

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

## ДІАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТІЯ: НОВИЙ ПІДХІД ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ (Огляд літератури)

Діабетична ретинопатія (ДР) — порушення в сітківці ока клітинного метаболізму, ретинального кровотоку й функціонування ретинальних капілярів унаслідок структурних, фізіологічних і біохімічних змін, спричинених хронічним підвищеним рівнем глюкози крові [1]. ДР залишається одним із найчастіших проявів універсальної діабетичної мікроангіопатії, основною причиною сліпоти. **ДР — основне мікросудинне ускладнення цукрового діабету (ЦД) і провідна причина сліпоти в дорослого населення.** Ураження судин сітківки розвиваються як при ЦД 1-го типу, так і при ЦД 2-го типу [2]. Судинним змінам у сітківці передують порушення мікроциркуляції в судинах кон'юнктиви, які можна виявити з допомогою біомікроскопії практично в усіх хворих на ЦД. Незважаючи на широке впровадження новітніх технологій діагностики та лікування, ДР займає пріоритетне місце серед причин інвалідності за зором серед працездатного населення. Навіть сьогодні очні ускладнення ЦД є величезною медичною та соціальною проблемою у світі [3].

У розвитку ДР значну роль відіграють вік, коли встановлено діагноз ЦД, та тривалість захворювання від його початку. Так, серед пацієнтів із початком ЦД у віці до 30 років частота ДР через 10–12 років зростає до 50 % та понад 75 % — через 20 років [4]. У випадках, коли ЦД діагностують у більш зрілому віці, ДР може розвинути значно швидше та діагностується у 75–80 % хворих уже після 7–8 років. **ДР частіше діагностують через перших 5 років після встановлення діагнозу ЦД та переважно після досягнення пубертатного віку, а при 1-му та 2-му типах ЦД — у середньому у 40 та 20 % хворих відповідно.** Серед факторів ризику розвитку та прогресування ДР визначають компенсацію вуглеводного та інших видів обміну, тривалість ЦД, вік, артеріальну гіпертензію (АГ), захворювання нирок, вагітність, генетичну обумовленість та наявність шкідливих звичок (паління, надмірне вживання алкоголю) [5]. Незадовільний метаболічний контроль є не менш значущим фактором ризику, ніж тривалість захворювання, оскільки підтримання нормального рівня глікемії може суттєво відстрочувати та іноді не допустити появу клінічних

ознак ДР. Клінічне спостереження свідчить, що розвиток супутньої діабетичної нефропатії значно пришвидшує прогресування ДР. Окрім того, порушення ліпідного обміну, анемія, надмірна маса тіла та низька фізична активність також негативно впливають на перебіг цього ускладнення [6]. Важливо пам'ятати, що навіть порушення, які становлять найбільшу небезпеку для стану очей, найчастіше асимптоматичні; хворий про них не знає, якщо не проходить регулярного обстеження в офтальмолога, або до того часу, поки в нього не виникає необоротне погіршення зору.

Існують вірогідні докази того, що використання регулярних обстежень із метою раннього виявлення та диспансерного нагляду діабетичного ураження очей (ретинопатії) є важливими для покращення результатів лікування і прогнозу пацієнтів. Це є особливо необхідним, адже початок ретинопатії може перебігати без явних симптомів [15].

Основні офтальмологічні прояви ДР можна визначити як мікроаневризми, геморагії (інтра-, пре-, субретинальні та вітреальні), м'які та тверді ексудати, набряк (локальний чи дифузний), зміни вен (формування петель, редуплікація), інтратретинальні мікросудинні аномалії або інтратретинальні новоутворені судини без порушення внутрішньої пограничної мембрани, преретинальна неоваскуляризація по всій поверхні сітківки, неоваскуляризація диска зорового нерва (ДЗН), проліферації.

**За даними Кохранівських метааналізів, ангіопротектори, вітаміни, антиоксиданти не в змозі запобігти прогресуванню ДР.** Єдиний вихід — контроль глікемії і АТ, але й тут результати залишають сподіватися на краще. Тому до недавнього часу лікарі були змушені лише спостерігати за прогресуванням ДР, щоб встановити момент неминучого призначення лазерної фотокоагуляції сітківки. До того ж це втручання нерідко безуспішне й має високий ризик виникнення ускладнень. Тому одним із пріоритетних напрямів у лікуванні на сьогодні є запобігання прогресуванню ДР.

© Паньків В.І., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

У лікуванні діабетичної ретинопатії застосовують методи консервативної терапії (що малоефективно), лазеркоагуляцію, кріокоагуляцію та хірургічні методи [16]. В Уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної медичної допомоги хворим на ЦД 2-го типу (МОЗ України, 2012) серед методів лікування ДР рекомендується лише призначення (згідно з показаннями) лазерної фотокоагуляції, а також вітректомії. При цьому системна терапія ДР у цьому офіційному документі не описана.

Упродовж останнього десятиліття активно обговорюються складні взаємозв'язки між ДР і дисліпідемією, а також питання про можливий позитивний вплив гіполіпідемічної терапії на ДР. Відомо, що ЦД і гіперліпідемія поєднуються з ураженням сітківки [7]. При прогресуванні ДР спостерігається вірогідне підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [8].

Дослідження DAIS [9, 17] показало, що застосування фенофібрату у пацієнтів з ЦД 2-го типу призводило до вірогідного уповільнення прогресування коронарного стенозу атеросклеротичного походження на 42 %. У цьому ж дослідженні було показано, що фенофібрат зменшує концентрацію ЛПНЩ разом зі зниженням тригліцеридів і підвищенням ліпопротеїнів високої щільності, підтверджуючи комплексний позитивний вплив препарату на показники ліпідограма.

У 2005 році закінчилося одне з найбільших міжнародних досліджень у галузі ЦД — FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [10, 11]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні FIELD 9795 пацієнтів із ЦД 2-го типу у віці від 50 до 75 років, які до цього не отримували статини, були рандомізовані в групи, яким було призначено плацебо або фенофібрат.

На початку дослідження FIELD було встановлено ДР у 8 пацієнтів. Більшість пацієнтів мали нормальні показники ліпідограма. Через 5 років спостереження 253 пацієнти з групи контролю (5,2 %) порівняно з 178 (3,6 %) пацієнтами, які отримували фенофібрат, потребували лікування ретинопатії методом лазерної фотокоагуляції сітківки. Таким чином була доведена здатність фенофібрату вірогідно знижувати прогресування ДР на 79 %, зменшувати загальну потребу в лазерній фотокоагуляції сітківки на 37 % (у тому числі при макулярному набряку — на 31 %, при проліферативній ретинопатії — на 30 %).

Крім того, у дослідженні FIELD отримані дані про нефропротективну дію фенофібрату. Фенофібрат продемонстрував унікальну здатність знижувати прогресування ДР, діабетичної нефропатії й синдрому діабетичної стопи (майже вдвічі знизити частоту ампутацій) незалежно від наявності змін показників ліпідограма в пацієнтів [12, 13].

Отже, ми маємо докази універсального патогенетичного механізму дії фенофібрату при ЦД 2-го типу.

Цей важливий результат потребував подальших досліджень. Тому в подальшому було проведено суто офтальмологічне субдослідження ACCORD-EYE (2865 учасників) [14]. Його відрізняло використання жорсткіших критеріїв оцінки впливу на прогресування ДР, а також більш розширений набір офтальмологічних методів. Тому результати ACCORD-EYE виявилися переконливішими і об'єктивнішими порівняно з дослідженням FIELD.

У липні 2010 року на щорічному конгресі Американської діабетичної асоціації (ADA) оприлюднено результати дослідження ACCORD-EYE, яке було ініційовано Національним інститутом здоров'я США і Національним інститутом ока США. До цього дослідження були залучені пацієнти з тривалішим перебігом ЦД (10 років порівняно з 5 роками у FIELD); більш високим рівнем глюкози в крові ( $HbA_{1c}$  8,2 % порівняно з 6,9 % у FIELD); більш строгими критеріями оцінки зниження прогресування ДР (більше 3 кроків за шкалою ETDRS проти 1–2 кроків за шкалою ETDRS у FIELD).

Дослідження ACCORD-EYE включало групу з 2856 пацієнтів із ЦД 2-го типу. Упродовж чотирьох років оцінювався вплив різних терапевтичних стратегій на судини сітківки: застосування фенофібрату, інтенсивний контроль глюкози або артеріального тиску (АТ) порівняно із стандартним контролем. У дослідженні прогресування ДР визначалося за допомогою фотографування сітківки або шляхом оцінки необхідності проведення лазерної фотокоагуляції.

Результати дослідження перевершили всі сподівання. Терапія фенофібратом не лише була ефективнішою від суворого контролю глікемії, але й виявилася найбезпечнішою з досліджуваних стратегій (інтенсивний контроль глікемії, артеріального тиску та ліпідів). Інтенсивний глікемічний контроль зменшив прогресування ДР на 30 %. Але при цьому ризик смерті від серцево-судинних ускладнень збільшився на 22 %, тяжкої гіпоглікемії — утричі. Інтенсивний контроль АТ у дослідженні ACCORD не впливав на прогресування ретинопатії.

**Застосування фенофібрату зменшило прогресування ДР істотноше — на 36,3 %. Фенофібрат був призначений пацієнтам без дисліпідемії на тлі терапії статинами, що ще раз довело безпеку застосування комбінації фенофібрату із статинами і незалежність його ефекту при ДР від рівня ліпідів.**

Отже, у другому міжнародному мультицентровому клінічному дослідженні фенофібрат знову підтвердив свою ефективність і безпеку як препарат, що уповільнює розвиток ДР і знижує потребу в лазерній фотокоагуляції сітківки, забезпечуючи стійку ремісію ДР.

Сьогодні в арсеналі лікаря-ендокринолога з'явився новий терапевтичний підхід для ефективної профілактики і зниження прогресування діабетичної ретинопатії — застосування фенофібрату в дозі 145 мг на добу в комплексному лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу.

## Список літератури

1. Fong D.S., Aiello L., Gardner T.W. et al. American Diabetes Association. Retinopathy in diabetes // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27, suppl. 1. — S. 84-S87.
2. Cheung N., Wong T.Y. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2008. — Vol. 27(2). — P. 161-176.
3. Liew G., Wong T.Y., Mitchell P. et al. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality // *Heart*. — 2009. — Vol. 95(5). — P. 391-394.
4. Vijan S., Hofer T.P., Hayward R.A. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283(7). — P. 889-896.
5. Kempen J.H., O'Colmain B.J., Leske M.C. et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 122(4). — P. 552-563.
6. Hovind P., Tarnow L., Rossing K. et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26(4). — P. 1258-1264.
7. Nordwall M., Bojestig M., Arnqvist H.J. et al. Diabetes Complications Study. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47(7). — P. 1266-1272.
8. Bloomgarden Z.T., Drexler A. Fibrate use in diabetes. New concepts // *J. Diabetes*. — 2011. — Vol. 3(1). — P. 1-2.
9. Ansquer J.C., Foucher C., Rattier S. et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 45(3). — P. 485-493.
10. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1849-1861.
11. Keech A., Mitchell P., Summanen P.A. et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1687-1697.
12. Forsblom C., Hiukka A., Leinonen E.S. et al. Effects of long-term fenofibrate treatment on markers of renal function in type 2 diabetes: the FIELD Helsinki substudy // *Diabetes Care*. — 2010. — 33. — P. 215-220.
13. Keating G.M. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. — 2011. — Vol. 11(4). — P. 227-247.
14. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew E.Y., Ambrosius W.T., Davis M.D. et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 233-244.
15. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукрового діабету 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118. — 118 с.
16. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією. Наказ МОЗ України від 15.03.2007 № 117.
17. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study // *Lancet*. — 2001. — 357. — 905-10.

Отримано 16.04.14 ■