

Досвід лікування діабетичного макулярного набряку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на тлі корекції ліпідного обміну

Веселовська Н. М.^{1,2}, Жеребко І. Б.^{1,2}, Кухар Н. В.^{1,2}

¹Київський міський офтальмологічний центр Київської міської клінічної лікарні № 1, м. Київ, Україна

²Київський медичний університет УАНМ, м. Київ, Україна

Резюме. У роботі представлено результати порівняльного аналізу тривалого спостереження за 40 хворими з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичним макулярним набряком для визначення ефективності застосування фенотібарату, 145 мг у комплексному мікрохірургічному лікуванні з одноразовим інтраокулярним введенням анти-VEGF препарату – афліберсепту. Усіх хворих було розподілено на дві групи: у групі I хворим назначали прийом фенотібарату, 145 мг протягом 8 місяців, а в групі II цей препарат хворі не приймали. Стан сітківки визначали за гостротою зору (ГЗ) і даними оптичної когерентної томографії показників товщини сітківки макулярної ділянки з біохімічним контролем ліпідних фракцій крові. За 8 місяців у хворих групи I спостерігали більш виразні позитивні зміни морфофункціонального стану макулярної зони сітківки на тлі зменшення вмісту вільного холестерину та ліпопротеїдів низької щільності за підвищення ліпопротеїдів високої щільності.

Ключові слова: цукровий діабет, макулярний набряк, ліпідні фракції крові.

АКТУАЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діабетична ретинопатія є пізнім ускладненням цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типів і проявляється як генералізована ангіопатія сітківки. Щодо факторів, які викликають прогресування цієї патології, за даними Вісконсінського епідеміологічного дослідження діабетичної ретинопатії (WESDR), частота виникнення ретинопатії в осіб, які захворіли на ЦД (переважно 1-го типу) у віці до 30 років, складає 2 % за тривалості діабету менше 2-х років і значно зростає майже до 98 % за тривалості більше 15-ти років, тобто вік захворювання має значення. У групі пацієнтів, які захворіли на діабет (переважно 2-го типу) після 30-ти років, поширеність діабетичної ретинопатії (ДР) склала 29 % за тривалості діабету менше 5-ти років і 78 % – більше 15-ти років. Під час дослідження було доведено, що проліферативну форму ДР (ПДР) практично не виявляли за тривалості діабету менше 5 років, а за тривалості захворювання 15–20 років поширеність цього ускладнення може зростати до 25 і 56 % відповідно [4]. Відомо, що основними факторами, які впливають на розвиток ДР, є не тільки тривалість захворювання, а і ступінь його компенсації [2]. Високий рівень артеріального тиску (АТ) також відіграє важливу роль у збільшенні ризику розвитку ДР, особливо в пацієнтів із

ЦД 2-го типу [6, 7, 8]. Вірогідність розвитку мікросудинних змін у сітківці з появою клінічних ознак нефропатії може стрімко зростати (майже до 96 %), що зумовлено схожістю як морфологічних, так і функціональних особливостей мікроциркуляції в цих тканинах. Певну роль у розвитку та тяжкості перебігу таких ускладнень, як ДР, відіграє не тільки спадковість, а і стать, характер харчування, рівень фізичної активності та нервового напруження, надмірне вживання алкоголю та тютюнопаління [1, 3, 12].

У результатах клінічного досвіду зазначено, що в умовах дії зазначених вище факторів виникають певні зміни ліпідного профілю крові. На сьогодні немає чітких доказів про прямий зв'язок певних ліпідних фракцій на характер перебігу та прогресування ДР. Не встановлено і чіткої кореляції між вихідним рівнем вільного холестерину та стадією ДР у пацієнтів із ЦД 1-го типу. Проте під час дослідження WESDR було визначено наявність прямої кореляції між кількістю твердих ексудатів і збільшеним рівнем холестерину в сироватці крові [9]. За даними ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) встановлено, що в пацієнтів із підвищеним рівнем загального холестерину спостерігали більш виразне погіршення показників гостроти зору (ГЗ). За сучасними спостереженнями, збільшення вільного холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів асоційовано з ризиком розвитку діабетичного макулярного набряку (ДМН). За даними деяких авторів, корекція ліпідних фракцій позитивно впливає на перебіг змін у макулярній зоні сітківки та гальмує ексудативні прояви в цій ділянці [10]. В останні роки отримано позитивні дані щодо застосування нового фармакологічного препарату на основі фенофіброєвої кислоти для відновлення ліпідних фракцій крові та лікування тяжких ускладнень ЦД. Згідно з результатами численних досліджень і програми DAIS під час застосування похідного фенофіброєвої кислоти – препарату Трайкор®145 мг – у загальній популяції спостерігали не тільки зниження рівня загального холестерину на 25 %, а і зменшення вмісту найнебезпечнішої атерогенної фракції дрібних щільних ЛПНЩ майже на 32 % і вмісту тригліцеридів у плазмі крові на 56 %. Водночас вміст холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) зростав на 11–34 % [13, 14]. Фенофібрат має здатність блокувати синтез ферменту – альдозоредуктази, активація якої надлишковим вмістом глюкози призводить до накопичення надмірної кількості сорбітолу в клітинах, що спричиняє їх набряк і загибель [15, 16]. Доведено існування і антизапальних властивостей фенофібрату за рахунок пригнічення активності факторів запалення в судинній стінці, відновлення ендотелію та активації ядерних рецепторів PPAR- α . Відомо також і антиагрегантна дія фенофібрату, яка здійснюється шляхом пригнічення синтезу фібрину, що також позитивно впливає на мікроциркуляторні процеси. Важливою властивістю цього препарату вважають і здатність до пригнічення синтезу VEGF-фактора та зменшення проліферативних процесів у сітківці ока в умовах його тривалого прийому [15, 16]. Дані щодо позитивної дії фенофібрату в лікуванні ДР у хворих на ЦД 2-го типу представлено в багатьох роботах. Автори переважно наводять дані про ефективність фенофібрату в лікуванні ДР у хворих на ЦД 2-го типу навіть за нормальних ліпідних показників [1]. Проте засто-

сування цього препарату в комплексному лікуванні хворих із ДР із запровадженням мікрохірургічних маніпуляцій не досліджено, що і зумовлює актуальність подальших досліджень у цьому напрямі.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – вивчити ефективність застосування фармакологічного мікронізованого фенофібрату, 145 мг у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з діабетичним макулярним набряком.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 40 пацієнтів (80 очей) віком від 55 до 75 років із ЦД 2-го типу, ДМН і ДР. На початку дослідження тривалість ЦД становила в середньому 10–18 років. Усім хворим, яких було розділено на дві групи по 20 осіб (40 очей у кожній), одноразово інтравітреально вводили анти-VEGF препарат – афліберсепт (фірми « Bayer») за стандартною дозою в умовах офтальмологічної операційної (зазначені пацієнти дали згоду тільки на одноразове введення препарату за фінансовим становищем). Після виконання маніпуляції всім пацієнтам групи I додатково за стандартними рекомендаціями та за погодженням ендокринолога назначали мікронізований фенофібрат (Трайкор®145 мг, фірми «Abbott, Lab.») у дозі 145 мг один раз на добу протягом 8 місяців. У групі II фенофібрат не назначали. Стандартне офтальмологічне обстеження (візометрія, тонометрія, ехобіометрія, передня та задня біомікроскопія) додатково містило оптико-когерентну томографію на оптичному когерентному томографі (ОКТ) «Стратус-3000» (фірми «Карл Цейсс»). На початку та в кінці лікування проводили біохімічне дослідження крові з визначення ліпідних фракцій. Післяопераційне лікування містило призначення очних крапель Офтаквіксу та Індоколліру протягом 1 місяця. Контрольні обстеження очей виконували до операції та через 1, 4, 8 місяців після неї. Вибір терміну контрольних обстежень відповідав регламенту повного курсу прийому препарату.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Динаміка змін ГЗ, яку представлено в таблиці 1, свідчить про позитивні зміни рівня ГЗ в обох групах. Проте спостерігали більш стабільні позитивні зміни на тлі додаткового прийому препарату, тобто у хворих із групи I.

Таблиця 1

Динаміка змін гостроти зору хворих на цукровий діабет у різні терміни спостереження

Групи дослідження (n = 80 очей)	Гострота зору в різні терміни спостереження			
	Вихідна	1 місяць	4 місяці	8 місяців
I (n = 40)	0,65 ± 0,02	0,7 ± 0,02	0,8 ± 0,01	0,8 ± 0,01
II (n = 40)	0,65 ± 0,02	0,65 ± 0,02	0,7 ± 0,02	0,6 ± 0,05

За представленими даними ГЗ в обох групах мала позитивну динаміку протягом перших 4 місяців. У групі I рівень покращення був достовірно більшим: підвищення ГЗ у цих пацієнтів, які крім мікрохірургічного офтальмологічного та цукрознижувального лікування приймали препарат Трайкор®145 мг, утримувалося протягом усього терміну спостереження. Проте якщо в групі I її рівень поступово стабільно зростає і сягнув максимального рівня через 8 місяців після введення препарату на тлі прийому фенотібарату, то у хворих із групи II за 8 місяців від ендовітреального введення ГЗ поступово знизилася майже нижче вихідного рівня. Таке поступове зниження гостроти центрального зору в цих хворих почало відбуватися після 4 місяців від початку лікування. У середньому відносно підвищення ГЗ у групі I порівняно з вихідними даними за 4 і 8 місяців від початку лікування стабільно утримувалося в середньому на рівні 23,1 %. У групі II за 4 і 8 місяців від початку лікування спостерігали відносно підвищення, а потім поступове відносно зниження ГЗ на рівні 7,7 % відповідно до вихідних даних.

Аналіз результатів ОКТ із визначення товщини сітківки макулярної ділянки (ТСМД) показав, що під час дослідження також спостерігали і покращення морфологічних характеристик центральної зони сітківки за даними ОКТ за програмою «Макула» (таблиця 2). Так, вихідний рівень ТСМД у пацієнтів у обох групах суттєво не відрізнявся та дорівнював 392–395 мкм. У кожній групі спостерігали наявність відносного покращення стану макули за ТСМД порівняно з вихідними даними. Проте у хворих із групи I відносно зменшення ТСМД було більш виразним і стабільним. Так, за місяць від початку лікування відносно зменшення ТСМД у цій групі було в межах 12 % порівняно з 3 % у групі II, а за 8 місяців від початку лікування – 42 % проти 15 % у хворих, які не отримували тривалий час препарат Трайкор®145 мг.

Таблиця 2

Відносні зміни томографічних показників макулярної ділянки у хворих на ЦД 2-го типу в обох групах за даними оптико-когерентної томографії

Групи дослідження (n = 80 очей)	ТСМД у різні терміни спостереження (Δ %)		
	1 місяць	4 місяці	8 місяців
I (n = 40)	-8 %	-12 %	-42 %
II (n = 40)	-5 %	-3 %	-15 %

Отримані в процесі спостереження дані свідчать про те, що в пацієнтів I групи, яким ендовітреальне введення анти-VEGF препаратів проводили на тлі прийому фенотібарату, спостерігали більш стабільне та виразне зниження кількості твердих екссудатів у сітківці макулярної ділянки (за даними офтальмоскопії) та покращення її морфологічних показників (за даними прижиттєвого морфологічного аналізу). Максимальний рівень покращення спостерігали після повного курсу прийому препарату протягом 8 місяців. На наш погляд, це свідчить про те, що цей фоновий фармакологічний супровід сприяв відновленню важливих процесів життєдіяльності клітин сітківки за рахунок впливу важливих для покращення мікроциркуляції влас-

тивостей фенофібрату. Зазначені зміни створювали необхідні умови як для збільшення терміну післяопераційного покращення стану очного дна, так і для підвищення ефективності анти-VEGF терапії, що призводить до значного економічного ефекту. Важливо зазначити, що в умовах сучасного стану медичної допомоги це має важливе значення.

Результати біохімічного аналізу крові свідчать про те, що немає значних відхилень ліпідних показників у обох групах на початку дослідження. За 8 місяців, тобто в кінці спостереження, біохімічне обстеження визначило, що немає достовірної різниці в показниках у групі II порівняно з вихідними даними (таблиця 3). Навпаки, у групі I рівні вільного ХС, ЛПНЩ і ЛПВЩ суттєво покращилися. Так, за 8 місяців прийому препарату з ліпідомодифікувальними властивостями відбулося відносне підвищення вмісту ЛПВЩ у межах 21 % за відносного зниження вмісту ЛПНЩ у межах 20 % у цих хворих.

Таблиця 3
Динаміка змін показників ліпідограми у хворих обох груп у різні терміни лікування

Показник	Група I (n = 40 осіб)		Група II (n = 40 осіб)	
	До лікування	Через 8 місяців	До лікування	Через 8 місяців
Вільний холестерин, ммоль/л	7,5 ± 0,2	5,5 ± 0,3	7,6 ± 0,1	7,5 ± 0,2
ЛПВЩ, ммоль/л	1,9 ± 0,3	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,1
ЛПНЩ, ммоль/л	3,4 ± 0,1	2,7 ± 0,2	3,5 ± 0,3	3,5 ± 0,3

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать, що перебіг діабетичного макулярного набряку в пацієнтів із ЦД 2-го типу під впливом лікування анти-VEGF препаратами на тлі прийому препарату Трайкор®145 мг на добу протягом 8 місяців набував більш сприятливого характеру, ніж у контрольній групі, яка отримувала тільки анти-VEGF терапію. Отримані дані щодо підвищення ефективності такого комплексного лікування співпадають із раніше опублікованими даними про високий терапевтичний ефект фенофібрату та розширюють уже наявний перелік рекомендацій для його застосування в лікуванні хворих із ДМН на тлі ЦД 2-го типу.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що тривале призначення мікронізованого фенофібрату, 145 мг у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з ДМН сприяє покращенню та стабілізації морфофункціонального стану макулярної ділянки після разового ендовітреального введення афліберсепту за показниками ГЗ і ТСМД.

2. Визначено, що у хворих на ЦД 2-го типу тривале застосування мікронізованого фенофібрату (Трайкор®145 мг) з ліпідомодифікувальними властивостями призводить до покращення ліпідного профілю – відносного зниження вмісту вільного холестерину та ЛПНЩ на тлі підвищення рівня ЛПВЩ.

Опыт лечения диабетического макулярного отека у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне коррекции липидного обмена

Веселовская Н. Н.^{1,2}, Жеребко И. Б.^{1,2}, Кухар Н. В.^{1,2}

¹Киевский городской офтальмологический центр Киевской городской клинической больницы № 1, г. Киев, Украина

²Киевский медицинский университет УАНМ, г. Киев, Украина

Резюме. В работе представлены результаты сравнительного анализа для определения эффективности микронизированного фенофибрат (Трайкор®145 мг) в комплексном микрохирургическом лечении 40 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетическим макулярным отеком, которые были разделены на 2 группы. В первой группе на фоне приема фенофибрат однократно эндовитреально вводили афлиберсепт. Во второй группе фенофибрат пациенты не принимали. Оценку состояния сетчатки в макулярной области и динамику изменения липидных показателей оценивали в течение всего срока исследования (8 месяцев). По результатам длительного наблюдения было установлено, что в группе больных, которые принимали фенофибрат, 145 мг, была отмечена более положительная динамика офтальмологических и биохимических показателей.

Ключевые слова: сахарный диабет, макулярный отек, липидные фракции крови.

Experience of the treatment of diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus type II on the background of correction of lipid metabolism

Veselovska N. M.^{1,2}, Zherebko I. B.^{1,2}, Kuchar N. V.^{1,2}

¹Kyiv City Ophthalmologic Center, Kyiv City Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

SUMMARY

Problem. According to current observations, the increase in free cholesterol, low density lipoprotein and triglyceride levels associated with the risk of diabetic macular edema (DME).

Purpose. To study the effectiveness of pharmacological micronized fenofibrate, 145 mg in the complex treatment of patients with type II diabetes with diabetic macular edema.

Material and methods. Two groups of patients with diabetes type II and DME were investigated. In first group patients received the fenofibrate, 145 during 8 months and one-time intraocular injection of aflibersept; in the second one – only intraocular injection of aflibersept. Assessment of the retina produced in all terms by visual acuity and retinal thickness of macular area with optical coherence tomography Stratus-3000 with control of the lipid parameters in blood serum.

Results. In 8 months in group I, who obtained the drug fenofibrate, 145 mg, marked and more positive trend in ophthalmic and biochemical parameters and improve lipid profile were revealed.

Conclusion. The paper presents the results of the comparative analysis to determine the effectiveness of micronized fenofibrate (Traykor®145 mg) in complex microsurgical treatment of DME with the control of the dynamics of changes in lipid parameters of blood serum was done.

Keywords: diabetes, macular edema, blood lipid fractions.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арбенъева Н. С. Опыт применения микронизированного фенофибрата при непролиферативной диабетической ретинопатии / Н. С. Арбенъева, В. В. Патрина, Г. В. Братко [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2011. – № 4. – С. 11–14.
2. Балашевич Л. И. Глазные проявления диабета / Л. И. Балашевич, А. С. Измайлов, В. В. Бржеский. – СПб. : МАПО, 2004. – С. 123–199.
3. Веселовська Н. М. Чинники ризику судинної патології органа зору у хворих на цукровий діабет / Н. М. Веселовська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 1. – С. 42–46.
4. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Davis M. D., DeMets D. L. The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy II, III. Archives of Ophthalmology. 1984; (102): 50–56.
5. Porta M., Bandello F. Diabetic retinopathy: a clinical update. Diabetologia. 2002; (45): 1617–1634.
6. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Cruickshanks K. J. The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. Ophthalmology. 1998; (105): 1801–1815.
7. Chaturvedi N., Sjolie A. K., Stephenson J. M., Abrahamian H., Keipes M., Castellarin A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J. H. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998; (351): 28–31.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study. XII: Differences between Asian, Afro-Caribbean and white Caucasian type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. Diabetes Medicine. 1994; (11): 670–677.
9. Klein B. E., Moss S. E., Klein R., Surawicz T. S. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. Ophthalmology. 1991; (98): 1261–1265.
10. Early Treatment Diabetes Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1991; (98): 1262–1265.
11. Oksman P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laatikainen L. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy according to type of treatment in type II diabetic patients. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1995; (36): 1000.

12. Stephenson J. M., Fuller J. H., Viberti G. C., Sjolie A.-K. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1995; (38): 599–603.
13. Keating G. M., Croom K. F. Fenofibrate. A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus. *Drugs*. 2007; (67): 121–153.
14. 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.
15. Wright A. D., Dodson P. M. Medical management of diabetic retinopathy fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye*. 2011; (25): 843–849.
16. Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A., O'Day J., Davis T. M., Moffitt M. S., Taskinen M. R., Simes R. J., Tse D., Williamson E., Merrifield A., Laatikainen L. T., d'Emden M. C., Crimet D. C., O'Connell R. L., Colman P. G. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; (370): 1687–1697.

REFERENCES

1. Arbeneva N. S., Patrina V. V., Bratko G. V., Chernykh V. V., Sazonova O. V. Experience of micronized fenofibrate in the proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Novosibirsk State University]. 2011; (4): 11–14 (in Russian).
2. Balashevich L. I., Izmaylov A. S., Brzheskiy V. V. *Ocular manifestations of diabetes*. Saint Petersburg, MAPO, 2004, pp. 123–199 (in Russian).
3. Veselovska N. M. Risk factors for vascular pathology of eye in patients with diabetes. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia* [Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery]. 2013; (1): 42–46 (in Ukrainian).
4. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Davis M. D., DeMets D. L. The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy II, III. *Archives of Ophthalmology*. 1984; (102): 50–56.
5. Porta M., Bandello F. Diabetic retinopathy: a clinical update. *Diabetologia*. 2002; (45): 1617–1634.
6. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Cruickshanks K. J. The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. *Ophthalmology*. 1998; (105): 1801–1815.
7. Chaturvedi N., Sjolie A. K., Stephenson J. M., Abrahamian H., Keipes M., Castellarin A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller J. H. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1998; (351): 28–31.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study. XII: Differences between Asian, Afro-Caribbean and white Caucasian type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. *Diabetes Medicine*. 1994; (11): 670–677.
9. Klein B. E., Moss S. E., Klein R., Surawicz T. S. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard

exudate. *Ophthalmology*. 1991; (98): 1261–1265.

10. Early Treatment Diabetes Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1991; (98): 1262–1265.

11. Oksman P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laatikainen L. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy according to type of treatment in type II diabetic patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1995; (36): 1000.

12. Stephenson J. M., Fuller J. H., Viberti G. C., Sjolie A.-K. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1995; (38): 599–603.

13. Keating G. M., Croom K. F. Fenofibrate. A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus. *Drugs*. 2007; (67): 121–153.

14. 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.

15. Wright A. D., Dodson P. M. Medical management of diabetic retinopathy fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye*. 2011; (25): 843–849.

16. Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A., O'Day J., Davis T. M., Moffitt M. S., Taskinen M. R., Simes R. J., Tse D., Williamson E., Merrifield A., Laatikainen L. T., d'Emden M. C., Crimet D. C., O'Connell R. L., Colman P. G. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; (370): 1687–1697.

Рецензент: Недзвецька О. В., д-р мед. наук, професор

Стаття надійшла в редакцію 12.06.2015 р.