ТРАЙКОР®
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 набряку[2]**

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

Реєстраційне 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 статином, 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). 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 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 занизьким. 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. 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. 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, свербежу) 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 сладжу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною 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. 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 сахарази-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/ризику. 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 ≥ 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. Виробники. Ірландські Лабораторії Фурньє Лімітед, Ірландія. Рецифарм Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 10.09.2021. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Московська, 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, симпозіумах з медичної тематики.

Abbott

UKR2221238

Сучасні можливості лікування діабетичної ретинопатії: у фокусі – фенофібрат

В.Г. Печерій

Рік незламного протистояння російській агресії став черговим викликом медичному суспільству, що надає необхідну допомогу воїнам і цивільному населенню, продовжуючи розвиватися й отримувати нові знання, незважаючи на широкомасштабні воєнні дії. У лютому, майже напередодні скорботної річниці з початку немотивованої російської агресії, відбулася науково-практична конференція «Лютневі зустрічі з офтальмології – 2023» під патронатом ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Тематика конференції охоплювала особливості менеджменту пацієнтів із вибуховими, травматичними ураженнями органів зору та їх наслідками, а також інші причини втрати зору, в тому числі діабетичну ретинопатію (ДР).

Представляємо вашій увазі нашу розмову з лікарем-офтальмологом, ретинологом, лазерним хірургом Вадимом Геннадійовичем Печерієм, автором доповіді «Діабетична ретинопатія: актуальні діагностика та лікування».

Чому ви вирішили присвятити свою доповідь саме ДР?

– ДР являє собою ускладнення цукрового діабету (ЦД), за якого уражаються органи-мішені, в тому числі орган зору. На тлі ЦД погіршується стан усіх структур очного яблука та його додатків, але найбільше страждають мікросудини сітківки, пошкодження яких у термінальній стадії може призводити до повної сліпоти. Наразі реальну кількість хворих на ЦД в Україні встановити неможливо, але, згідно з розрахунковими даними FDA Diabetes Atlas, близько 5,6% населення нашої країни має цю недугу [1]. Відомо, що поширеність ДР у хворих на ЦД становить 35,4%. Третина із цих хворих мають ретинопатію, що загрожує зору. Якщо важко оцінити ситуацію в цифрах, достатньо сказати, що на сьогодні ДР є основною причиною нових випадків сліпоти серед дорослого населення майже в усьому світі, що робить її надзвичайно актуальною проблемою.

Які особливості перебігу ДР? Чи можна сподіватися на зворотний розвиток ДР?

– На жаль, природний перебіг ДР характеризується неухильним прогресуванням із проходженням стадій: від непроліферативної через препроліферативну до проліферативної стадії [2]. Для кожної стадії характерні свої зміни на очному дні. До мікроаневризм та інтраретинальних крововиливів поступово додаються інфаркти шару нервових волокон сітківки (м'які ексудати) та інтраретинальні мікросудинні аномалії (ІРМА). На наступному етапі формуються проліферативні зміни (неоваскуляризація, гліоз), що загрожують вітреальними крововиливами (гемофтальм), тракційним відшаруванням сітківки та неоваскулярною глаукомою, котрі стають безпосередніми причинами повної втрати зору. На будь-якій стадії захворювання можливе виникнення діабетичного макулярного набряку (ДМН), що може значно знижувати гостроту зору [3].

Зважаючи на вищезазначене, найефективнішими способами боротьби із ЦД-індукованою сліпотою вважають постійну компенсацію діабету, ранню діагностику та своєчасне лікування ДР із використанням усіх доступних терапевтичних, лазерних і хірургічних методів.

Чи змінилися способи діагностики ДР на сучасному етапі розвитку медицини?

– Основою діагностики ДР залишається огляд очного дна. На сьогодні існує безліч методів візуалізації. Пряма офтальмоскопія досі залишається одним із найбільш розповсюджених і доступних методів, але дає можливість побачити лише невелику ділянку заднього відрізку ока одночасно. Також за допомогою прямого офтальмоскопу важко роздивитися периферію сітківки. Діагностика за допомогою бінокулярного непрямого офтальмоскопу (БНО) дає об'ємну картину та допомагає швидко оцінити стан більшої ділянки очного дна. Але БНО є відносно коштовними, тому на практиці ними користуються не так багато офтальмологів, а золотим стандартом діагностики ДР є біомікроофтальмоскопія із щілинною лампою з безконтактними лінзами. Сучасні технології привносять певні практичні доповнення в діагностичний процес: ми можемо використовувати, скажімо так, «непряму смартфоноскопію», тобто застосовувати свій смартфон і лінзи 14-40D для отримання фото/відео сітківки біля ліжка хворого і навіть в умовах блекауту. В арсеналі сучасних офтальмологів також є спеціальні фундус- і ретинальні камери, лазерні скануючі офтальмоскопи, які дозволяють отримувати зображення очного дна й оцінювати наявність і стадію ураження сітківки.

Якісну та кількісну оцінку сітківки при макулярному набряку здійснюють за допомогою оптичної когерентної томографії, яка до того ж дає змогу моніторувати перебіг захворювання та відстежувати результати лікування.

Сучасні підходи до лікування ЦД та корекції уражень інших органів-мішеней ґрунтуються на компенсації вуглеводного обміну. Чи правомірний цей підхід у терапії ДР? Які сучасні стандарти лікування ДР?

– Безперечно, незалежно від форми та стадії ДР лікування та профілактика цієї патології ґрунтуються на нормалізації вуглеводного обміну, рівня артеріального тиску, показників обміну ліпідів.

Згідно зі Стандартами лікування діабету Американської діабетичної асоціації, традиційним лікуванням на проліферативній стадії ДР і в деяких випадках у пацієнтів із тяжкою непроліферативною ДР вважають панретинальну лазерну фотокоагуляцію, здатну уповільнювати прогресування ретинопатії, стабілізувати стан сітківки та сприяти регресуванню видимих діабетичних змін, зменшуючи у 2,5 раза кількість пацієнтів, які протягом життя стикнуться зі слабкозорістю та сліпотою [4]. Золотим стандартом лікування ДМН вважають інтравітреальне введення інгібіторів ангіогенезу: бевацизумабу, ранібізумабу, афліберсепту, бролуцизумабу. В Україні для лікування ДМН зареєстровано афліберсепт.

Чи існує золотий лікування ДР на ранніх стадіях?

– Традиційно хворим на ДР призначають вітаміни групи В, α-ліпоєву кислоту, тваринні депротеїнізовані гемодіалізати, але жоден із цих препаратів не має доведеної ефективності щодо здатності запобігати розвитку та прогресуванню ДР. Єдиним таблетованим препаратом, який довів свою здатність сповільнювати прогресування ДР, є фенофібрат (Трайкор®). Фенофібрат вважають препаратом із двома незалежними механізмами дії. Перший – ліпідзалежний, який реалізується завдяки активації ApoA1, що сприяє зниженню вмісту вільних жирних кислот, зменшенню пошкодження ендотелію та падінню концентрації фосфоліпази А2. Ліпіднезалежний механізм дії фенофібрату ґрунтується на запобіганні апоптозу та наявності нейропротективної, протизапальної, антиангіогенної й антиагрегантної активності, завдяки чому зменшується проникність гематоретинального бар'єра, знижуються гіперекспресія судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і сироваткові концентрації прозапальних цитокінів, таких як: інтерлейкін-1β (ІЛ-1β) та фактор некрозу пухлини. В експериментальних моделях фенофібрат зменшував концентрації ще ширшого спектра цитокінів, які можуть сприяти розвитку ДР: ANGPTL3, ІЛ-1β, ІЛ-6, інтегрин αβV3, Bax, P53, VEGF [5, 6].

Які клінічні дослідження довели ефективність фенофібрату в лікуванні ДР?

– Ефективність фенофібрату в лікуванні ДР доведена не тільки в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), а й у систематичних оглядах і метааналізах. Якщо розглядати дані РКД, то слід навести результати масштабних випробувань ACCORD Eye та FIELD, які були опубліковано відповідно у 2010 та 2007 рр. [7-9].

У дослідженні ACCORD Eye обстежили велику кількість пацієнтів із ЦД (n=2856), частка з яких потім узяла участь у субдослідженні ACCORD Eye-Lipid (n=1593), згідно з дизайном якого хворим призначали фенофібрат (n=806) або плацебо (n=787). Прогредієнтний перебіг ДР діагностували як прогресування захворювання на ≥3 кроки за шкалою тяжкості ETDRS або розвиток проліферативної ДР, що потребувала застосування лазерної фотокоагуляції чи вітректомії (рис. 1). У дослідженні ACCORD Eye встановлено, що завдяки призначенню фенофібрату відносний ризик прогресування ДР у загальній популяції (n=1593) знижувався на 40% (p=0,006), тоді як у підгрупі пацієнтів із вихідною ДР (n=817) – на 57% (відношення шансів –0,43; 95% довірчий інтервал від –0,27 до –0,70).

Результати ACCORD Eye-Lipid свідчать, що застосування фенофібрату вірогідно зменшує ризик прогресування ДР порівняно з плацебо: 6,5% проти 10,2% відповідно (скореговане відношення шансів 0,60; 95% довірчий інтервал 0,42-0,87; p=0,006).

У дослідженні FIELD аналізували ефективність лазерної терапії у хворих на ЦД (n=9795) з окремим проведенням офтальмологічного субдослідження (n=1012). Протягом періоду спостереження, медіана якого становила 5 років, ДР діагностували у 8% пацієнтів. У цьому РКД ефективність фенофібрату також порівнювали з плацебо, але оцінювали інший кінцевий результат: потребу в лазерній фотокоагуляції з приводу ДР і прогресування ДР. Згідно з результатами офтальмологічного субдослідження FIELD застосування фенофібрату в осіб із наявною ДР сприяє зниженню відносного ризику прогресування цього ускладнення на 73% (p=0,004; рис. 2).

Отримані дані повністю узгоджуються з результатами дослідження ACCORD Eye, в якому фенофібрат запобігав прогресуванню ДР більшою мірою в пацієнтів зі вже наявною ДР.

Фенофібрат ефективний лише на ранніх етапах розвитку ДР?

– Доведено, що фенофібрат зменшує потребу в лазерній коагуляції в пацієнтів із пізніми стадіями ДР: протягом 5-річного періоду спостереження за великою популяцією хворих (n=9795) констатовано зниження потреби в проведенні першої лазерної коагуляції та зменшення загальної кількості сеансів лазерної коагуляції, відповідно, на 31 та 37% в осіб, які отримували фенофібрат [7]. Призначення фенофібрату дає змогу знизити потребу в лазерному лікуванні ДМН, а також інтравітреальних уведеннях інгібіторів ангіогенезу на 22% у хворих на ЦД 2 типу. Встановлено, що додавання фенофібрату до стандартної терапії ДМН добре відображається на центральній товщині макули: комбінація стандартної схеми лікування ДР із додаванням фенофібрату (160 мг/добу) протягом 6 міс сприяє вірогідному зменшенню центральної товщини макули на 31,5%, тоді як застосування тільки стандартного лікування забезпечує потоншення лише на 21,1%.

Призначення фенофібрату хворим на ДР відповідає сучасним міжнародним рекомендаціям?

– Наявність такої впевненої доказової бази та результатів у реальній клінічній практиці дало фенофібрату можливість отримати визнання в усьому світі та зайняти відповідне положення в міжнародних настановах. Фенофібрат уперше з'являється в стандартах лікування ДР у 2012 р., коли Королівська колегія офтальмологів Великої Британії рекомендувала додавати фенофібрат до статинів при лікуванні непроліферативної ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу [10]. У 2013 р. Канадська діабетична асоціація радила призначати фенофібрат хворим на ЦД 2 типу як засіб, який довів свою здатність уповільнювати прогресування ДР [11]. Американська діабетична асоціація в Стандартах лікування діабету з року в рік розміщає положення, згідно з яким прогресування ретинопатії в пацієнтів із дисліпідемією може бути сповільнено шляхом додавання фенофібрату, особливо за легкого перебігу непроліферативної форми ДР [12].

Сприятливий вплив фенофібрату обмежений лише органом зору? Чи доцільно застосовувати цей препарат у хворих на ЦД 1 типу?

– Фенофібрат діє як на мікро-, так і на макросудинному рівні, захищаючи нижні кінцівки від нетравматичної ампутації, нирки – від діабетичної нефропатії та хронічної хвороби нирок, серцево-судинну систему – від різноманітних судинних катастроф. Нині триває активне дослідження здатності фенофібрату запобігати виникненню мікросудинних ускладнень й уповільнювати прогресування ДР у хворих на ЦД 1 типу.

Як можна резюмувати сучасні погляди щодо лікування ДР залежно від стадії патологічного процесу?

– Лазерна терапія визнана золотим стандартом лікування пізніх стадій ДР, вона уповільнює прогресування ДР і зменшує кількість пацієнтів, що сліпнуть. Інтравітреальне введення інгібіторів ангіогенезу являє собою золотий стандарт лікування ДМН; нині досліджується ефективність інгібіторів ангіогенезу в лікуванні ДР і неоваскулярної глаукоми. Призначення фенофібрату із метою лікування ДР, особливо на ранніх стадіях, сприяє уповільненню прогресування ДР, зменшенню потреби в лазерній коагуляції та інтравітреальних ін'єкціях, підвищує ефективність інших видів лікування. Комбіноване застосування всіх перелічених методів можна вважати найбільш дієвим та ефективним способом сучасної терапії ДР.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Тетяна Можина***

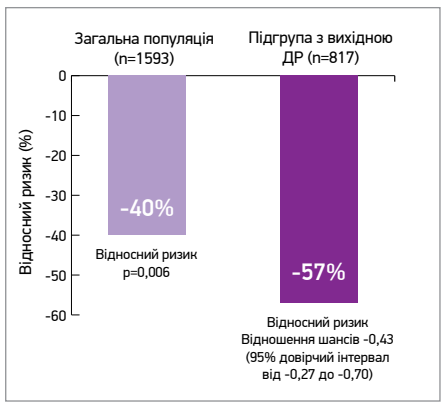

Рис. 1. Ключові результати дослідження ACCORD Eye: прогресування ДР залежно від вихідної наявності ретинопатії

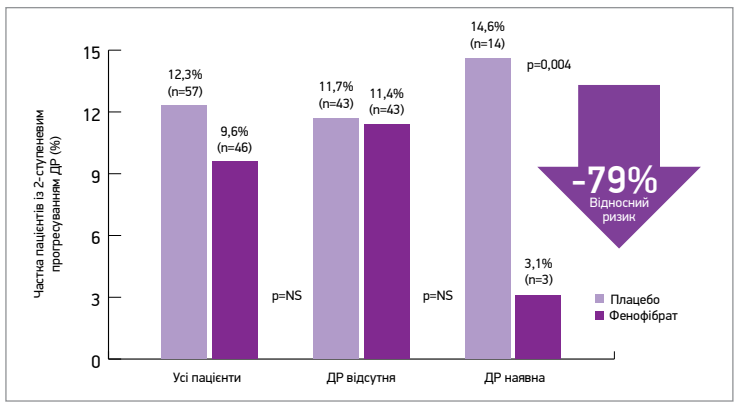

Рис. 2. Ключові результати офтальмологічного субдослідження FIELD: відносний ризик 2-ступеневого прогресування ДР у разі застосування фенофібрату порівняно з плацебо