

Больные сахарным диабетом должны иметь возможность видеть: в центре внимания — Трайкор® 145 мг

По материалам научно-практической конференции с международным участием

Ophthalmic Hub 2019, 15-16 марта, г. Киев



Интерес аудитории вызвал доклад руководителя отдела диabetологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук Любви Константиновны Соколовой «Современный подход к замедлению прогрессирования диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа: взгляд эндокринолога». В данной публикации в формате «вопрос — ответ» представлены

основные моменты выступления, прозвучавшего на первом пленарном заседании Ophthalmic Hub 2019.

Является ли проблема сахарного диабета (СД) актуальной для жителей Украины?

СД является злободневной медико-социальной проблемой практически для всех стран мира. К сожалению, наша страна не исключение. Экспертная оценка статистических данных позволяет утверждать о резком росте распространенности данной патологии в Украине: в 2016 г. СД страдали 8,3% мужчин и 9,7% женщин, что в абсолютных цифрах составляло 1 338 751 человек. Принимая во внимание другую неутешительную статистику, утверждающую, что 58,2 и 56,6% наших соотечественников мужского и женского пола имеют избыточный вес, а >14% населения ведет малоподвижный образ жизни, следует ожидать увеличения популяции больных СД. Необходимо подчеркнуть еще один неблагоприятный факт: на момент подтверждения диагноза СД уровень гликозилированного гемоглобина у вновь выявленных больных превышал 9% — значение, свидетельствующее об отсутствии компенсации углеводного обмена и высоком риске развития разнообразных осложнений.

Какие осложнения наиболее характерны для больных СД?

СД — это чрезвычайно коварное заболевание, его естественное течение может усугубляться формированием как микро-, так и макрососудистых осложнений. Изменение секреции инсулина, нарушение толерантности к глюкозе, рано развивающаяся инсулинорезистентность запускают каскад патологических реакций, первоначально приводящих к поражению микрососудов и обуславливающих появление ретино-, нейро- и нефропатии. Неконтролируемая гипергликемия, периваскулярный фиброз, нарушение регуляции кровотока, микро- и макрососудистые взаимодействия, прогрессирующая эндотелиальная дисфункция неумолимо приводят к макрососудистым осложнениям — атеросклерозу, ишемической болезни сердца, инсульту, облитерирующему атеросклерозу сосудов нижних конечностей. Порой появления этих осложнений не стоит ждать на протяжении нескольких лет, многие из них диагностируют уже на момент установления диагноза СД: 26% вновь выявленных больных СД в Украине страдают нейропатией, 17% имеют клинически значимую ретинопатию, 6,5% — нефропатию, 12% — язву стопы, а 4,3% находятся на диализе.

Каковы факторы риска формирования диабетической ретинопатии (ДР)?

Основной фактор риска, определяющий вовлечение в патологический процесс органа зрения, — это длительность СД. В когорте больных СД 2 типа старше 30 лет, страдающих этой метаболической патологией <5 лет, ДР диагностируют у 40% пациентов, получающих инсулин, и 24% лиц, не нуждающихся в его приеме для коррекции уровня гликемии. По мере увеличения длительности СД частота встречаемости ДР резко возрастает: среди пациентов, страдающих СД на протяжении 19 лет, ДР имеют уже 84% больных, находящихся на инсулинотерапии, и 53% лиц, не принимающих инсулин. Проллиферативная ДР развивается у 2% пациентов со стажем заболевания <5 лет и у 25% больных с длительностью СД ≥25 лет.

Однако с момента возникновения ДР другим, не менее значимым фактором риска прогрессирования этого осложнения является степень компенсации гликемии. Гликемический контроль признан главным модифицируемым фактором, при помощи которого можно прогнозировать последующую трансформацию ДР от «простой» фоновой ретинопатии к ретинопатии с присоединением макулопатии, препролиферативной и пролиферативной ретинопатии вплоть до терминальной стадии заболевания — полной утраты зрения.

Когда необходимо проводить обследование больных СД с целью диагностики ДР?

Учитывая необратимость патологических изменений на поздних стадиях заболевания, ДР следует диагностировать как можно раньше. Своевременную диагностику затрудняет первоначально бессимптомное течение ДР: на ранних стадиях больные практически не имеют никаких офтальмологических жалоб и не замечают постепенного снижения остроты зрения. Только при прогрессировании заболевания пациенты начинают предъявлять соответствующие жалобы, причем снижение остроты зрения субъективно ощущается при вовлечении в процесс макулярной области или развитии обширного преретинального кровотечения в стекловидное тело с выраженными/глубокими пролиферативными изменениями. Значимость своевременной диагностики и эффективного лечения ДР сложно переоценить: эти меры позволяют уберечь пациентов от скорбной участи — полной слепоты и инвалидности.

С помощью каких лекарственных средств можно предотвратить развитие ДР?

Для лечения ДР используются различные препараты, однако лишь некоторые смогли подтвердить свою эффективность и безопасность в ходе широкомасштабных клинических испытаний. Одним из таких препаратов является фенофибрат: его результативность в терапии ДР убедительно доказана в проспективном исследовании ACCORD Eye (n=2865), которое являлось частью контролируемого исследования ACCORD (n=10251). Согласно дизайну ACCORD Eye, пациентов, страдавших СД на протяжении 10,0±7,1 года и имевших ДР, рандомизировали для комбинированной терапии фенофибратом (160 мг/сут) и симвастатином или плацебо и симвастатином на протяжении 4 лет. В другом, не менее масштабном исследовании FIELD (n=9795) части больных СД также проводили офтальмологическое обследование (n=1012) и рекомендовали прием фенофибрата (200 мг/сут) или плацебо. Длительность наблюдения в этом испытании составила 5 лет.

В чем особенность исследования FIELD?

Его отличает особая тщательность в анализе достигнутых результатов. Например, первичными конечными точками являлись первичный нефатальный инфаркт миокарда и летальный исход, обусловленный ишемической болезнью сердца. В качестве вторичных конечных точек анализировали частоту развития больших сердечно-сосудистых событий, кардиоваскулярной смерти, геморрагического и негеморрагического инсульта, коронарной реваскуляризации, показатели общей смертности. Большое внимание уделялось третичным конечным точкам — сосудистой и нейропатической ампутации, нефатальному раку, прогрессирующим заболеваниям сетчатки, необходимости лазерного лечения ДР, частоте госпитализации по поводу стенокардии, также анализировались количество и продолжительность всех госпитализаций.

Смог ли фенофибрат повлиять на первичные конечные точки?

В рамках исследования FIELD доказана способность фенофибрата снижать общее количество сердечно-сосудистых событий преимущественно за счет уменьшения случаев нефатального инфаркта миокарда на 24% (отношение рисков, ОР 0,75; 95% доверительный интервал, ДИ 0,62-0,94; p=0,01). Терапия фенофибратом ассоциировалась со снижением общего количества сердечно-сосудистых событий с 13,9 до 12,5% (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80-0,99; p=0,035). Кроме того, прием фенофибрата позволил сократить частоту проведения коронарных реваскуляризаций на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68-0,93; p=0,003).

Способствовало ли применение фенофибрата улучшению состояния почек?

Фенофибрат предотвращал прогрессирование нефропатии: количество пациентов, перешедших от нормоальбуминурии к микроальбуминурии или от микроальбуминурии к макроальбуминурии, в группе плацебо составило 539 (11%) человек, в группе фенофибрата — 466 (10%; p<0,05). Регресс нефропатии до нормоальбуминурии зафиксирован у 9 и 8% пациентов из основной и контрольной группы соответственно (p<0,002). Количество больных, нуждавшихся в диализе и получавших плацебо, превосходило таковое в группе фенофибрата (21 против 16%). Прием фенофибрата способствовал снижению соотношения альбумин/креатинин на 23,7% в отличие от группы плацебо, где этот показатель уменьшился всего лишь на 11,5% (p<0,001; средние различия 13,9%; 95% ДИ 9-18). Терапия фенофибратом ассоциировалась

с меньшим прогрессированием и более выраженным регрессом альбуминурии (14 и 18% соответственно; p<0,001). Скорость клубочковой фильтрации на протяжении 5 лет терапии фенофибратом снижалась менее значимо, чем в группе плацебо. Следует подчеркнуть, что зафиксированная положительная динамика отмечалась во всех подгруппах, включая пациентов, получавших блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Повлиял ли фенофибрат на необходимость выполнения ампутаций конечностей?

Доказано, что прием фенофибрата ассоциируется со снижением риска первой нетравматической ампутации на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,44-0,94; p=0,02), а также вероятности выполнения малых ампутаций (ниже лодыжки) — на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,34-0,85; p=0,007). Фенофибрат уменьшал частоту малых ампутаций без заболеваний крупных сосудов на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30-0,94; p=0,027). Интересно, что влияние фенофибрата на частоту первой ампутации не отличалось среди пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным гликемическим контролем, наличием/отсутствием дислипидемии, принимавших / не принимавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор РААС. Несмотря на то что снижение частоты первой, СД-обусловленной ампутации возникало только после 1,5 года терапии фенофибратом, впоследствии кривые совокупного риска, характеризующие вероятность проведения ампутации при приеме плацебо и фенофибрата, продолжали достоверно расходиться в течение 5-летнего периода наблюдения.

Смог ли фенофибрат предотвратить вероятность развития ДР?

Вероятность развития всех видов ретинопатии на фоне приема фенофибрата достоверно уменьшалась (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56-0,84; p=0,0002), в том числе пролиферативной ДР (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52-0,93; p=0,015) и ДР с макулярным отеком (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54-0,87; p=0,02).

В исследованиях ACCORD Eye и FIELD терапия фенофибратом ассоциировалась со снижением прогрессирования ДР на 60% (ОР 0,40; 95% ДИ 0,26-0,61). В этих работах сообщалось об относительно быстром возникновении офтальмологических преимуществ при приеме фенофибрата: они приобретали статистическую значимость уже спустя 8 мес от начала лечения, причем благотворные эффекты фенофибрата в отношении ДР не зависели от наличия/отсутствия дислипидемии.

Какому препарату следует отдавать предпочтение в лечении ДР?

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен качественный оригинальный препарат Трайкор® (Abbott), содержащий 145 мг фенофибрата. Трайкор® обладает множеством полезных действий. Препарат снижает ретинальную экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибирует формирование капиллярной трубки. Благодаря выраженному антиангиогенному эффекту Трайкор® ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток капилляров, индуцированную основным фактором роста фибробластов, а также VEGF-обусловленную пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. За счет антиапоптотической активности препарат уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток и клеток пигментного эпителия сетчатки. Трайкор® обладает выраженным противовоспалительным (ингибирует синтез факторов воспаления), антиоксидантным (увеличивает секрецию супероксиддисмутазы, уменьшает оксидативный стресс), гиполипидемическим (снижает уровень триглицеридов, увеличивает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности — ХС ЛПВП) действиями. Трайкор® препятствует неоангиогенезу, уменьшает проницаемость сосудов и развитие макулярного отека, предупреждая тем самым потерю зрения. Способность предотвращать прогрессирование ДР реализуется вне зависимости от контроля липидов за счет наличия у препарата липиднезависимого механизма (снижение активности VEGF, апоптоза, воспаления, неблагоприятного влияния на эндотелий сетчатки и нейропротекции) и липидопосредованного действия (падение уровня триглицеридов, ХС липопротеинов низкой плотности, увеличение ХС ЛПВП, усиление обратного транспорта ХС и липолиза). Благодаря этим фармакологическим особенностям Трайкор® снижает прогрессирование ДР на 60%. Таким образом, прием фенофибрата (Трайкор® 145 мг) является залогом сохранения остроты зрения у лиц, страдающих СД.

Подготовила Лада Матвеева

ТРАЙКОР® 145 МГ

Фенофібрат

Достовірне зниження прогресування діабетичної ретинопатії^{#1,2}

- **Зниження ретинальної експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF)¹⁻³ і неоваскуляризації сітківки^{*3,5,6}**
- **Зменшення апоптозу пігментного епітелію сітківки, проникності судин^{*1,5} і розвитку макулярного набряку²**

[#] При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії ^{*} Експериментальні дані Nanocrystal – нанокристалл

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. Pathak K. et al. Clin Pharmacokinet (2015) 54:325-357.
5. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24.
6. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ТРАЙКОР® 145 МГ. Реєстраційне посвідчення №UA/7921/01/01, дійсне безстроково.

Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату; допоміжні речовини: сахароза, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **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 біліарний 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 фотоалергія або фототоксичні реакції у період лікування фібратами 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 реакцій гіперчутливості. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При супутньому 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 заниженим. 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. **Особливості 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. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділити 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, свербіжу) 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 слиду з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судомоми 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. Рекомендується 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-ізомальтази, 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. Дієтотерапію, 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 досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглядати 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. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок 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. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні 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 вказаною частотою: Часто $\geq 1/100$; Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гомоцистеїну в крові***. *** Середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 06.03.2018.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися у ТОВ «Абботт Україна»:
01010, м. Київ, вул.Московська 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.
UATRI180302

 **Abbott**