

ФЕНОФІБРАТ У ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ ВЕБІНАРУ)

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

У липні 2023 року Громадською спілкою «Всеукраїнський альянс офтальмологів» було проведено онлайн-вебінар «DiabEyes: складний пазл діабету» з трансляцією на Youtube-каналі Всеукраїнського альянсу офтальмологів (<http://ophthalmic-ischool.com>).



Захід розпочала заслужена лікарка України, експертка Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Офтальмологія», завідувачка кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), докторка медичних наук, професорка Оксана Петрівна Вітовська.

Кількість пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та, відповідно, діабетичною ретинопатією (ДР) неухильно зростає. ДР є однією з провідних причин слабкозорості та сліпоти в усьому світі. За даними 2015 року, цей стан діагностовано в кожного третього пацієнта з ЦД у світі, що становить близько 145 млн осіб. У 45 млн осіб спостерігалася ДР

із загрозою втрати зору [1]. Велика проблема полягає в тому, що в Україні кожен другий випадок ДР не діагностується, а це значно збільшує ризики для таких пацієнтів. Гіподіагностика переважно пов'язана з тим, що пацієнти відзначають зниження зору тільки тоді, коли в процес втягується макулярна ділянка чи відбувається великий преретинальний крововилив у склоподібне тіло з вираженими або навіть грубими проліферативними змінами. Це обумовлює важливість регулярного скринінгу ДР, який проводиться за допомогою офтальмоскопії (рис. 1).

За класифікацією Міжнародної ради офтальмології (2017), ДР поділяють на 4 стадії: непроліферативна ДР (НПДР) легкого та помірного ступеня, тяжка НПДР і проліферативна ДР (ПДР) [2].

Лікування НПДР легкого ступеня передбачає компенсацію вуглеводного обміну, нормалізацію

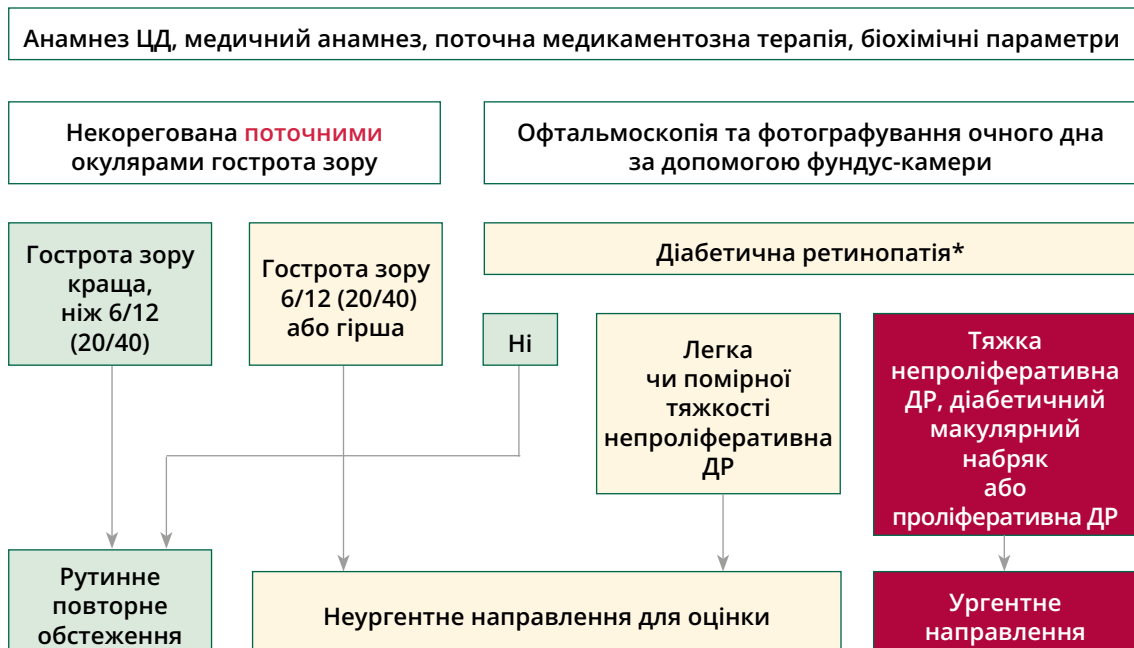


Рис. 1. Алгоритм проведення скринінгу щодо ДР [2]

Примітка. * Потрібно оптимізувати терапію; глікемічний контроль, контроль артеріального тиску та ліпідів.

ТРАЙКОР® 145 МГ

Фенофібрат

ДИВИСЬ У МАЙБУТНЄ

для достовірного зниження прогресування
діабетичної ретинопатії^{1,2}



- Знижує ретинальну експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF)^{1,3} і неоваскуляризацію сітківки^{3,4,5}
- Зменшує апоптоз пігментного епітелію сітківки, проникність судин^{1,4} і ймовірність розвитку макулярного набряку²

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG)

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/7921/01/01, дійсне безстроково. Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. Показання. Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. Діабетична ретинопатія: Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. Протипоказання. Печінкова недостатність (включаючи білірну цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотосенситивна реакція або фототоксична реакція у період лікування фібратом або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакції гіперчутливості. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендється зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Циклоспорин – слід ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів, які застосовують таку комбінацію, і у разі тяжких змін лабораторних показників припинити застосування фенофібрату. Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При спільному застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає значимим. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. Особливо застосування. Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Функція печінки. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендється перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділяти увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербіж) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням сльозу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузно міалгією, міозитом, м'язовими судомами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Функція нирок. Рекомендється перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарози-ізоамальтази, не слід приймати цей препарат. Застосування у період вагітності або годування груддю. Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Спосіб застосування та дози. Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтологію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягнута адекватна відповідь на лікування, слід розглянути додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Фенофібратом слід припинити, якщо пацієнту потрібно рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлено і відсутні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). Побічні реакції. Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із визначеною частотою: Частотою $\geq 1/100$. Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гемоглобіну в крові (серйозне підвищення рівня гемоглобіну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 ммоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом). Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гемоглобіну. Клінічна значущість цього не з'ясована. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Ірландські Лабораторії Фурне/Лімітед, Ірландія. Рецифарм Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 25.02.2023. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 мг. 2. Keech AC et al. Lancet. 2007;370:1687-97. 3. Abcouwer S.F. et al. DIABETES, 2013, VOL. 62: 36-38. 4. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24. 5. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії, *експериментальні дані.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Репринт підготовлений на замовлення ТОВ «Абботт Україна».

UKR2221238-2

Abbott

ЛІПІДОЗАЛЕЖНИЙ ЕФЕКТ

- Активація Apo A1:
↓ вільних жирних кислот
- Запобігання пошкодженню ендотелію
- ↓ фосфоліпази A2

ЛІПІДОНЕЗАЛЕЖНИЙ ЕФЕКТ

- Зниження синтезу VEGF
- Запобігання апоптозу
- Нейропротекція
- Протизапальна й антиангіогенна активність
- Зниження проникності гематоретинального бар'єра
- Антиагрегантний ефект

Рис. 2. Механізми впливу фенофібрату на прогресування ДР

артеріального тиску, контроль і корекцію реологічних властивостей крові та функції нирок, застосування антиоксидантів. Помірно тяжка й тяжка НПДР можуть потребувати лазерної коагуляції, яка є ефективною в 70-80% випадків. Що стосується ПДР, то при ній ефективність лазерної коагуляції становить 40-50%; застосовуються також локальна терапія (глюкокортикоїди, ферменти, анти-VEGF-терапія [VEGF – фактор росту ендотелію судин]) і хірургічні втручання [3].

Однак, за даними дослідження Steno-2, через 8 років спостереження ДР прогресує в кожного другого пацієнта з ЦД 2-го типу, незважаючи на інтенсивну багатофакторну терапію [4, 5].

Важливим чинником переходу від НПДР до ПДР є дисбаланс між проангіогенними й антиангіогенними факторами, який спричиняє порушення гематоретинального бар'єра та непродуктивний ангіогенез. У результаті цих процесів відбуваються неоваскуляризація й макулярний набряк.

Для запобігання розвитку та прогресуванню ДР доцільно застосовувати фенофібрат (Трайкор® 145 мг, Abbott Healthcare, Нідерланди), який має цілий спектр механізмів дії. Ці механізми можна поділити на ліпідозалежні та ліпідонезалежні (рис. 2) [6].

Ефективність фенофібрату в лікуванні ДР доведено в масштабних тривалих клінічних дослідженнях. Наприклад, у дослідженнях ACCORD Eye та FIELD було продемонстровано зменшення прогресування ДР під впливом цього препарату на 60%. Фенофібрат має нейропротекторну дію, оскільки запобігає ранній втраті шару нервових волокон сітківки в пацієнтів із ЦД 2-го типу [7]. Доведено, що додавання фенофібрату до стандартного протоколу терапії діабетичного макулярного набряку (ДМН) сприяє зменшенню товщини центральної зони сітківки.

Загалом фенофібрат є унікальною молекулою, яка має терапевтичний вплив за низки офтальмологічних захворювань: ДР, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, центральної серозної хоріоретинопатії, субретинального фіброзу, хвороб рогівки. Застосування фенофібрату в дозі 145 мг/добу при ДР включено до рекомендацій провідних

фахових товариств світу: Американської діабетологічної асоціації, Королівського офтальмологічного коледжу Великої Британії, Канадської діабетологічної асоціації, Міжнародної федерації діабету.



Керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), докторка медичних наук Любов Костянтинівна Соколова

ЦД є загальносвітовою пандемією, однак, на жаль, Україна в наш час набуває нового досвіду – досвіду наростання поширеності ЦД у зв'язку з військовою та зумовленим нею стресом. Тривалий хронічний стрес збільшує рівні кортизолу й адреналіну, що призводить до підвищення глікемії та гіперхолестеринемічних розладів. Паралельно зі зростанням поширеності ЦД зростає й поширеність його ускладнень.

Пацієнтам із ЦД 2-го типу, який упродовж років залишався не діагностованим, притаманна висока ймовірність поширеної ДР уже на момент установлення діагнозу. Тому ці хворі обов'язково мають одразу пройти первинне розширене та всебічне обстеження очей.

Чинниками ризику прогресування ДР виступають незадовільний глікемічний контроль, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, паління, вік >60 років, тривалість ЦД >10 років, ожиріння, вагітність, хронічна хвороба нирок, інсулінотерапія. Головним чинником ризику, що асоціюється з розвитком ДР, є тривалість ЦД. ПДР розвивається у 2% пацієнтів із ЦД 2-го типу та тривалістю діабету до 5 років і у 25% пацієнтів із тривалістю діабету ≥25 років (American Academy of Ophthalmology, 2017).

Заходи лікування та профілактики ДР включають цукро- й ліпідознижувальну терапію, застосування фенофібрату (Трайкор® 145 мг, Abbott Healthcare, Нідерланди), антиагрегантну/антикоагулянтну терапію, лазерну фотокоагуляцію, інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF-препаратів, вітректомію.

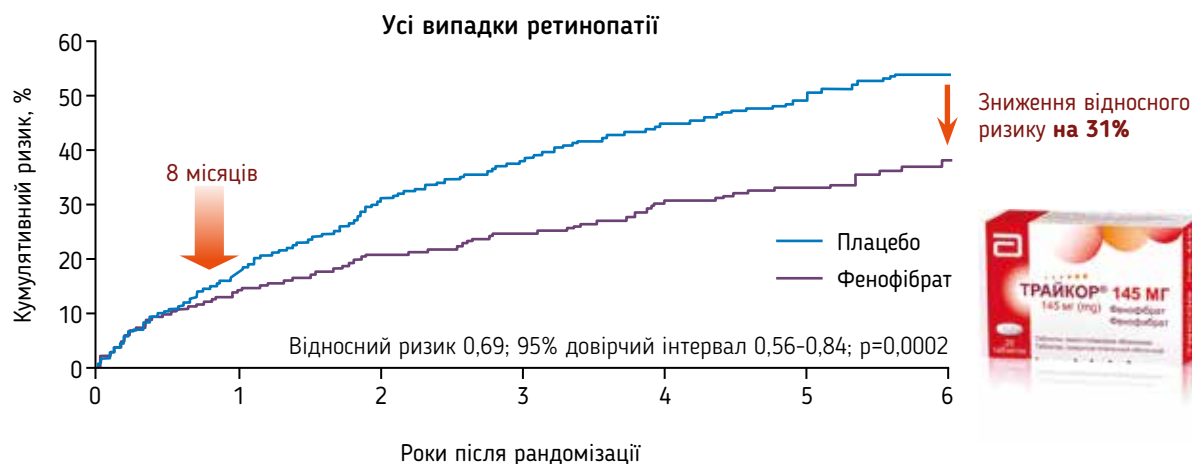


Рис. 3. Зниження потреби в лазерній терапії в пацієнтів із ДР, за даними дослідження FIELD [9]

Відповідно до рекомендацій із гіполіпемічної терапії в пацієнтів з ендокринологічними захворюваннями (2020), у дорослих із ЦД 2-го типу, які приймають статини та мають резидуальний рівень тригліцеридів $>1,7$ ммоль і щонайменше два додаткові чинники ризику або чинники, які підсилюють ризик, для зменшення кардіоваскулярного ризику рекомендовано застосовувати етиловий естер ейкозапентаєнової кислоти (4 г/добу). Якщо цей препарат недоступний, доцільно застосовувати фенофібрат. У дорослих із ЦД 2-го типу та ДР із метою сповільнення прогресування ретинопатії рекомендовано застосовувати фібрати незалежно від рівня тригліцеридів [8].

Фенофібрат здатний зменшувати потребу в лазерних втручаннях, на які не завжди готовий пацієнт (рис. 3).

Метаболічні ефекти фенофібрату є надзвичайно багатогранними та включають ліпідні й неліпідні. До ліпідних ефектів належать зниження тригліцеридів, підвищення ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і модифікація дрібних щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а до неліпідних (плейотропних) – зниження рівня сечової кислоти, підвищення чутливості до інсуліну, зниження вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 і -6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α , білка хемотаксису моноцитів тощо), підвищення рівня адипонектину, зниження вмісту фібриногену й експресії циклооксигенази-2, протидія капілярогенезу завдяки зменшенню експресії VEGF, блокада альдозоредуктази, зменшення вазоспазму завдяки зниженню ендотеліну, запобігання апоптозу ендотелію й індукованій альдостероном гіпертрофії міокарда, антиоксидантна дія.

У зв'язку з таким широким спектром різнопланових ефектів у пацієнтів із ЦД 2-го типу фенофібрат застосовується й у інших цілях. Зокрема,

при діабетичній хронічній хворобі нирок фенофібрат зменшує ймовірність мікроальбумінурії, сприяє регресу мікроальбумінурії до нормоальбумінурії, протидіє прогресуванню мікроальбумінурії до макроальбумінурії, запобігає зниженню швидкості клубочкової фільтрації. При діабетичній нейропатії фенофібрат знижує частоту ампутацій нижніх кінцівок.

Отже, фенофібрат у разі ЦД дає змогу ліквідувати й офтальмологічні, й інші ускладнення діабету або запобігати їх прогресуванню.



*Професорка кафедри загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків), докторка фармацевтичних наук
Наталія Анатоліївна Цубанова*

За останні декади ми спостерігаємо експоненційне зростання захворюваності та поширеності ЦД 2-го типу й ожиріння. Значною мірою ця ситуація зумовлена неправильним харчуванням і надмірним вуглеводним навантаженням. Порушення вуглеводного обміну тісно асоціюються з порушеннями ліпідного обміну, а саме з виникненням проатерогенної дисліпідемії, основними характеристиками якої є зниження вмісту протекторних ЛПВЩ та збільшення вмісту ЛПНЩ і тригліцеридів (атерогенна тріада).

Поширеним ускладненням ЦД є ДР, яка виникає внаслідок окисного стресу, нейродегенерації та вазоконстрикції – несприятливих наслідків гіперглікемії та патологічної перебудови метаболічних шляхів. Однією з тактик запобігання прогресуванню ДР є суворий контроль ліпідного профілю за допомогою фармакотерапії. Профілактична гіполіпемічна терапія має застосовуватися

в усіх пацієнтів із ЦД 2-го типу віком понад 45 років, а за наявності додаткових чинників ризику чи обтяженого анамнезу – і понад 40 років. Основними двома групами сучасних ліпідознижувальних препаратів є статини й фібрати. Дія статинів переважно спрямована на зниження вмісту ЛПНЩ та підвищення вмісту ЛПВЩ, натомість фібрати зменшують рівень тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Фенофібрат належить до третього покоління фібратів, які є безпечнішими й ефективнішими за більш давні препарати (клофібрат, гемфіброзил, безафібрат). Оригінальний фенофібрат в Україні представлений препаратом Трайкор® 145 мг (Abbott Healthcare, Нідерланди).

Фенофібрату притаманні абсолютно відмінні від інших молекул механізми дії, які пов'язані з активацією похідними фіброєвої кислоти деяких факторів транскрипції генів, зокрема α -пероксисомальних проліфератор-активованих рецепторів (PPAR- α). Ці рецептори локалізуються в тканинах, які метаболізують жирні кислоти, тобто в печінці, нирках, серці та м'язах. Зв'язуючись із PPAR- α , фенофібрат активує катаболізм багатих на тригліцериди ліпідних частинок (хіломікронів, ЛПДНЩ). Отже, фенофібрату властива високоселективна дія, спрямована на активацію ліполізу та ліпопротеїніпази. Остання забезпечує синтез аполіпопротеїнів A1 і A2 – складників антиатерогенних ЛПВЩ.

Згідно з даними низки досліджень фенофібрат знижує рівень тригліцеридів на 30-50%, підвищує вміст ЛПВЩ на 20%, а також зменшує кількість дрібних щільних частинок ЛПНЩ [10, 11].

Крім вираженого гіполіпемічного ефекту, фенофібрату притаманні інші клініко-фармакологічні властивості, які дійсно роблять його унікальним. Серед цих властивостей – протизапальна й антиоксидантна дії, здатність покращувати функцію ендотелію, зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД 2-го типу та гіпертригліцеридемією, протидія прогресуванню діабетичних мікро- й макроангіопатій, а також ДР [6].

За різними статистичними даними, ДР спостерігається в 3-15% пацієнтів із ЦД. Підрахунки експертів свідчать, що через 20 років ДР матимуть 100% хворих на ЦД 1-го типу та 80% хворих на ЦД 2-го типу [12, 13]. Вагома причина такої високої поширеності цього ускладнення – відсутність своєчасного превентивного лікування. Препарат Трайкор® 145 мг має патогенетичну дію при ДР (рис. 4), тому його застосування при ЦД 2-го типу покликане вирішити цілий спектр проблем пацієнта: від гіпертригліцеридемії до профілактики ретинальних ускладнень.

Ефективність фенофібрату при ДР підтверджено в низці клінічних досліджень. Зокрема, J.E. Noonan і співавт. [6] стверджують, що фенофібрат регулює експресію різноманітних генів, забезпечуючи позитивні ефекти щодо контролю ліпідів, запалення, ангіогенезу й апоптозу клітин – факторів розвитку та прогресування ДР. Окрім того, фенофібрат протидіє окисному стресу, який також бере участь в ушкодженні сітківки при ЦД [16].

Важливою характеристикою фенофібрату є його відмінний профіль безпеки. Частка пацієнтів, що вибули з клінічних досліджень через зумовлені фенофібратом побічні ефекти, не відрізняється

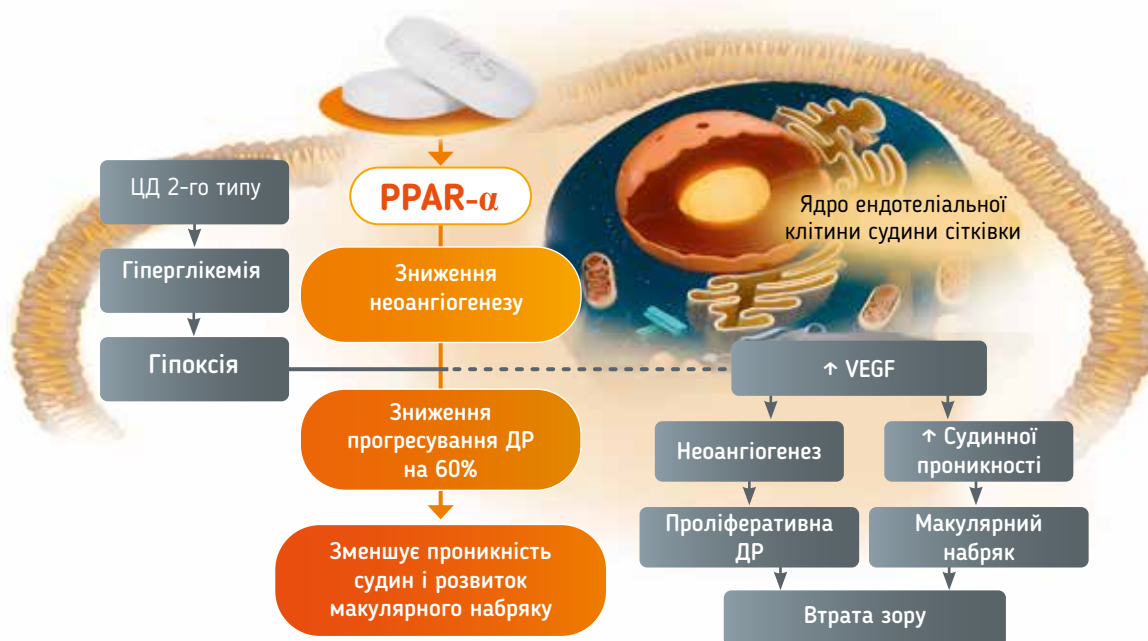


Рис. 4. Трайкор® 145 мг у превентивному лікуванні ДР (адаптовано з: M. Falcao та співавт. [14])

від показників плацебо [17] (Ginsberg H.N. et al., 2010).

Відповідно, призначення фенофібрату (Трайкор® 145 мг) доцільне для пацієнтів з ожирінням, метаболічним синдромом і ЦД. Трайкор® 145 мг протидіє прогресуванню ДР та інших діабетичних ускладнень.



Лікар-офтальмолог, ретинолог, лазерний хірург Вадим Геннадійович Печерій

ДР являє собою зумовлену ЦД мікроангіопатію судин сітківки, яка в термінальній стадії призводить до повної втрати зору. Опитування пацієнтів, яким щойно було встановлено діагноз ЦД, свідчить, що зниження та/або втрата зору турбує їх найбільше (навіть більше, ніж кардіологічні ускладнення діабету).

ДР є найпоширенішою причиною сліпоти майже в усьому світі. Зверніть увагу на слово «майже»: в Англії та Вельсі ДР уже не посідає перше місце серед причин втрати зору завдяки впровадженню ефективних напівавтоматизованих систем скринінгу.

Для виявлення ДР можуть використовуватися пряма й непряма офтальмоскопія, а також застосунки для смартфона та спеціальні недорогі лінзи. Золотим стандартом діагностики ДР натеper є біомікроофтальмоскопія з використанням безконтактних лінз. Якщо ж нам потрібно задокументувати виявлені зміни чи скористатися телемедичними технологіями, доцільно застосовувати фундускамери або ретинальні камери. Своєю чергою,

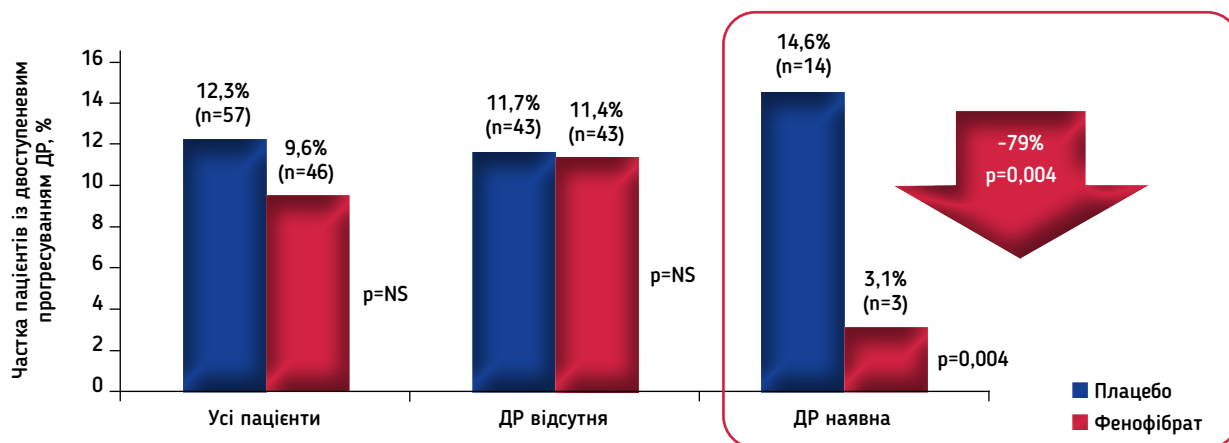
для діагностики ДМН використовують оптичну когерентну томографію.

Незалежно від форми та стадії ДР основою її лікування є компенсація вуглеводного обміну, нормалізація рівня артеріального тиску й усунення проатерогенної дисліпідемії. На жаль, у разі ДР нерідко застосовують недоказові методи (вітаміни групи В, α-ліпоєву кислоту, гемодериват крові телят), хоча єдиним препаратом, який продемонстрував ефективність щодо запобігання розвитку ДР у осіб із ЦД 2-го типу, є фенофібрат.

У пацієнтів із ПДР і високим ризиком втрати зору або з тяжкою НПДР стандартом лікування є проведення панретинальної лазерної коагуляції (ПРЛК) сітківки за допомогою зеленого (532 нм) або жовтого (577 нм) лазера. Експозиція може бути класичною (100 мс) або патерновою (20-30 мс). Зона втручання має охоплювати ділянку від судинних аркад хоча би до екватора очного яблука. ПРЛК забезпечує значне уповільнення прогресування ретинопатії, стабілізацію або регрес видимих діабетичних змін та у 2,5 рази зменшує кількість пацієнтів, які протягом життя зіткнуться зі слабкозорістю або сліпотою. Слід пам'ятати, що ПРЛК не призначена для лікування ДМН. У разі останнього класична лазерна коагуляція («решітка ETDRS») здатна забезпечити лише стабілізацію або сповільнення втрати зорових функцій. Лазерна коагуляція може бути доцільною лише при ДМН без залучення центральної частини макули, при складнощах у моніторингу стану пацієнта, при резистентності до інших видів лікування та за неможливості проведення чи відмови пацієнта від інших видів лікування.

На ранніх стадіях ДР ефективним є застосування фенофібрату (Трайкор® 145 мг, Abbott Healthcare, Нідерланди), який має цілий спектр ліпідозалежних

Офтальмологічне субдослідження FIELD: відносний ризик двоступеневого прогресування ДР у разі застосування фенофібрату порівняно з плацебо



Дані результатів узгоджуються з результатами дослідження ACCORD Eye, в якому фенофібрат запобігав прогресуванню ДР більшою мірою в пацієнтів зі вже наявною ДР

Рис. 5. Зменшення ризику прогресування ДР на тлі прийому фенофібрату

і ліпідонезалежних сприятливих впливів. Показано, що феніфібрат знижує вміст у сироватці крові інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлин- α та VEGF. Доказова база феніфібрату ґрунтується на результатах масштабних досліджень ACCORD Eye та FIELD, які однозначно підтвердили здатність цього препарату протидіяти прогресуванню ДР (рис. 5) [9, 17].

Доведено, що феніфібрат знижує потребу в інтравітреальному введенні інгібіторів ангиогенезу на 27%, а додавання цього препарату до стандартного лікування ДМН достовірно покращує результати терапії (центральна товщина макули зменшується на 31,5% проти 21,1% у групі рутинного лікування) [18]. Велике популяційне дослідження (n=150 252, тривалість спостереження – 17 років) також підтвердило, що застосування феніфібрату зменшує ризик розвитку ДР, асоційованої із загрозою втрати зору [19].

Феніфібрат діє комплексно: і на мікросудинному, і на макросудинному рівні, зменшуючи кількість не-травматичних ампутацій ніг і випадків діабетичної хвороби нирок. Австралія 2013 року стала першою країною, де в інструкції препарату в показаннях до застосування з'явилася ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу, після цього провідні офтальмологічні товариства (Великої Британії, Канади, США) у своїх рекомендаціях вказують на доцільність застосування

феніфібрату для зменшення швидкості прогресування ДР, у Великій Британії феніфібрат також рекомендований для уповільнення прогресування ДМН.

Слід зауважити, що ефект феніфібрату розвивається поступово, на тлі тривалого прийому препарату, й опосередковується компенсацією ЦД, наявністю супутніх захворювань і вживанням інших медикаментів. Варто зазначити, що феніфібрат за наявності встановленого діагнозу ДР може призначити спеціаліст будь-якої спеціальності: офтальмолог, ендокринолог, кардіолог, сімейний лікар та ін.

Отже, враховуючи неухильне зростання захворюваності на ЦД, втрата зору внаслідок ДР може стати ще важчим з економічного погляду тягарем для країни. Феніфібрат має здатність запобігати прогресуванню ДР незалежно від контролю ліпідів завдяки наявності ліпідонезалежного механізму (зниження VEGF, апоптозу, запалення, несприятливого впливу на ендотелій сітківки та нейропротекція) й ліпідопосередкованої дії. Офтальмологи та клініцисти мають можливість додаткового використання феніфібрату для запобігання прогресуванню ДР у пацієнтів із ЦД 2-го типу з високим ризиком серцево-судинних захворювань незалежно від їхнього вихідного рівня ліпідів, інтенсивності глікемічного контролю або тривалості ЦД.

Література

1. *Здоров'я очей та цукровий діабет. Посібник для медичних працівників. IDF та фонд Фреда Холлоуза. – Брюссель, Бельгія. 2017. – 40 с.*
2. *International Council of Ophthalmology. ICO guidelines for diabetic eye care. ICO; Updated 2017: 1-40.*
3. *International Council of Ophthalmology | Стандарты по диабетической ретинопатии. ICO January 2014.*
4. *Gaede P., et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet. 1999; 353: 617-622.*
5. *Gaede P., et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 383-393.*
6. *Noonan J.E., et al. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on DR and other microvascular end points in patients with diabetes. Diabetes. 2013 Dec; 62 (12): 3968-3975.*
7. *Shi R., et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a metaanalysis and systematic review. Int. J. Ophthalmol. 2018; 11 (2): 287-295.*
8. *Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020; 105 (12): 3613-3682.*
9. *Keech A.C., et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370 (9600): 1687-1697.*
10. *Koh K.K., Oh P.C., Sakuma I., Lee Y., Han S.H., Shin E.K. Vascular and metabolic effects of omega-3 fatty acids combined with fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. International Journal of Cardiology. 2016 Oct; 221: 342-346.*
11. *Farnier M. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. Vascular Health and Risk Management. 2008; 4 (5): 991-1000.*
12. *King H., Aubert R., Herman W. Global Burden of Diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998; 21: 1414-1431.*
13. *Cho N.H., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice. 2018; 138: 271-281.*
14. *Falcao M., et al. Diabetic retinopathy: understanding pathologic angiogenesis and exploring its treatment options. The Open Circulation and Vascular Journal. 2010, 3: 30-42.*
15. *Kollias A.N., Ulbig M.W. Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. Deutsches Ärzteblatt. 2010; 107 (5): 75-84.*
16. *Hsu Y.J., Lin C.W., Cho S.L., Yang W.S., Yang C.M., Yang C.H. Protective effect of fenofibrate on oxidative stress-induced apoptosis in retinal-choroidal vascular endothelial cells: implication for diabetic retinopathy treatment. Antioxidants. 2020; 9 (8): 712.*
17. *The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. Engl. J. Med. 2010 July 15; 363 (3): 233-244.*
18. *Srinivasan S., Hande P., Shetty J., Murali S. Efficiency of fenofibrate in facilitating the reduction of central macular thickness in diabetic macular edema. Indian J. Ophthalmol. 2018 Jan; 66 (1): 98-105.*
19. *Frank R.N. Use of fenofibrate in the management of diabetic retinopathy – large population analyses. JAMA Ophthalmol. 2022; 140 (5): 533.*