз клінічних даних. Нами проліковано 20 хворих (40 очей) на непроліферативну діабетичну ретинопатію на фоні інсулінзалежного цукрового діабету в стадії компенсації. Всі хворі були обстежені за схемою.

При передній біомікроскопії були відмічені незначні вікові зміни переднього відрізка ока. Проведення задньої біомікроскопії виявили наявність змін очного дна, характерні для непроліферативної діабетичної ретинопатії при відсутності змін в макулярній області.

Дані обстеження до і після лікування наведені в Таблиці.

Таблиця

Середній показник	До лікування	Після лікування
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	135/78-145/80	125/75-130/75
Гострота зору	0,8-1,0	0,9-1,0
Комп'ютерна кампіметрія	1491,8-1539,9	2069,0-2082,6
Оптико-когерентна томографія (товщина шару нервового волокна), мк	72-130	98-120
Оптико-когерентна томографія (товщина сітківки в макулі), мк	162-288	156-264

Продовження таблиці

Флюоресцентна ангіографія	Ознак патологічної перфузії немає	Ознак патологічної перфузії немає
Рівень глюкози крові, ммоль/л	5,68-6,20	5,60-6,10
Доплерографічне сканування судин ока (IP ЦАС)	0,70-0,71	0,66-0,67
Доплерографічне сканування судин ока (IP ОА)	0,70-0,71	0,65-0,66
КЧЗМ, Гц	32,4-33,5	42,1-42,9

Стабілізація зорових функцій залишалась незмінною в середньому в термін до 6 місяців.

Результати обстеження свідчать про наявність подвійного ефекту дії амлодипіну при лікуванні хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію: нейроретинопротекторного та вазоселективного.

При цьому проявом першого є підвищення зорових функцій (гострота зору - на 0,1-0,2, кампіметрія - на 542,7-577,2, КЧЗМ - на 9,4-9,7, за даними оптико-когерентної томографії зменшення товщини сітківки в макулярній ділянці). Ці зміни є проявом безпосереднього впливу нейроретинопротектору норваску на мембрану ретинальних клітин. При цьому врівноваження кальцієвого балансу призводить до стабілізації морфофункціонального стану клітин, результатом чого є покращення та стабілізація наведених вище показників функціонального стану сітківки.

З іншого боку цей вплив посилюється судинним ефектом норваску. Покращення регіональної гемодинаміки та підвищення рівня ретинальної перфузії за рахунок зниження індексу резистентності ретинальних судин призводить до усунення явищ ішемії та, як слідство прояву її на клітинному рівні.

Офтальмоскопічна картина очного дна до та після лікування залишалась без змін. При спостереженні за хворими впродовж року відмітили стабілізацію патологічного процесу, що було підтверджено даними візометрії, комп'ютерної периметрії, доплерографії, оптико-когерентної томографії та електрофізіологічними методами дослідження.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє вплинути на дві основні ланки патогенезу шляхом використання нейроретинопротекторного ефекту в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії. Це є можливим за рахунок подвійної дії блокатора кальцієвих каналів амлодипіну. Його вазоселективний ефект дозволяє зменшити явища ішемії, а нейроретинопротекторний вплив безпосередньо захищає клітини від кальцієвої інтоксикації внаслідок гіпоксичного ушкодження. Спосіб лікування дозволяє на тривалий час стабілізувати функціо-

нальний стан сітківки ока шляхом захисту її від наслідків ішемії на фоні цукрового діабету та тим самим здійснити профілактику розвитку подальших ускладнень.

Література:

1. Блумгарден Закери Т. Нефропатия и ретинопатия // Междунар. мед. журнал. - 2000. - №1. - С. 49-54.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. - К.: Здоров'я, 1998. - 318с.
3. Миленькая Т., Бессмертная Е. Диабетическая ретинопатия // Врач. 2000. - №1. - С.8-11.
4. Петренко В.П., Веселовська З.Ф., Сергеев Є.В. Експертні підходи до оцінки якості спеціалізованої допомоги хворим з судино-ендокринною патологією органу зору // Матеріали І міжн. Конференції "Сучасні аспекти судино-ендокринних захворювань органу зору". - Київ, 2000. - С. 126-129.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9 // Ophthalmology. - 1991. - Vol.98. №5 (Suppl). - P. 766-785.
6. Grande G.-D. Retinopathie diabetique // La Revue du Praticien. - 1997. -vol. 47. - P. 765-776.
7. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. et al. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age is diagnosis is 30 or more years // Arch Ophthalmol. - 1984. - Vol. 102. - P. 527-532.
8. Klein R., Klein B.E.K. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy // Diabetes Care. - 1992. - №12. - P. 1875-1879.
9. Kohner E.M., Porta M. Problems of diabetic retinopathy in 1990's // Diabetologia. - 1991. - Vol. 34, №11. - P. 273-300.
10. Lee Vincent H.L., Pince Keith J., Frambach Donald A., Martini Bjorn. Drag delivery of the posterior segment // Retina. - 1989. - vol. 1. - P. 483-499.
11. Tibor Kristian, Bo K Siesjö. Calcium-related damage in ischemia // Life Sciences. - 1996. - Vol. 59. - P. 357-367.