



Механизм «нелипидного» действия фенофибрата при диабетической ретинопатии

Д.м.н. Д.В. Липатов

Генеральная Ассамблея ООН в декабре 2006 года приняла отдельную резолюцию по борьбе с сахарным диабетом (СД). Несмотря на это, на сегодняшний день СД и его осложнения продолжают оставаться одними из самых опасных и трудноизлечимых заболеваний человечества в XXI веке. В настоящее время насчитывают более 200 млн больных СД. По прогнозам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, к 2025 году ожидается их рост до 380 млн, к тому же порядка 500 млн человек страдают метаболическим синдромом [1].

В развитых странах диабетическое поражение глаз (отек макулы и пролиферативная диабетическая ретинопатия) остаются лидирующей причиной потери зрения у лиц трудоспособного возраста [2]. Диабетический макулярный отек (ДМО) чаще встречается при СД типа 2, в то время как пролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР) чаще угрожает зрению у пациентов с СД типа 1. Из-за высокой распространенности СД типа 2, ДМО является главной причиной снижения зрения у пациентов с СД.

Приоритетные направления в лечении

Раннее выявление и правильное лечение являются приоритетными направлениями снижения за-

болеваемости при диабетическом поражении глаз. Строгий контроль за уровнем глюкозы в крови и артериального давления стали обязательными условиями ведения этих пациентов. К сожалению, у многих пациентов не удается достичь целевого значения уровня гликированного гемоглобина. В результате этого с развитием основного заболевания прогрессирует и диабетическая ретинопатия.

До настоящего времени лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) остается «золотым стандартом» при лечении далеко зашедших стадий ДР у пациентов с СД. Эффективность метода при правильном и своевременном исполнении по данным различных авторов достигает 80-85%. Однако это лечение не совсем полностью устраивает врачей и пациентов. По данным результатов исследования ETDRS [6], опубликованных в 1991 году, частота осложнений у пациентов, которым была проведена панретинальная ЛКС, существенно снизилась (6% у пациентов с лазерным лечением и 16% у пациентов без лечения). Однако у некоторых пациентов проведение ЛКС сопровождалось умеренным снижением центрального зрения, уменьшением поля зрения, снижением цветового зрения и контрастной чувствительности. Наличие этих неблагоприятных симптомов при-

вело к распространению мнения о том, что лазерное лечение при ДР позволяет избежать слепоты, но редко помогает улучшить зрение. У пациентов с устойчивым ДМО уже после проведения традиционного лазерного лечения успешно применяется интравитреальное введение кортикостероидов. Обычно требуются повторные инъекции. Эта терапия часто сопровождается побочными эффектами, такими как попадание инфекции, стероидная катаракта и повышение внутриглазного давления, которое может привести к возникновению глаукомы [7]. Кроме того, недавние исследования показали, что при ДМО фокальная (решетчатая) ЛКС эффективнее и вызывает меньше побочных эффектов, чем интравитреальное введение триамцинолона [8].

Активно развивающаяся в последнее время витреоретинальная хирургия – дорогое и сложное лечение, которое должно проводиться только опытными специалистами в технически оснащенных центрах. Обычно этот вид лечения используется при пролиферативной ДР и ее осложнениях, грозящих слепотой (тракционная отслойка сетчатки, рецидивизирующий гемофтальм).

Отсутствие препаратов для консервативного лечения диабетической ретинопатии привело к

эндокринология



тому, что в настоящее время многими фармацевтическими компаниями ведутся активные работы по поиску таких средств. Одним из них являются так называемые ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (ранибизумаб, бевацизумаб и др.) [9]. Интравитреальное введение этих препаратов является инвазивной процедурой и требует соответствующих навыков хирурга и стерильного операционного помещения. Кроме того, для поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в стекловидном теле требуются повторные инъекции, что увеличивает риск развития эндофтальмита, кровоизлияний в стекловидное тело и травматической катаракты.

Другой группой исследуемых препаратов являются блокаторы ренин-ангиотензивной системы, которые помимо снижения уровня артериального давления (АД) у пациентов с СД могут оказывать положительное влияние на снижение развития и прогрессирования ДР. Однако исследования на пациентах с СД типа 2 и артериальной гипертензией показали, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы не имеют преимуществ [10] в профилактике или купировании ДР по сравнению с другими препаратами, имеющими сходную эффективность в снижении АД (такими как, например, атенолол).

Патогенез диабетического поражения глаз

Ранее на основании полученных данных, свидетельствующих, что у пациентов с комбинированной дислипидемией повышена частота аномалий сетчатки, было сделано предположение, что измененные уровни триглицеридов и холестерина способствуют развитию диабетической ретинопатии. Микроангиопатия и окклюзия капилляров являются основными звеньями патогенеза диабетической ретинопатии. Эти патологические состояния приводят к нарушению проницаемости ми-

крососудов и разрушению гематофтальмического барьера, что ведет к кровоизлияниям в сетчатку, развитию отека макулы и отеку сетчатки. Кроме того, в эпидемиологических исследованиях показано, что повышение уровней липидов плазмы и, особенно, уровней триглицеридов приводит к отложению мягких и твердых экссудатов в макуле [11].

Фенофибрат является агонистом рецептора, активируемого типом альфа (PPAR-α). Этот рецептор играет критическую роль в регуляции транскрипции факторов липидного метаболизма и воспаления.

Возможными механизмами «нелипидного» действия (то есть не связанными с воздействием на липиды), посредством которых фенофибрат предотвращает или купирует развитие ДР, могут быть следующие [12].

1. Фенофибрат подавляет ангиогенез *in vivo* и *in vitro* [13]. Помимо своего антипролиферативного эффекта, фенофибрат подавляет апоптоз, вызванный повышенной концентрацией глюкозы в эндотелиальных клетках. Более того, было продемонстрировано, что в эндотелиальных клетках сетчатки человека фенофибрат предотвращает апоптоз, вызванный посредством PPAR-α – независимого каскада реакций [14].
2. Рецепторы PPAR-α связаны с противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Эти эффекты могут использоваться в профилактике лейкостаза (нарушении адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам), играющего важную роль в патогенезе пролиферативной ДР [15].
3. Активация PPAR-α рецепторов также имеет нейропротективный эффект [16]. Это может иметь значение в профилактике нейродегенерации сетчатки – важного и имеющего решающее значение события, наступающего при ДР еще до того, как могут быть обнаружены сосудистые нарушения.
4. Фенофибрат блокирует альдо-

Недавно были опубликованы результаты двух многолетних многоцентровых исследований. В исследовании FIELD, проводимом в 2000-2005 гг., было получено достоверное снижение потребности в первом лазерном лечении сетчатки у пациентов с преимущественно начальными стадиями СД типа 2, получавших фенофибрат 200 мг. Эффект при приеме препарата проявлялся уже через 8 месяцев от начала лечения. Исследование ACCORD-EYE (2004-2009 гг.) подтвердило полученные ранее положительные результаты в снижении прогрессирования диабетической ретинопатии и уменьшения случаев макулярной отека у пациентов, получавших фенофибрат. В исследовании ACCORD-EYE фенофибрат достоверно снизил прогрессирование ретинопатии на 40%. Представляет интерес тот факт, что результаты были получены при отсутствии дислипидемии у этих пациентов на момент назначения фенофибрата, что может говорить о «нелипидном» механизме действия фенофибратов при СД.

зоредуктазу – то есть фермент, который активируется при избытке глюкозы. Альдозоредуктаза отвечает за образование избыточного количества сорбитола, который приводит к отеку и гибели клеток.

5. Фенофибрат улучшает микроциркуляцию в сосудах, снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, снижает синтез фибриногена.

Таким образом, положительное влияние фенофибрата при диабе-



Целесообразно рекомендовать фенофибрат пациентам с СД типа 2 (с или без липидемии), имеющим признаки диабетической ретинопатии почти на любой стадии (от непролиферативной до пролиферативной с тяжелыми осложнениями).

тической ретинопатии проявляется на всех стадиях прогрессирования, начиная от стадии небольших начальных проявлений, характеризующихся повышенной проницаемостью ретинальных сосудов (непролиферативная ретинопатия), до изменений, связанных с окклюзией сосудов (препролиферативная ретинопатия), а затем до наиболее тяжелой стадии диабетического поражения сетчатки, которая характеризуется разрастанием новообразованных сосудов и фиброзной ткани (пролиферативная ретинопатия)

Перспективы лечения

Основными составляющими профилактики и купирования развития ДР были и остаются ин-

тенсивный контроль уровня глюкозы в крови и уровня АД. Однако фенофибрат, изначально не предназначенный для лечения ДР, стал новым вспомогательным средством при терапии данной патологии. Проведенные исследования показали, что фенофибрат не влияет на частоту наступления диабетической ретинопатии. Он снижает прогрессирование уже имеющейся ДР, сокращает потребность в лазерном лечении при ДМО и пролиферативной ДР. Важно подчеркнуть, что этот положительный эффект не зависит от сыровоточных уровней липидов. Другими словами мы имеем право говорить о нелипидном действии фенофибрата уже без кавычек.

В связи с этим целесообразно рекомендовать фенофибрат пациентам с СД типа 2 (с или без липидемии), имеющим признаки диабетической ретинопатии почти на любой стадии (от непролиферативной до пролиферативной с тяжелыми осложнениями). Тем не менее, перед тем как этот препарат будет рекомендован к применению при ДР (в моно- или комбинированной терапии), должны быть изучены механизмы, посредством которых фенофибрат оказывает свое положительное воздействие. Ве-

роятно, последующие исследования будут касаться вопроса о проникновении препарата в ткани глаза и взаимодействии с гемато-офтальмическим барьером. Этот вопрос актуален для рекомендаций по способу применения фенофибрата: системно или местно (непосредственно интраокулярно) для повышения его эффективности в лечении ДР.

Заключение

Таким образом, фенофибрат является эффективным и широкодоступным препаратом, который продемонстрировал высокую эффективность в профилактике диабетического поражения глаз у пациентов с СД типа 2, что наряду с уменьшением потребности в лазерной терапии у широкого спектра пациентов приводит к снижению риска прогрессирующей потери зрения при диабете. Фенофибрат препятствует появлению изменений, связанных с риском потери зрения при диабетической ретинопатии у пациентов с СД типа 2. Примечательным является и тот факт, что эффективность фенофибрата в профилактике ДР и макулярного отека не зависит от уровней глюкозы крови и исходных концентраций липидов. ❁

Литература →
С. 62

Эндокринология

ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА 2 ТИПА

Всего 1 таблетка в сутки
В любое удобное время

ТРАЙКОР 145 мг
ФЕНОФИБРАТ

Видимые эффекты терапии

- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии¹
- На 47% снижает ампутации по причине диабета¹
- На 42% снижает прогрессирование коронарного атеросклероза²

 **Abbott**
A Promise for Life

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11; факс: (495) 411-69-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
www.abbott-products.ru



1. FIELD Study substudy, 2008
2. DA IS Study, 2001



Литература

И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

Антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом типа 2: возможности комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 3–25.
2. Kannel W.B., Schwartz M.J., McNamara P.M. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study // *Dis Chest*. 1969. Vol. 56. № 1. P. 43–52.
3. Stamler J., Neaton J.D., Wentworth D.N. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease // *Hypertension*. 1989. Vol. 13. Suppl. 5. 12.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration // Lancet*. 2002. Vol. 360. № 9349. P. 1903–1913.
5. Miura K., Davignus M.L., Dyer A.R. et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry // *Arch. Intern. Med*. 2001. Vol. 161. № 12. P. 1501–1508.
6. Goldberg A.I., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension // *Am. J. Cardiol*. 1995. Vol. 75. № 12. P. 793–795.
7. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): SHEP Cooperative Research Group // *JAMA*. 1991. Vol. 265. P. 3255–3264.
8. Beltman F.W., Heesen W.F., Smit A.J. et al. Effects of Amlodipine and Lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension // *Blood Pressure*. 1998. Vol. 7. P. 109–117.
9. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies // *Amer. J. Hypertens*. 1992. Vol. 5. P. 95–110.
10. Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients // *Med. Arh. (Bosnia and Hercegovina)*. 2005. Vol. 59. № 6. P. 346–348.
11. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. P. 2417–2428.
12. Farsang Cs. és mtsai a HAMLET Vizsgálok nevében. A lisinopril és az amlodipin kombinációjának előnyei az antihypertensiv terápiában. A Hypertoniában adott Amlodipin 5 mg és Lisinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és Együtt alkalmazott Terápiaként (HAMLET). Multicentrikus vizsgálat eredményei // *Hypertonia és nephrologia*. 2005. Vol. 8. № 2. P. 72–78.

Д.В. Липатов

Механизм «нелипидного» действия фенофибратов при диабетической ретинопатии

1. Дедов И.И. Новые возможности терапии сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. 2009. Спец. выпуск. С. 1–3.
2. Congdon N.G., Friedman D.S., Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today // *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2057–2060.
3. Fong D.S., Aiello L.P., Ferris F.L. et al. Diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 2540–2553.
4. Nguyen T.T., Wong T.Y. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders // *Trends Endocrinol. Metab*. 2006. № 17. P. 262–268.
5. Caldwell R.B., Bartoli M., Behzadian M.A. et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress // *Curr. Drug. Targets*. 2005. № 6. P. 511–524.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9 // *Ophthalmol*. 1991. Vol. 98. P. 766–785.
7. Mohamed Q., Gilles M.C., Wong T.Y. Management of diabetic retinopathy // *JAMA*. 2007. Vol. 298. P. 902–916.
8. Cunningham E.T., Adamis A.P., Altaweel M. et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, and anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmol*. 2005. № 112. P. 1747–1757.
9. Jorge R., Costa R.A., Calucci D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study) // *Retina*. 2006. № 26. P. 1006–1013.
10. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. P. 713–720.
11. Lyons T.J., Jenkins A.J., Zheng D. et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004. № 45. P. 910–918.
12. Simo R., Ernandes K. Advanced in the medical treatment of DR.
13. Yokogama Y., Shigeto T., Tsuchida S. et al. Clofibrate acid, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha inhibitor, inhibits growth of human ovarian cancer // *Mol. Cancer Ther*. 2007. 6. P. 1379–1386.
14. Kim J., Ahn J.H., Kim J.H. et al. Fenofibrate regulated retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway // *Exp. Eye Reserch*. 2007. Vol. 84. P. 886–893.
15. Israeli-Konarakis Z., Reaven P.D. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications // *Cardio Rev*. 2005. Vol. 13. P. 240–246.
16. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 2401–2411.

В.Н. Храмлилин

Диабетическая полинейропатия. Современный взгляд на проблему

1. Бреговский В.В., Посохина О.В., Карпова И.А. Прединдикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой // *Терапевт. архив*. 2005. № 10. С. 15–19.
2. Комельгина Е.Ю., Волкова А.К., Мысина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиооктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // *Фарматека*. 2006. № 17.
3. Храмлилин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической