

(146)

# Wpływ preparatu Egb 761 na czynność siatkówki u dzieci i młodzieży z długo trwającą cukrzycą insulinozależną – doniesienie wstępne

## Influence of Egb 761 on the function of the retina in children and adolescent with long lasting diabetes mellitus – preliminary report

Jadwiga Bernardczyk-Meller, Joanna Siwiec-Prościńska, Witold Stankiewicz<sup>1</sup>, Piotr Fichna<sup>1</sup>, Krystyna Pecold, Eugeniusz Korman<sup>1</sup>

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krystyna Pecold

<sup>1</sup> Z Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Korman

**Summary:** Purpose: Early detection of pathological function of the retina, before anatomical changes, plays very important role in monitoring of visual complications in patients with diabetes mellitus. The aim of the study was the evaluation of anatomical and functional changes in visual organ in children and adolescents with long lasting diabetes mellitus type 1 and taking Egb 761 (Tanakan Beaufour Ipsen) as an adjuvant.  
Materials and methods: Group consists of 15 patients, age between 11 and 19 years, with diabetes mellitus lasting 6-12 years. All patients had full ophthalmologic examination and color vision tests (Panel D 15 saturated and desaturated). The examination was done 3 times, every 3 months. Egb 761 was given: 1 tablet - 3 times a day, during 3 months.  
Results: No diabetic retinopathy was found. The results of color vision test were better after therapy (25% of pathological results) and 3 months later (only 4 % of patients).  
Conclusions: 1. Egb 761 seems to be good adjuvant in patient with long lasting diabetes mellitus. 2. Color vision tests are sensitive tests of the retinal function and are easy to perform.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, retinopatia cukrzycowa, widzenie barwne, testy Panel D 15, Egb 761.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, color vision, Panel D 15 – test, Egb 761.

### Wstęp

Retinopatia cukrzycowa stanowi główną przyczynę poważnych zaburzeń w narządzie wzroku wśród pacjentów pomiędzy 30. a 70. rokiem życia w krajach rozwiniętych (6). Obecnie uważa się, że prewencja i leczenie wczesnych zmian w obrębie narządu wzroku są głównymi drogami postępowania z chorymi na cukrzycę zarówno typu 1., jak i 2. Wczesne wykrywanie zaburzeń funkcji siatkówki, jeszcze przed okresem zmian anatomicznych, jest niezwykle ważne w monitorowaniu powikłań w obrębie narządu wzroku zarówno u dzieci i młodzieży, jak i chorych dorosłych. Niezwykle ważne wydaje się doskonalenie metod wczesnego wykrywania zmian w narządzie wzroku, jeszcze w stadium bezobjawowym, przedklinicznym. Do metod tych należą m. in. testy widzenia barwnego, multifokalna elektretinografia, fluorometria, testy perimetrii statycznej, pomiar grubości siatkówki (RTA – ang. retinal thickness analyser), ocena czułości kontrastu (6,3). Średnio pomiędzy 7. a 9.

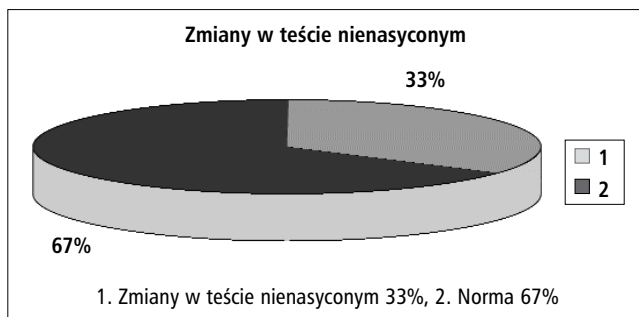
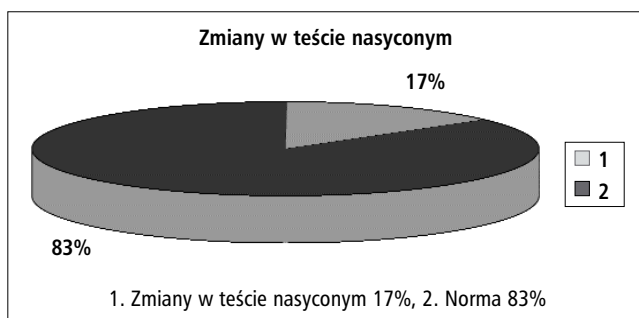
rokiem od zachorowania dochodzi do zaburzeń funkcjonalnych, m. in. do zaburzeń widzenia barwnego w tej grupie chorych.

Testy widzenia barwnego należą do grupy badań nieinwazyjnych, łatwo dostępnych, ekonomicznie korzystnych i chętnie wykonywanych u dzieci i młodzieży.

Udowodniono, że zaburzenia widzenia barwnego występują u chorych, u których nie stwierdza się zmian na dnie oczu (3,4,8). Zaburzenia te mogą być czułym i możliwym do ilościowej oceny wczesnym wskaźnikiem klinicznym czynności siatkówki u chorych na cukrzycę.

**Celem pracy** jest prześledzenie zmian anatomicznych i czynnościowych w narządzie wzroku u dzieci i młodzieży pobierających wyciąg z *Ginko biloba* – Egb 761 (preparat Tanakan) jako lek wspomagający terapię podstawową.

Jedna tabletkę leku zawiera 24% heterozydów *Ginko* i 6% ginkolidów w przeliczeniu na bilobalid 40 mg. Lek wykazuje działanie



Ryc. 1. Nieprawidłowości w widzeniu barwnym na podstawie wyników testów nasyconych i nienasyconych przed kuracją Egb 761.

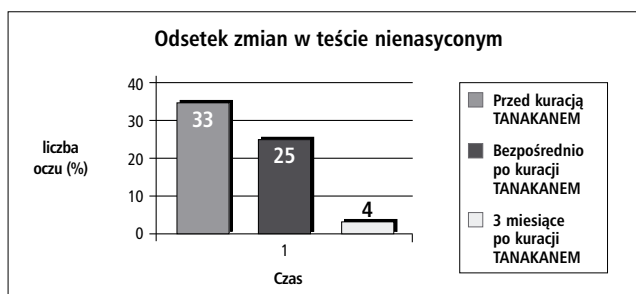
Fig. 1. Abnormalities of color vision in Panel D 15 saturated and desaturated test before Egb 761 therapy.

neuroprotektoryjne. Polega ono na usprawnianiu krążenia obwodowego – tętniczego i żylnego, zwłaszcza w naczyniach włosowatych. Obniża agregację płytek i krwinek czerwonych, dzięki czemu poprawia przepływ krwi w naczyniach. Działa neuroprotektoryjnie poprzez poprawę metabolizmu komórkowego i zmniejsza stres oksydacyjny (2,5,7,9). Lek jest szeroko stosowany w neurologii i laryngologii. Znanne są też wskazania do jego stosowania w okulistyce. Są to: retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna, starcze zwyrodnienie plamki i zakrzep żyły środkowej siatkówki (2,5). Nie występują przeciwwskazania do stosowania leku. Działania niepożądane, którymi są: wysypka, bóle głowy oraz zaburzenia trawienia, spotyka się rzadko (2).

Celem badania było określenie wpływu Egb 761 na funkcję narządu wzroku u dzieci i młodzieży z długo trwającą cukrzycą typu 1.

### Materiał i metodyka

Kryteria włączenia chorych do badania były następujące: ustabilizowana cukrzyca typu 1., początek choroby poniżej 15. roku życia, czas trwania choroby dłużej niż 6 lat, brak na dnie oka zmian klinicznych związanych z cukrzycą. Kryteriami wykluczającymi były: niestabilizowana cukrzyca, czas trwania choroby krócej niż 6 lat, zaawansowane zmiany o charakterze retinopatii cukrzycowej, pobieranie jakichkolwiek innych leków w terapii wspomagającej cukrzycy. Badaniami objęto 15 chorych między 11. a 19. rokiem życia (średni wiek 15,5 roku), z długo trwającą cukrzycą insulinozależną, od 6 do 12 lat (średnio 8,1 roku). U wszystkich chorych wykonano pełne badanie okulistyczne oraz testy widzenia barwnego trzykrotnie, w odstępach trzymiesięcznych: na początku badań, po 3 miesiącach przyjmowania leku i po 3 miesiącach od zakończenia jego przyjmowania. Pełne badanie okulistyczne obejmowało m. in. badanie ostrości wzroku i wady refrakcji, dokładną ocenę soczewki i dna oka w obrazie odwróconym. Badania widzenia barwnego przeprowadzono za pomocą testów Panel D 15 w wersji nasyconej i nienasyconej, w sposób opisany wcześniej (4). U wszystkich



Ryc. 2. Wykres zmian przedstawiający odsetek zmian w narządzie wzroku w teście widzenia barwnego przed kuracją Egb 761 po 3 i 6 miesiącach.

Fig. 2. Graph of abnormalities in color vision test before Egb 761 therapy, after 3 and 6 months.

pacjentów testy wykonywano w standaryzowanych warunkach oświetlenia, wykonując za każdym razem test i retest dla każdego oka oddzielnie. W przypadku chorych niepełnoletnich zgodę na przyjmowanie leku podpisawali rodzice. Egb 761 zalecano w dawce 3 x 1 tabletkę à 40 mg w okresie 3 miesięcy. W czasie obserwacji okulistycznej dzieci i młodzieży byli szczegółowo kontrolowani przez lekarza diabetologa. Oceniano poziom glikemii, stopień wyrównania metabolicznego oraz poziom hemoglobiny glikowanej.

### Wyniki

U 46% chorych stwierdzono wadę wzroku (krótkowzroczność). U około 40% stwierdzono albo punktowate zmętnienia w soczewce, albo opalizację pod torbą tylną, u niektórych – także punktowe skupiska barwnika na powierzchni soczewki. U żadnego chorego nie stwierdzono retinopatii cukrzycowej ani spadku ostrości wzroku. W badaniach widzenia barwnego stwierdzono zmiany w teście Panel D 15 nasyconym w 17%, a w 33% wystąpiły zmiany w teście Panel D 15 nienasyconym (ryc. 1).

Po kuracji Egb 761 częstość odchyień w teście nienasyconym zmniejszyła się – występowały u 25% chorych. W badaniach zaś po kolejnych 3 miesiącach występowały już tylko u 4% chorych (ryc. 2).

Poziom hemoglobiny glikowanej w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosił średnio od 7,45% do 8,76%. Poziom glikemii wahał się od średnio 156 mg% do 231 mg%. Wyrównanie metaboliczne i kontrolę glikemii uznano za niezadowolające w 4, a za dobre lub bardzo dobre w kolejnych 5 przypadkach. U pozostałych badanych wyrównanie metaboliczne opisano jako średnie. W żadnym przypadku nie obserwowano powikłań narządowych cukrzycy, natomiast u jednej osoby cukrzycy towarzyszyło przewlekłe zapalenie tarczycy. Konwencjonalną terapię z użyciem analogowych bądź standardowych mieszanek insuliny stosowano u 6 osób, u 9 zaś prowadzono intensywną lub zintensyfikowaną konwencjonalną terapię insuliną.

### Dyskusja

Celem badania było określenie wpływu Egb 761 na funkcję narządu wzroku u dzieci i młodzieży z cukrzycą. Egb 761 poprawiał funkcję narządu wzroku w badanej grupie. Poprawę rezultatów w widzeniu barwnym, zarówno w teście nienasyconym, jak i nasyconym, obserwowano zarówno po zakończeniu trzymiesięcznego pobierania leku, jak i po upływie kolejnych 3 miesięcy. Podobne badania Lanthonyego i wsp. (5), przeprowadzone na grupie 29 chorych z retinopatią cukrzycową, przyjmujących Egb 761 przez 6 miesięcy, również potwierdzają u chorych leczonych wyciągiem z *Ginkgo biloba* tendencję do poprawy, natomiast u chorych otrzymujących

placebo – tendencję do pogorszenia. Wyniki badań widzenia barwnego, monitorowane za pomocą testu Fanswortha D15, wskazują na występowanie różnicy osiągającej znamienność statystyczną u chorych bez niedokrwienia siatkówki, czyli u tych, którzy są potencjalnie podatniejsi na leczenie wyciągiem *Ginkgo biloba* Egb 761. Lanthony i wsp. przebadali grupę chorych starszych – średnia wieku wynosiła  $57,9 \pm 8,2$  roku – wykonując test Panel D 15 w wersji standardowej (nasyconej) i test 100 HUE Fansworth. Nasze badania oparliśmy na teście Panel D 15 w wersji nasyconej i nienasyconej. Test w wersji nienasyconej jest bardziej czułym badaniem niż w wersji nasyconej, co udało się dowieść Bernardczyk-Meller i wsp. w poprzednich badaniach (3,4). Cenny wydaje się też dobór grupy badanej chorych na cukrzycę. Wszyscy pacjenci chorowali na cukrzycę typu 1. Można było u nich z dość dużą dokładnością określić początek choroby i jednocześnie czas trwania cukrzycy. W pracy Lanthoniego nie ma dokładnie określonego typu cukrzycy, ale analiza wieku pozwala przypuszczać, że w grupie badanej znajdowali się też chorzy z cukrzycą typu II (5). Poprawę stanu widzenia barwnego tłumaczyć można wymienionymi właściwościami leku, które pozwalają usprawnić krążenia obwodowe – zwłaszcza w naczyniach włosowatych – a także zmniejszyć agregację płytek i krwinek czerwonych poprzez działanie antagonistyczne wobec tkankowego aktywatora płytkowego. W badaniach Raabego i wsp. (7) wykazano, że dawki leku powyżej 160 mg na dobę prowadzą do znaczącej statystycznie poprawy czułości siatkówki w badaniu pola widzenia u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Tym samym autorzy wykazali odwracalność tych zmian. W naszej pracy również wykazaliśmy, że u osób młodych chorujących na cukrzycę zaburzenia perfuzji i metabolizmu komórek siatkówki oraz wynikające z nich zaburzenia widzenia barw również są odwracalne. Stąd stosowanie leku może być uzasadnione w profilaktyce uszkodzeń narządu wzroku.

Badania Wittego i wsp. (9), prowadzone m. in. w grupie chorych na cukrzycę, wykazały poprawę parametrów krzepnięcia krwi i właściwości reologicznych krwi po zastosowaniu tego preparatu w dawce 240 mg. Lek działa neuroprotekcynie także poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego. W modelu zwierzęcym lek poprawia metabolizm m. in. komórek Mullera i wywiera działanie ochronne wobec aksonów, co potwierdziła praca Apaydina i wsp. (1), którzy porównali funkcję i strukturę nerwu wzrokowego dwóch grup szczurów, u których podawano – lub nie – ekstrakt z *Ginkgo biloba*. Na podstawie wyższych – w porównaniu ze stwierdzonymi u nieleczonych zwierząt – amplitud wzrokowych potencjałów wywoływanych oraz analogicznej do badań funkcjonalnych oceny preparatów histologicznych nerwu wzrokowego szczurów, u których stosowano lek, autorzy doszli do wniosku, że preparat ten może stanowić ochronę dla aksonów komórek nerwowych.

Poprawę ostrości wzroku lub jej stabilizację stwierdzili Wolf i wsp. (10) w swoich badaniach u chorych ze starczym zwyrodnieniem plamki, pobierających Egb 761 przez 6 miesięcy. Autorzy tłu-

maczą to nie tylko działaniem reologicznym wyciągu z *Ginkgo biloba*, lecz również swoistym wpływem na układ naczyniowy siatkówki i centralnego układu nerwowego. W naszych badaniach również przez 6 miesięcy nie obserwowaliśmy spadku ostrości wzroku.

Wyniki klinicznego badania funkcji narządu wzroku przemawiają za ochronnym działaniem farmakologicznym wyciągu z *Ginkgo biloba* na siatkówkę oka w przebiegu cukrzycy.

## Wnioski

1. Substytucyjne podawanie preparatu Egb 761 poprawia czynność narządu wzroku u dzieci i młodzieży z długotrwałą cukrzycą insulinozależną.
2. Ocena widzenia barwnego jest łatwo dostępnym i czułym testem funkcji siatkówki.

**PIŚMIENICTWO:** 1. Apaydin C., Oguz Y., Agar A., Yargicoglu 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, 71, 623-628. 2. Beaufour Ipsen International: *Informacja o leku – Tanakan Egb 761*. 3. Bernardczyk-Meller J., Kielczewska-Mrozikiewicz D., Meller M., Pecold K.: *Aktualne możliwości wczesnej diagnostyki zmian w obrębie siatkówki i nerwu wzrokowego u chorych z długotrwałą cukrzycą insulinozależną*. Diabetologia Polska, 2000, 2, 142-145. 4. Bernardczyk-Meller J., Siwiec J., Kielczewska-Mrozikiewicz D., Pecold K., Korman E.: *Znaczenie widzenia barwnego w diagnostyce zmian w narządzie wzroku dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1*. Diabetologia Polska, 2001, 3/4, 270-273. 5. Lanthony P., Cosson J. P.: *Evolution de la vision des couleurs dans la retinopathie diabetique debutante traitée par extrait de Ginkgo biloba*. J. Fr. Ophthalmol., 1988, 11, 671-674. 6. Palmowski A. M., Sutter E. R., Bearse M. A., Fung: *Mapping of the Retinal Function in Diabetic Retinopathy Using the Multifocal Electroretinogram*. Invest. Ophthalmol. & Visual Sciences, 1987, 38, 2586-2596. 7. Raabe A., Raabe M., Ihm P.: *Therapeutic follow-up using automatic perimetry in chronic cerebroretinal ischemia in elderly patients. Prospective double-blind study with graduated dose ginkgo biloba treatment (EGb 761)*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1991, 199 (6), 432-438. 8. Roy M. S., Gunkel R. D., Podgor M. J.: *Color vision in early diabetic retinopathy*. Arch. Ophthalmol., 1986, 104, 225-228. 9. Witte S., Anadere I., Walitz E.: *Improvement of hemorheology with ginkgo biloba extract. Decreasing a cardiovascular risk factor*. Fortschr. Med., 1992, 110 (13), 247-250. 10. Wolf S., Bertram B., Schule K., Jung, F., Kiesewetter H., Reim M.: *Mikrozirkulation bei senilen Makulopathien: Behandlungssversuch mit Ginkgo biloba Extract Egb 761*. Mikrozirkulation im Gehirn und Sinnesorganen, Ferdinand Enke, Stuttgart, wyd. I, 1991, 109-113.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.08.2003 r. (329).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr med. Jadwiga Bernardczyk-Meller  
ul. Długa 1/2  
61-848 Poznań