



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99093** (13) **C2**

(51) МПК (2012.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 27/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2008 05980	(72) Винахідник(и):	Анске Жан-Клод (FR), Кіч Ентоні (AU)
(22) Дата подання заявки:	10.11.2006	(73) Власник(и):	ЛАБОРАТОРІЗ ФУРНЬЄ С.А., 28 boulevard Clemenceau, B.P. 27912, F- 21079 Dijon Cedex, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.07.2012	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05292388.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0482498 A, 29.04.1992 EP 1325745 A, 09.07.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.11.2005		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.09.2008, Бюл.№ 17		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.07.2012, Бюл.№ 14		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2006/068352, 10.11.2006		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ФЕНОФІБРАТУ АБО ЙОГО ПОХІДНОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування фенофібрату або його похідного у виготовленні ліків для лікування ретинопатії.

UA 99093 C2

Даний винахід стосується застосування фенофібрату або його похідного у виготовленні ліків для попередження та/або лікування ретинопатії.

Діабет є розладом, при якому організм нездатний правильно метаболізувати вуглеводи (наприклад, споживані з їжею крохмалі, цукри, целюлозу). Дане захворювання характеризується підвищеним вмістом цукру в крові (гіперглікемією) та сечі, неадекватним виробленням та/або використанням інсуліну і спрагою, почуттям голоду та втратою маси. Діабетом страждає приблизно 2% населення. Інсулінозалежний діабет (тип 1) складає 10-15% від всіх випадків захворювання діабетом, інші приходяться на інсуліннезалежний діабет (тип 2).

Діабетична ретинопатія є одним з найбільш руйнівних для здоров'я мікроеваскулярних ускладнень діабету. Діабетична ретинопатія є специфічним мікроеваскулярним ускладненням, характерним як для діабету типу 1, так і для діабету типу 2. Майже у всіх пацієнтів, що страждають діабетом типу 1, і у більш ніж 60% пацієнтів, що страждають діабетом типу 2, при тривалості захворювання 20 років виявляється ретинопатія, що має ту чи іншу ступінь виразності. Крім того, у діабетиків з підвищеним рівнем систолічного артеріального тиску ретинопатія розвивається раніше та протікає в більш тяжкій формі. У середньому при ретельному очному дослідженні легкі ретинальні порушення виявляються приблизно через сім років після виявлення діабету, але ушкодження, що є загрозою для зору, звичайно з'являється набагато пізніше. Розвиток діабетичної ретинопатії може закінчитися сліпотою. Діабетична ретинопатія є другою причиною набутої сліпоти в розвинених країнах після старечої дегенерації жовтої плями. Встановлено, що ризик розвинення сліпоти у діабетичного пацієнта в 25 разів вище, ніж у популяції в цілому. Зараз відсутнє профілактичне або фармакологічне лікування, що виліковує дане ускладнення. Єдиним лікуванням є лазерна ретинальна фотокоагуляція або, у найбільш тяжких випадках, вітректомія.

Діабетична ретинопатія є прогресуючим діабетичним ускладненням. Вона розвивається від стадії, названої "проста" або початкова (фонова) ретинопатія, до кінцевої стадії, названої "проліферативна ретинопатія", що характеризується формуванням тонких ретинальних новостворених судин, що приводить до великих геморагій, інколи з відшаруванням сітківки, і до втрати зору. При простій ретинопатії мікросудинні ушкодження характеризуються мікроаневризмами, нечисленними петехіальними геморагіями, ексудатами та венозними дилатаціями. Форма простої ретинопатії може не мати клінічних виявів протягом довгого періоду часу. При посмертних дослідженнях сітківки діабетичних пацієнтів на стадії простої ретинопатії можна спостерігати клітинні та структурні ушкодження ретинального капіляра в порівнянні із сітківкою нормальних суб'єктів приблизно такого ж віку. Якщо проліферативну ретинопатію не лікувати, приблизно у половини суб'єктів із цим захворюванням протягом п'яти років розвивається сліпота, тоді як у суб'єктів, що одержують лікування, такий результат має місце тільки в 5% випадків.

При ранньому виявленні діабетичної ретинопатії її можна лікувати з використанням лазерної фотокоагуляції.

Лазерне лікування звичайно проводять амбулаторно в затемненому приміщенні; в око пацієнта закапують анестезуючі краплі, на око пацієнта поміщають контактні лінзи, і потім проводять лікування пацієнта з використанням лазерної установки. Залежно від стану ока кожне лікування може мати свої незначні відмінності. Лазер може бути дуже точно спрямований у певне місце на сітківці. Кожен яскравий світловий спалах може тривати 0,1 секунди або менше. Одним з найбільш часто використовуваних лазерів є Argon Green, з довжиною хвилі 530 нм, але можуть бути використані й інші довжини хвиль, які в такому ж ступені ефективні.

Для лазерного лікування макулопатії в середньому може знадобитися 100 опіків, але ця цифра варіює від усього декількох опіків до 250. Може знадобитися більше одного сеансу.

Для лікування препроліферативної ретинопатії, тяжкої препроліферативної або проліферативної ретинопатії в ході кожного лазерного лікування часто наносять 1000 опіків чи більше. Лазерному опроміненню піддають бічні або "периферичні" області сітківки, але не її центральний відділ; що є основною відмінністю лазерного лікування проліферативної ретинопатії у порівнянні з лікуванням макулопатії. 30-літньому суб'єкту з великою кількістю новостворених судин для запобігання росту новостворених судин може знадобитися 6000 лазерних опіків на око, або ще більше.

Попередження розвитку або прогресування діабетичної ретинопатії дає можливість зберегти зір при відносно низьких витратах у порівнянні з витратами, пов'язаними із втратою зору. Відповідно, задача даного винаходу полягає в тому, щоб запропонувати додаткову можливість, що робить внесок у попередження розвитку або прогресування діабетичної ретинопатії.

Даний винахід оснований на виявленні того факту, що пацієнти, які приймають фенофібрат або його похідне, відчувають потребу в меншому лікуванні з використанням ретинальної

лазерної терапії, ніж пацієнти, розподілені в групу плацебо. Результати, одержані при проведенні великого клінічного дослідження, демонструють сприятливу дія фенофібрату в попередженні ретинопатії.

Відповідно до першого аспекту даний винахід стосується застосування фенофібрату або його похідного у виготовленні ліків для попередження та/або лікування ретинопатії, зокрема, діабетичної ретинопатії.

Згідно із даним винаходом "попередження" визначене як попередження розвитку або прогресування діабетичної ретинопатії.

Згідно із даним винаходом "діабетична ретинопатія" визначена як тяжка непроліферативна форма діабетичної ретинопатії, проліферативні форми діабетичної ретинопатії, макулярний набряк і тверді ексудати.

Згідно із даним винаходом фенофібрат або його похідне можна застосовувати в попередженні ретинопатії. Фенофібрат є 1-метилетилловим ефіром (ізопропіловим ефіром) фенофіброєвої кислоти, тобто, фенофібратом (INN). У контексті даного опису термін "фенофіброєва кислота" стосується 2-[4-(4-хлорбензоїл)феноксиг]метилпропанової кислоти.

Похідне фенофібрату може бути фенофіброєвою кислотою, а також фізіологічно прийнятною сіллю фенофіброєвої кислоти. Фізіологічно прийнятні солі за даним винаходом краще є солями приєднання основ. Дані солі приєднання основ включають солі з неорганічними основами, які включають гідроокси металів або карбонати лужних металів, лужноземельних металів або перехідних металів, але не обмежені ними, або солі з органічними основами, які включають аміак, основні амінокислоти, такі як аргінін та лізин, аміни, наприклад, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін, діетиламін, етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, 1-аміно-2-пропанол, 3-аміно-1-пропанол або гексаметилентетраамін, насичені циклічні аміни, що містять 4-6 кільцевих атомів вуглецю, які включають піперидин, піперазин, піролідін і морфолін, але не обмежені ними, та інші органічні основи, наприклад, N-метилглюкамін, креатин та трометамін, і четвертинні сполуки амонію, які включають тетраметиламоній тощо, але не обмежені ними, без обмеження даними органічними основами. Солі з органічними основами краще утворені з амінокислотами, амінами або насиченими циклічними амінами. Кращі солі з неорганічними основами краще утворені з катіонами Na, K, Mg і Ca.

В одному втіленні винаходу сіль фенофіброєвої кислоти вибрана з групи, що складається із солей, утворених з холіном, етаноламіном, діетаноламіном, піперазином, кальцієм і трометаміном. Дані солі можуть бути отримані відповідно до ідей, викладених в заявці на патент США 20050148594.

Ліки за винаходом можуть бути будь-яким фармацевтичним препаратом, придатним для фенофібрату, таким як препарати, описані в WO 00/72825 і посиланнях, наведених в даному описі, наприклад, в патентах США №№ 4800079, 4895726, 4961890, EP-A 0793958 і WO 82/01649. Інші препарати фенофібрату описані в WO 02/067901 і посиланнях, наведених в даному описі, наприклад, в патентах США №№ 6074670 і 6042847.

Крім фенофібрату або його похідного препарати можуть містити одну чи більш ніж одну іншу активну речовину, особливо речовини, що мають дію, подібну до дії фенофібрату, наприклад, речовини, вибрані з групи, що складається з інших агентів, які регулюють рівень ліпідів, таких як інші фібрати, наприклад, безафібрат, ципрофібрат і гемфіброзил, або статини, наприклад, ловастатин, мевінолін, правастатин, флувастатин, аторвастатин, ітавастатин (itavastatin), мевастатин, розувастатин, велостатин (velostatin), синвінолін (synvinolin), симвастатин, церивастатин і багато інших, наведені, наприклад, в WO 02/67901 та відповідних цитатах в даному описі, але не обмежені ними, а також з придатних активних речовин інших типів.

Фенофібрат або його похідне звичайно складає від приблизно 5 % до приблизно 60 % мас, краще, від приблизно 7 % до приблизно 40 % мас. і, зокрема, від приблизно 10 % до приблизно 30 % мас. від маси препарату. Цифрові дані, виражені в % мас, основані, якщо не зазначене інше, на загальній масі препарату.

Препарати за даним винаходом містять фізіологічно прийнятні ексципієнти. Фізіологічно прийнятні ексципієнти є ексципієнтами, про які відомо, що вони можуть бути використані в секторах фармацевтичної промисловості та суміжних областей, особливо ексципієнти, перелічені у відповідних фармакопеях (наприклад, DAB (фармакопея Німеччини), Ph. Eur. (Європейська фармакопея), BP (фармакопея Великобританії), NF (Національний (фармацевтичний) формуляр), USP (фармакопея США)), а також іншими ексципієнтами, які мають властивості, що не погіршують фізіологічне використання.

Ексципієнти звичайно є стандартними фармацевтичними ексципієнтами, наприклад, наповнювачами, такими як цукрові спирти, наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза,

маніт, сорбіт і ксиліт, ізомальтоза, продукти оцукрювання крохмалю, тальк, сахароза, крохмаль зернових культур або картопляний крохмаль, але не обмежені ними, які присутні в концентрації від приблизно 0,02 % до приблизно 50 %, краще від приблизно 0,20 % до приблизно 20 % мас. від загальної маси суміші; змашувальні речовини, ковзні речовини та противопрлипальні речовини, такі як стеарати магнію, алюмінію та кальцію, тальк і силікони та тваринні чи рослинні жири, особливо в гідрогенізованій формі, та тваринні чи рослинні жири, тверді при кімнатній температурі, але не обмежені ними; регулятори плинності, наприклад, колоїдний кремнезем (високодисперсний діоксид кремнію); барвники, такі як азобарвники, органічні або неорганічні пігменти або барвники натурального походження, де перевага надається неорганічним пігментам, наприклад, оксидам заліза, але не обмежені ними, які присутні в концентрації від приблизно 0,001 % до приблизно 10 %, краще, від приблизно 0,1 % до приблизно 3 % мас. від загальної маси суміші; стабілізатори, такі як антиоксиданти, світлостабілізатори, речовини для руйнування гідропероксидів, акцептори радикалів, стабілізатори для захисту від біохімічної активності мікроорганізмів, але не обмежені ними; пластифікатори, особливо пластифікатори, описані нижче. Також можуть бути додані зволожуючі агенти, консерванти, дезинтегрувальні речовини, адсорбенти та поверхнево-активні речовини, особливо аніонні та неіонні, такі як, наприклад, мила та милоподібні поверхнево-активні речовини, алкілсульфати та алкілсульфонати, солі жовчних кислот, алкоксиловані спирти жирного ряду, алкоксиловані алкілфеноли, алкоксиловані жирні кислоти та ефіри гліцерину і жирних кислот, які можуть бути алкоксилованими, і солюбілізатори, такі як Cremophor® (поліетоксилована касторова олія), Gelucire® і Labrafil® вітамін E TPGS і Твін® (етоксиловані ефіри сорбіту та жирних кислот). Експіциєнти, використовувані в цілях даного винаходу, також стосуються речовин, придатних для приготування твердого розчину з активною речовиною. Прикладами даних експіциєнтів є пентаеритрит і тетраацетат пентаеритриту, сечовина, фосфатиди, такі як лецитин, полімери, такі як, наприклад, поліетиленоксиди і поліпропіленоксиди та їх блок-співполімери (полоксамери), лимонна та бурштинова кислоти, жовчні кислоти, стеарини та інші експіциєнти, наведені, наприклад, в J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, (1986), pp. 69-88.

В одному втіленні фармацевтичний препарат, застосовуваний відповідно до винаходу, може містити кишковорозчинну зв'язуючу речовину, яка може бути кишковорозчинним полімером, таким як кишковорозчинні полімери, вибрані з групи, що складається із фталату гідроксипропілметилцелюлози, ацетосукцинату гідроксипропілметилцелюлози, карбоксиметилетилцелюлози, ацетофталату целюлози, ацетотримелітату целюлози та натрієвої солі карбоксиметилцелюлози. Крім того, кишковорозчинний полімер може бути співполімером, таким як співполімер метакрилової кислоти і щонайменше одного алкілового ефіру метакрилової кислоти. Алкіловий ефір метакрилової кислоти може бути метилметакрилатом. Співполімер може мати співвідношення вільних карбоксильних груп і етерифікованих карбоксильних груп від приблизно 2:1 до 1:3, краще, приблизно 1:1.

Фармацевтичні препарати за даним винаходом застосовують, головним чином, у фізіологічній практиці, особливо, в області медицини, для лікування людей. В цьому розумінні дані препарати застосовують у вигляді лікарських форм, тобто, препарати за даним винаходом мають адекватні форми, придатні для фізіологічної практики, при необхідності, разом з іншими експіциєнтами. Відповідно, термін "лікарська форма" стосується будь-якої лікарської форми, що є придатною для введення активних речовин в організм людини.

Стандартні лікарські форми включають капсули, гранули, пелети, порошки, суспензії, супозиторії, таблетки, але не обмежені ними. Гранули містять тверді крупинки препаратів за даним винаходом, де кожна крупинка є агломератом частинок порошку. Гранули можуть мати розмір середнього зерна в діапазоні від приблизно 0,12 до приблизно 2 мм, краще, від приблизно 0,2 до приблизно 0,7 мм. Як лікарські форми, гранули призначені, краще, для перорального використання. Для використання можуть бути запропоновані препарати, що містять однократні дози, наприклад, гранули, упаковані в маленький пакет (пакет-саше), паперовий пакет чи маленький флакон, або препарати для багаторазового прийому, які вимагають придатного дозування. Однак у багатьох випадках такі гранули не є ефективною лікарською формою, а є проміжними формами в процесі виготовлення конкретних лікарських форм, наприклад, гранули для виготовлення таблеток, які спресовують у таблетки, гранули для виготовлення капсул, якими заповнюють тверді желатинові капсули, або розчинні гранули чи гранули для приготування пероральної суспензії, які слід помістити у воду перед прийомом усередину.

У формі капсул, препарат за даним винаходом звичайно упакований в тверду оболонку, що складається із двох частин, припасованих одна до одної, або покритий м'якою цільною оболонкою, форму та розмір якої можна змінювати. Препарати за даним винаходом можуть

бути покриті або оточені матриксом з придатних полімерів або вміщені до нього, тобто, є мікрокапсулами та мікросферами. Тверді та м'які капсули складаються, в основному, з желатину, хоча останні можуть містити придатну кількість пластифікуючих речовин, таких як гліцерин або сорбіт. Тверді желатинові капсули використовують для приготування препаратів за даним винаходом, які мають тверду консистенцію, наприклад, гранул, порошоків або пелетів. М'які желатинові капсули є придатними для препаратів напівтвердої консистенції і, при необхідності, також для препаратів, що мають консистенцію в'язкої рідини.

У випадку напівтвердих препаратів, препарати за даним винаходом вводять у придатний носій. Придатні основи відомі фахівцям вданій області техніки.

Супозиторії є твердими препаратами для ректального, вагінального або уретрального введення. Щоб препарати за даним винаходом в цих лікарських формах були придатними для даного шляху введення, вони повинні бути уведені в придатні носії, наприклад, у жири, що плавляться при температурі тіла, такі як твердий жир, макроголи, тобто, поліетиленгліколі з молекулярною масою від приблизно 1000 до приблизно 3000 у різних пропорціях, гліцерин, желатин тощо.

Таблетки є твердими препаратами для перорального використання. Значення "пероральний" в рамках даного винаходу відповідає, зокрема, значенню терміну "пероральний", тобто, таблетки призначені для абсорбції або дії активної речовини в шлунково-кишковому тракті. Конкретні втілення включають таблетки, покриті оболонкою, багатошарові таблетки, ламіновані таблетки, таблетки з модифікованим вивільненням активної речовини, матричні таблетки, шипучі таблетки або жувальні таблетки, але не обмежені ними. Препарати за даним винаходом звичайно містять щонайменше частину необхідних таблеткових

ексципієнтів, таких як зв'язуючі речовини, наповнювачі, ковзні і змащувальні речовини та дезинтегруючі речовини. Таблетки препаратів за даним винаходом, при необхідності, можуть включати також інші придатні ексципієнти. Ексципієнти, які сприяють таблетуванню, наприклад, змащувальні речовини та ковзні речовини, наприклад, такі, як вказано вище, краще, регулятори текучості, такі як силікагель, та/або змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, особливо для полегшення пресування, також можуть бути використані. Таблетки, покриті оболонкою, додатково містять придатні речовини покриття, наприклад, агенти для одержання плівкового покриття, що сприяють покриттю, особливо такі, як наведено нижче. Таблетки, покриті оболонкою, включають таблетки із цукровим покриттям і таблетки з плівковим покриттям, але не обмежені ними.

Препарати за даним винаходом, що використовуються у вигляді лікарської форми і, відповідно, містять ефективну кількість активної речовини, вводять суб'єкту, що потребує лікування. Рішення із приводу того, чи буде призначене таке лікування та у якій формі воно буде здійснюватися, залежить від конкретного випадку та може бути основане на медичній оцінці (діагнозі), що включає ознаки хвороби, симптоми та/або дисфункції, які мають місце, ризик розвитку певних ознак хвороби, симптомів та/або дисфункцій та інших факторів.

Дані препарати звичайно вводять разом або роздільно з іншими продуктами таким чином, щоб суб'єкт, який потребує лікування, одержував добову дозу від приблизно 50 мг до приблизно 250 мг фенофібрату на пероральне введення. В одному втіленні винаходу добова доза становить 200 мг, 160 мг, 145 мг або 130 мг.

Відповідно до другого аспекту даний винахід стосується способу попередження діабетичної ретинопатії, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичного препарату, що містить фенофібрат або його похідне.

Для одержання пацієнтом ефективної кількості фенофібрату або його похідного може бути використаний будь-який шлях доставки. Кращі шляхи доставки включають пероральний або парентеральний шлях, наприклад, ректальний, вагінальний, уретральний, місцевий, але не обмежені ними, причому пероральний шлях доставки є кращим.

Далі будуть наведені приклади за даним винаходом, які запропоновані як ілюстрація та не є обмежувальними.

Фармакологічні результати

Цукровий діабет типу 2 є прогресуючим загальним станом, асоційованим з високим ризиком серцево-судинних подій. Досі на даному стані були сфокусовані усього лише кілька клінічних досліджень, присвячених гіполіпідемічній терапії, і, зокрема, не було проведено жодного справді великого клінічного дослідження, присвяченого терапії фібратами при діабеті. Завершені лише два клінічних дослідження, присвячених терапії фібратами: Veterans Low-HDL Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) (Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J: Gemfibrozil for secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs

High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial study group. N. Engl J Med 1999, 341:410-418) і Bezafibrate Infarct Prevention (BIP) trial (The BIP Study Group: Secondary Prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarct Prevention (BIP) Study. Circulation 2000, 102:21-27). Обидва дослідження включали тільки суб'єктів, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ), і в обох випадках відзначене зменшення серйозних серцево-судинних подій серед піддослідних з низьким рівнем ЛПВГ і високим рівнем тригліцеридів (ТГ) на момент початку клінічного дослідження, яке було більш значимим, ніж зменшення, спостережуване при використанні того ж фібрату серед піддослідних без дисліпідемії. У клінічному дослідженні VA-HIT також відзначене зниження смертності через коронарну хворобу серця (ІХС) серед суб'єктів, що страждають діабетом, які одержували гемфіброзил, і зниження частоти серцево-судинних подій, хоча частота нефатального ІМ значно не змінювалася. У третьому клінічному дослідженні Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) було відзначене зменшення прогресування вираженого коронарного атеросклерозу в групі суб'єктів, рандомізованих на прийом фенофібрату, у порівнянні із групою суб'єктів, які одержували порівняльне плацебо, протягом 3 років. (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, 357:905-910).

Оскільки фібрати, як відомо, коректують типову для діабету дисліпідемію, їх роль у зниженні ризику серцево-судинних подій при діабеті може виявитися особливо важливою. Проведено дослідження Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), що є багатоцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим клінічним дослідженням з оцінки впливу на коронарну смертність і смертність тривалого лікування фенофібратом з метою підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) і зниження рівня тригліцеридів (ТГ) у пацієнтів, що страждають діабетом типу 2 і мають рівень загального холестерину в крові від 3 до 6,5 ммоль/л (від 115 до 250 мг/дл) на початку дослідження. При діабеті типу 2 частота коронарної хвороби серця (ІХС) в 3-4 рази вище, ніж у суб'єктів без діабету, при будь-якому заданому рівні холестерину в крові та будь-якому заданому віці. Результати також дають основу припустити, що у жінок, що страждають діабетом, природний захист від ІХС, обумовлений статтю, може бути втрачений. Додатково, у суб'єктів, що страждають діабетом типу 2, відзначена як більш висока лікарняна смертність після інфаркту міокарда (ІМ), так і більш несприятливий результат в наступні роки після інфаркту міокарда, зменшення середньої тривалості життя в середньому на 5-10 років. Це означає, що діабет типу 2 значно підвищує ранню смертність через ІХС і смертність, яка при діабеті типу 2 набагато вище, ніж її преваленс у суспільстві в цілому.

Рівні загального холестерину в крові у пацієнтів, що страждають діабетом типу 2, і пацієнтів недіабетичних популяцій такого ж віку та статі істотно не відрізняються. Однак визначення ліпопротеїнів інших фракцій показує, що пацієнти, які страждають діабетом, частіше мають рівень ЛПВГ-холестерину нижче середнього і підвищений рівень ТГ у крові, обидва ці фактори незалежно збільшують ризик виникнення ІХС. Крім того, хоча рівень холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) істотно не підвищений, ЛПНГ-частинки часто є більш дрібними та більш густими, ніж у таких же недіабетичних популяціях, що можна розглядати як більш атерогенний стан. Підвищення кількості ЛПНГ-частинок, спостережуване при діабеті, відбивається в підвищенні рівня плазматичного аполіпопротеїну В, більш ефективного показника ризику серцево-судинних подій, ніж загальний холестерин або ЛПНГ-холестерин.

Ступінь кореляції холестерин-ІХС у суб'єктів, що страждають діабетом типу 2, і недіабетиків, є дуже схожою, хоча для діабету характерний більш високий фоновий рівень ІХС. Результати дослідження Helsinki Heart Study, у якому тестували тривале використання фібрату (гемфіброзилу) у лікуванні чоловіків і жінок з гіперхолестеринемією, які не мали раніше коронарної хвороби серця, показували значне зменшення кількості коронарних подій, при цьому дане зменшення окремо в невеликій групі суб'єктів, що страждають діабетом, не було особливо значимим, але було явно трохи більшим. Зменшення кількості відзначених подій було більшим, ніж можна було б очікувати, виходячи тільки зі зниження рівня ЛПНГ-холестерину. Таким чином, залишається недостатньо встановленим, чи приводить значне підвищення низького рівня ЛПВГ-холестерину та зниження підвищеного рівня тригліцеридів незалежно до зниження ризику серцево-судинних подій та смертності і чи має це бути конкретною метою терапії.

Багато лікарів вважають, що фібрати є логічно найкращим варіантом медикаментозного лікування для пацієнтів, що страждають діабетом типу 2 і типовою для діабету дисліпідемією. Фібрати використовують у клінічній практиці вже протягом тривалого часу, вони добре переносяться та мають мало побічних ефектів нетривалої дії. Фенофібрат широко використовується і є в продажі протягом вже більше 20 років, і є ефективним агентом для

зниження рівня тригліцеридів у плазмі та підвищення рівня ЛПВГ-холестерину. Хоча його дія на ліпідні фракції може відрізнятися в різних популяціях, включених у дослідження, при тривалому використанні часто відзначають падіння рівня загального холестерину на 15 % чи більше, опосередковане зниженням рівня ЛПНГ-холестерину. Звичайно одночасно підвищується на 10-15 % рівень ЛПВГ-холестерину та значно, на 30-40 %, знижується рівень тригліцеридів у плазмі. Крім того, відзначене зниження фібриногену в плазмі приблизно на 15 %.

Дане дослідження було розроблено як перше належним чином рандомізоване дослідження для одержання доказів користі значних ефектів від лікування фенофібратом у відношенні клінічних серцево-судинних подій у суб'єктів, що страждають діабетом типу 2.

Дане дослідження є рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим клінічним дослідженням з паралельними групами, що включає суб'єктів середнього - літнього віку, які страждають цукровим діабетом типу 2, що, як вважається, мають підвищений ризик виникнення ІХС. Відповідно до критерію включення були відібрані суб'єкти із передіснуючим захворюванням судин і без цього захворювання або з іншими ліпідними порушеннями, такими як низький рівень ЛПВГ-холестерину та підвищений рівень ТГ, і без них, за умови, що рівень загального холестерину в крові за результатами скринінгу перебував у діапазоні від 3,0 до 6,5 ммоль/л (приблизно 115-250 мг/дл) і, крім того, або співвідношення загального холестерину та ЛПВГ-холестерину $>4,0$, або рівень ТГ у крові $>1,0$ ммоль/л (88,6 мг/дл). Дане дослідження проводилося в 63 клінічних центрах в Австралії (39), Фінляндії (9) і Новій Зеландії (15).

Основним керівним принципом відбору пацієнтів для даного дослідження був принцип клінічної невизначеності, тобто, пацієнтів розглядали тільки в тому випадку, якщо їхні лікарі по суті були не впевнені в користі ліпід-модифікуючої терапії для даного конкретного суб'єкта, і були переконані, що відсутні показання для ліпід-модифікуючої терапії. Тому ніхто з піддослідних не одержував гіполіпемічної терапії на момент початку дослідження.

Після клінічного та лабораторного скринінгу на відповідність критеріям включення, одержання інформованої згоди та завершення вступного періоду пацієнтів рандомізували в групи для прийому або фенофібрату (200 мг комікронізованого препарату), або порівняльного плацебо у вигляді однієї капсули на добу за сніданком. Формальний зв'язок між рандомізацією і режимом та схемою лікування протягом вступного періоду був відсутнім. Рандомізацію виконували з використанням методики динамічного розподілу зі стратифікацією за важливими прогностичними факторами, що включають вік, стать, попередній ІМ, рівні ліпідів і екскрецію альбуміну із сечею. В цілях даного дослідження всі пацієнти спостерігалися за допомогою регулярних візитів у клініку до свого звичайного лікаря-діабетолога або в клініку, розташовану за місцем перебування.

Вступна фаза даного дослідження складалася з 4-тижневого періоду, коли потрібно тільки дотримання дієти, наступного 6-тижневого простого сліпого плацебо-періоду, потім 6-тижневого простого сліпого активного вступного періоду, коли всі пацієнти одержували комікронізований фенофібрат, 200 мг один раз на добу, до рандомізації (Фігура 1). Цей час надавався пацієнтам для обговорення тривалої участі в дослідженні зі своїми родинами та їх лікарями і для визначення користі від лікування фенофібратом на фоні рекомендованої дієти. Додатково активний вступний період призначався для того, щоб визначити, у якому ступені будь-які тривалі клінічні ефекти від лікування корелюють із короточасними ефектами від прийому даних ліків, що складаються в модифікації різних ліпідних фракцій.

Дане дослідження тривало протягом більше 5 років.

Головним результатом дослідження є комбінований інцидент першого нефатального ІМ або смерті через ІХС серед всіх рандомізованих пацієнтів за період курсу лікування. Вторинні результати включають вплив фенофібрату на серйозні серцево-судинні події (ІХС-події, смерть через будь-який інсульт та інші серцево-судинні події), всі серцево-судинні події (серйозні серцево-судинні події плюс коронарна та каротидна реваскуляризація), смерть через ІХС, смерть через будь-яку серцево-судинну подію, геморагічний і негеморагічний інсульт, процедури коронарної та периферичної реваскуляризації, смертність, обумовлену причинами, не пов'язаними з ІХС (включаючи смертність через рак, суїцид) і загальну смертність. Із приводу всіх смертельних кінців, можливих ІМ і можливих інсультів сліпим способом висновок виносить Outcomes Assessment Committee. Третинні результати включають вплив лікування на розвиток причин, що приводять до судинних і невропатичних ампутацій, на нефатальні онкологічні захворювання, прогресування ниркового захворювання, лазерне лікування діабетичної ретинопатії, госпіталізацію із приводу стенокардії та кількість і тривалість всіх госпіталізацій.

Розмір вибірки: 3 13900 пацієнтів, що пройшли скринінг у клініках, що беруть участь у дослідженні, 75,9 % (10553) продовжували брати участь у вступній плацебо-фазі дослідження, та 73,4 % (10202) - в активній вступній фазі, і, в остаточному підсумку, були рандомізовані 9795

(70,5 %) пацієнтів. У Таблиці 1 наведені демографічні показники рандомізованих та нерандомізованих пацієнтів. Група, спостережувана в дослідженні, включала чоловіків більше, ніж жінок, середній вік становив близько 55 років, і трохи більше 2100 рандомізованих пацієнтів мали документоване в історії хвороби попереднє серцево-судинне захворювання.

- 5 6051 рандомізований суб'єкт перебував в Австралії, 2351 - у Новій Зеландії, і 1393 - у Фінляндії. В середньому, вік пацієнтів або вік постановки діагнозу (55,8 років і 56,2 років для австралійців, фінів і новозеландців, відповідно) для цих трьох країн не відрізнявся. Медіанні періоди від постановки діабетичного діагнозу до рандомізації становили 5, 7 і 5 років, відповідно. Включені пацієнти складалися як з госпіталізованих пацієнтів, так і з негоспіталізованих пацієнтів, і тому зазнавали різного абсолютного ризику.
- 10

Таблиця 1

Показники на момент початку дослідження групи FIELD дослідження

Показник	Категорія	Ті, що пройшли скринінг, нерандомізовані (n=4105)		Рандомі- зовані (n=9795)	
		n	%	n	%
Стать	Чоловіки	2424	59,0	6138	62,7
	Жінки	1681	41,0	3657	37,3
Вік на момент першого візиту (у роках)	>55	682	16,6	1668	17,0
	55-59	802	19,5	1976	20,2
	60-64	856	20,8	2196	22,4
	65-69	888	21,7	2202	22,5
	70+	877	21,4	1753	17,9
Етнічна приналежність*	Європейці	3757	91,5	9093	92,8
	Тубільці	161	3,9	258	2,6
	Азіати	93	2,3	141	1,4
	Інші	94	2,3	303	3,1
Індекс маси тіла (кг/см ²) (IMT)	IMT < 25	814	19,8	1242	12,7
	25 ≤ IMT ≤ 30	1505	36,7	3805	38,9
	30 ≤ IMT ≤ 35	1096	26,7	2885	29,5
	IMT ≥ 35	652	15,9	1853	18,9
Обхват талії (см)	Жінки (середнє, SD)	98±15		101±14	
	Чоловіки (середнє, SD)	103±13		105±12	
Відношення обхвату талії до обхвату стегон	t/c < 0,8	268	6,5	375	3,8
	0,8 ≤ t/c ≤ 0,9	1248	30,4	2668	27,2
	0,9 ≤ t/c ≤ 1,0	1840	44,8	4764	48,6
	1,0 ≤ t/c ≤ 1,1	651	15,9	1809	18,5
	t/c ≥ 1,1	68	1,7	167	1,7
Паління (сигарети)	Некурці	1735	42,3	4000	40,8
	Ті, що кинули палити	1933	47,1	4908	50,1
	Курці	404	9,8	887	9,1
Історія хвороби	Попереднє серцево-судинне захворювання [†]	1044	25,4	2131	21,8
	Попередній інфаркт міокарда	278	6,7	484	5,0
	Інсульт	193	4,7	346	3,5
	Стенокардія	588	14,3	1188	12,1
	Гіпертензія	2246	54,7	5548	56,6
	Кульгавість, пов'язана із захворюванням периферичних судин	351	8,6	710	7,2
	Минулий ішемічний напад	155	3,8	307	3,1

Показники на момент початку дослідження групи FIELD дослідження

Показник	Категорія	Ті, що пройшли скринінг, нерандомізовані (n=4105)		Рандомізовані (n=9795)	
		n	%	n	%
Попередня коронарна реваскуляризація	Відсутність CABG або PTCA	3908	95,2	9432	96,3
	тільки CABG	122	3,0	230	2,4
	тільки PTCA	49	1,2	102	1,0
	CABG і PTCA	26	0,6	31	0,3
Лікування діабету	Тільки дієта	1103	26,9	2675	27,3
	Дієта + ОН тільки	2237	54,5	5828	59,5
	Дієта + інсулін	447	10,9	601	6,1
	Дієта + ОН + інсулін	318	7,7	691	7,1
Діабетичні ускладнення ‡	Ретинопатія	430	10,5	813	8,3
	Невропатія	636	15,5	1395	14,2
	Нефропатія	160	3,9	279	2,9
	Виразки на шкірі	139	3,4	299	3,1
	Ампутації	106	2,6	176	1,8 ;
Діабетичний діагноз ‡	Вік постановки діагнозу (середнє ± SD)	54,8±8.7		55,5±8.3	
	Медіанна тривалість діабету в роках (квартиль 1, квартиль 3)	6(2,11)		5(2,10)	

* передбачається, що пацієнти є європейцями, якщо не зазначене протилежне. Тубільці включають аборигенів, жителів островів Торресової протоки, маорі та жителів островів Тихого океану. Інші включають змішані раси афроамериканців, індіанців, африканців і т.д.

5 † Попереднє серцево-судинне захворювання визначене як документований в історії хвороби інфаркт міокарда, стенокардія (стабільна та нестабільна), коронарна реваскуляризація (CABG або PTCA), інсульт, кульгавість або захворювання периферичних судин або периферична реваскуляризація до рандомізації. Дане число включає 13 рандомізованих пацієнтів і 10 нерандомізованих пацієнтів, які перенесли серцево-судинну подію або повідомили про неї протягом вступного періоду (у період від 1-го візиту до 4-го візиту (рандомізація)).

10 ‡ Діабетичні ускладнення, і вік, і діабетичний діагноз повідомляють самі піддослідні.

CABG = шунтування коронарної артерії; PTCA = черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика; SD = стандартний відхил; ОН = пероральні гіпоглікемічні агенти.

Дані третинного результату стосуються лазерного лікування діабетичної ретинопатії:

15 1. Число пацієнтів, підданих лазерному лікуванню діабетичної ретинопатії

	Плацебо		Фенофібрат		Усього	
	N	%	N	%	N	%
Загальне число пацієнтів	253	5,2	178	3,6	431	4,4

20 Ці результати показують, що в групі плацебо кількість пацієнтів, що потребують одного чи більш ніж одного сеансу лазерного лікування ретинопатії (253 (5,2 %)), більше, ніж в групі, що одержує фенофібрат (178 (3,6 %)), (p<0,001).

2. Інцидент і превалент лазерного лікування діабетичної ретинопатії

	Плацебо		Фенофібрат		Усього	
	N	%	N	%	N	%
Інцидент	191	3,9	115	2,3	306	4,4
Превалент	556	11,3	355	7,3	911	9,3

Інциденс стосується першого лазерного лікування ретинопатії після рандомізації.

Преваленс стосується всіх документованих сеансів лазерного лікування після рандомізації.

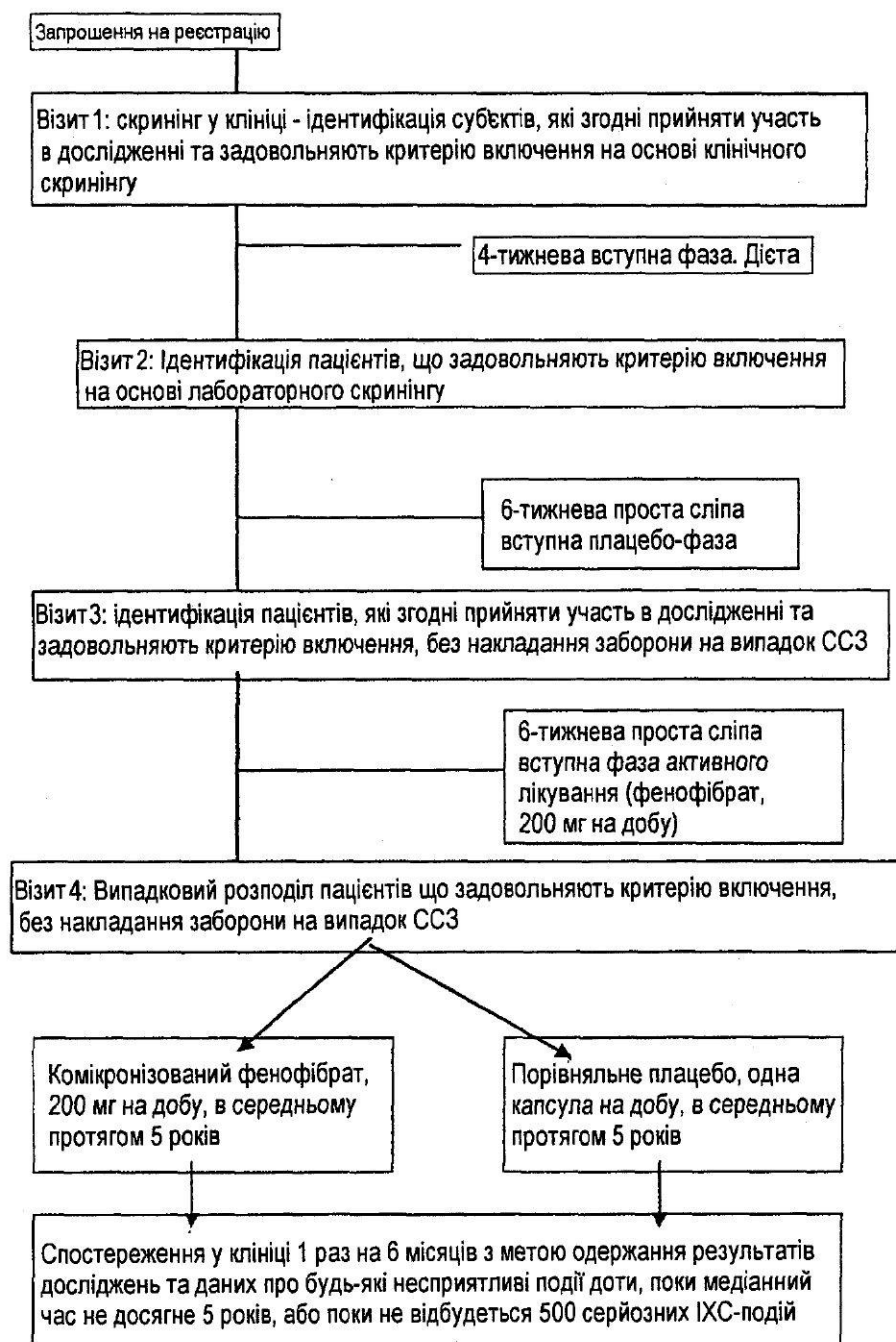
Відповідно, дія фенофібрату була дуже схожою серед пацієнтів без ретинопатії на момент початку клінічного дослідження ($p=0,001$).

Фігури 2А та 2Б є кривими Каплан-Мейера, що показують кумулятивний інциденс терапії з використанням лазерного лікування із включенням та без включення пацієнтів із діабетичною ретинопатією на момент початку клінічного дослідження.

Дані результати дають перший доказ сприятливої дії фенофібрату на необхідність ретинальної лазерної терапії. Оскільки пацієнти, що приймають фенофібрат, в меншому ступені мали потребу в лікуванні з використанням ретинальної лазерної терапії, ніж пацієнти в групі плацебо, попередження та лікування ретинопатії фенофібратом є вірогідно показаним.

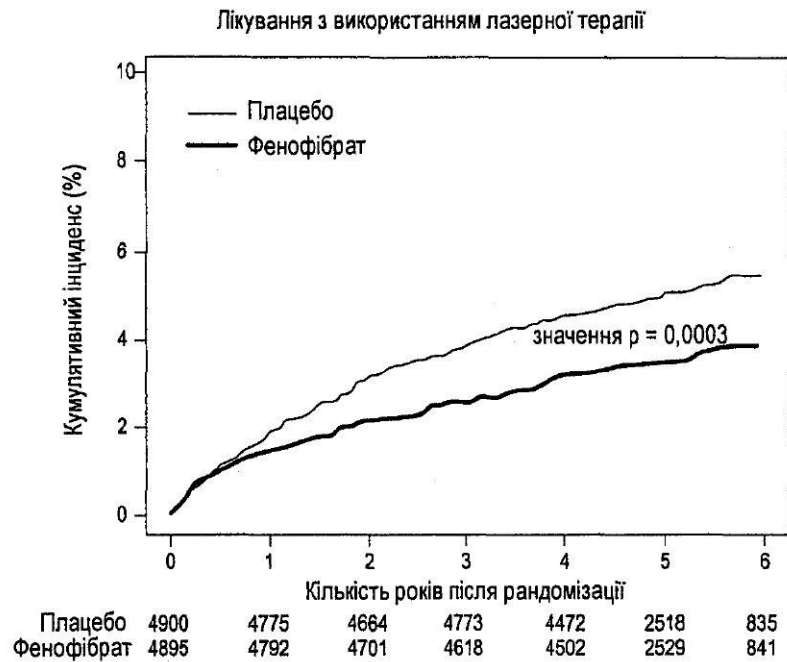
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування фенофібрату або його похідного в кількості до 200 мг у виготовленні ліків для лікування діабетичної ретинопатії.
2. Застосування за п. 1, де похідне фенофібрату є фенофіброєвою кислотою або фізіологічно прийнятною сіллю фенофіброєвої кислоти.
3. Застосування за п. 2, де фізіологічно прийнятна сіль фенофіброєвої кислоти вибрана з групи, що складається із солей, утворених з холіном, етаноламіном, діетаноламіном, піперазином, кальцієм і трометаміном.
4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де зазначені ліки додатково містять статин.
5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де зазначені ліки є пероральним препаратом фенофібрату або його похідного.

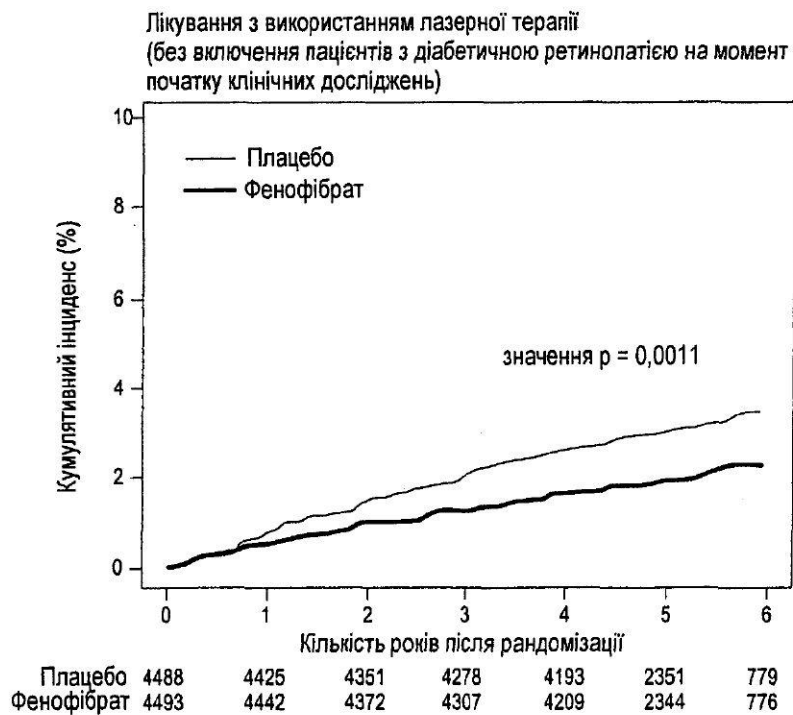


ССЗ – серцево-судинне захворювання

ФІГ. 1



ФІГ. 2А



ФІГ. 2Б

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601