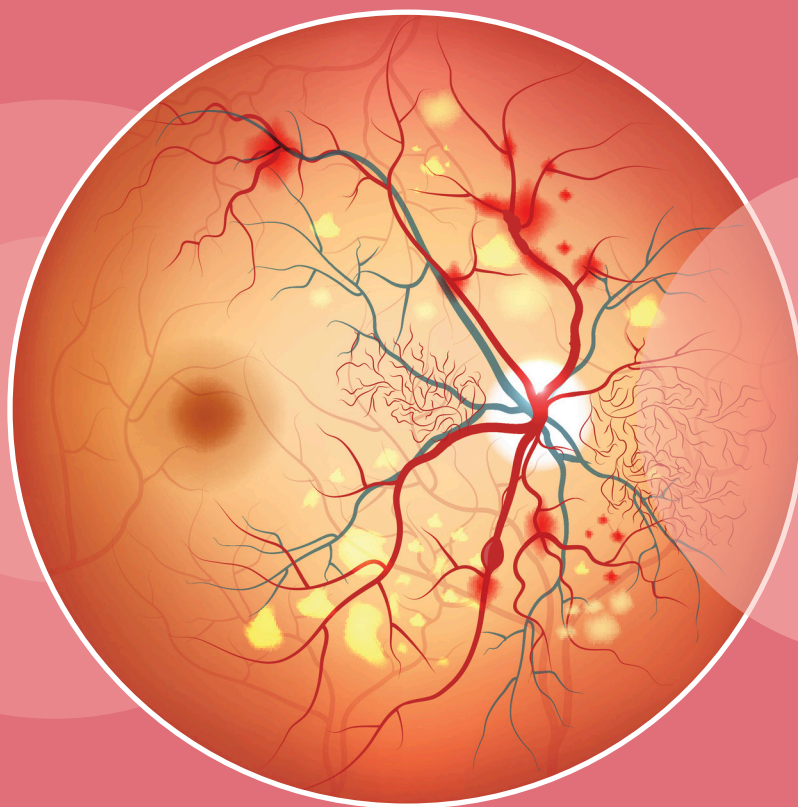




# Stanowisko

Instytutu Ochrony Zdrowia  
i Polskiego Towarzystwa Medycyny Personalizowanej  
w sprawie zastosowania fenofibratu  
w celu zahamowania progresji  
retinopatii cukrzycowej u chorych  
z rozpoznaną cukrzycą

---



Warszawa, 2 listopada 2023

© Copyright by Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce.

Wszelkie prawa zastrzeżone. Autorem niniejszego opracowania jest Instytut Ochrony Zdrowia. Opracowanie jest chronione prawami autorskimi. Żadna część opracowania nie może być kopiowana bądź wykorzystywana przez jakąkolwiek osobę trzecią bez uzyskania pisemnej zgody Instytutu Ochrony Zdrowia.

Instytut Ochrony Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje i ich skutki, jakie zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.



## Instytut Ochrony Zdrowia

ul. Filtrowa 70 lok. 5  
02-057 Warszawa  
e-mail: [biuro@ioz.org.pl](mailto:biuro@ioz.org.pl)  
[www.ioz.org.pl](http://www.ioz.org.pl)

**R**etinopatia cukrzycowa jest jednym z częściej występujących powikłań cukrzycy i główną przyczyną upośledzenia wzroku u osób w wieku produkcyjnym. W ciągu 20 lat od rozpoznania cukrzycy ryzyko wystąpienia retinopatii cukrzycowej wynosi prawie 100% u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 60% u pacjentów z cukrzycą typu 2. W przypadku wystąpienia retinopatii cukrzycowej nie ma możliwości cofnięcia zmian w oku, a jedynie można spowolnić postęp choroby. Dlatego tak duże znaczenie ma profilaktyka oraz wczesna diagnostyka retinopatii cukrzycowej. Utrzymanie normoglikemii oraz intensyfikacja leczenia ogólnoustrojowego w przypadku złej kontroli glikemii ma kluczowe znaczenie dla zahamowania progresji retinopatii cukrzycowej. Ponadto kontrola ciśnienia tętniczego krwi oraz stężenia lipidów przyczyniają się do ograniczenia progresji retinopatii cukrzycowej. Szacuje się, że 19 mln Polaków ma zaburzenia lipidowe. Rosnąca liczba dowodów naukowych wskazuje na zasadność stosowania fenofibratu (w monoterapii lub w połączeniu ze statyną) w celu zahamowania progresji retinopatii cukrzycowej u chorych z rozpoznaną cukrzycą. W badaniach ACCORD Eye i FIELD wykazano, że stosowanie fenofibratu (w monoterapii lub w połączeniu ze statyną) u pacjentów z retinopatią cukrzycową pozwoliło opóźnić rozwój choroby i odsunąć w czasie konieczność stosowania laseroterapii. W badaniu ACCORD Eye w grupie 2856 osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 analizowano wpływ intensywnego leczenia hiperglikemii, nadciśnienia i dyslipidemii na progresję retinopatii cukrzycowej w okresie obserwacji wynoszącym 4 lata. Uzyskane w ramach badania ACCORD Eye wyniki wykazały, że w grupie leczonej fenofibratem (160 mg/dobę) i symwastatyną, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i symwastatynę obserwowano istotne (o 40%) zmniejszenie szybkości progresji retinopatii cukrzycowej po 4 latach. W badaniu FIELD w grupie 9757 osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 analizowano wpływ fenofibratu na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe. Wyniki badania FIELD wykazały, że u pacjentów z istniejącą wcześniej retinopatią fenofibrat (200 mg/dobę) istotnie zmniejszał progresję retinopatii cukrzycowej w porównaniu do grupy placebo. Ponadto w 5-letnim okresie obserwacji w grupie pacjentów przyjmujących fenofibrat obserwowano o 30% mniejsze zapotrzebowanie na laseroterapię niż w przypadku grupy przyjmującej placebo. Działanie ochronne zaobserwowano w ciągu 8 miesięcy od rozpoczęcia leczenia fenofibratem. Oba badania potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa fenofibratu, przy występowaniu rzadkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań ACCORD Eye i FIELD stanowiły podstawę do rozszerzenia wskazań rejestracyjnych fenofibratu w Australii, gdzie zarejestrowano dodatkowe wskazania do stosowania fenofibratu w celu zahamowania progresji retinopatii cukrzycowej u chorych z cukrzycą typu 2. Z uwagi na niskie koszty samej terapii z wykorzystaniem fenofibratu oraz wysoki poziom jej bezpieczeństwa ta opcja terapeutyczna może być łatwo upowszechniona, co ma szczególne znaczenie w obliczu rosnącej częstości występowania cukrzycy i zmian demograficznych powodujących zwiększone zapotrzebowanie na opiekę okulistyczną. Szersze wykorzystanie terapii fenofibratem u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 i retinopatią cukrzycową będzie również korzystne zarówno z perspektywy pacjenta (opóźnienie postępów choroby), jak i systemu ochrony zdrowia (opóźnienie konieczności wykorzystania drogich i inwazyjnych technologii, np. laseroterapii).

**Stanowisko  
Instytutu Ochrony Zdrowia i Polskiego  
Towarzystwa Medycyny  
Personalizowanej**

W Polsce na cukrzycę choruje ponad 3 miliony osób (8% populacji), z czego cukrzyca typu 2 stanowi ponad 90% przypadków<sup>1</sup>. Szacuje się, że do 2030 roku liczba mieszkańców Polski chorujących na cukrzycę przekroczy 4 mln<sup>1</sup>. Cukrzyca i jej powikłania stanowią istotny problem zdrowotny, wywołując jednocześnie znaczące skutki społeczne i ekonomiczne<sup>2</sup>.

Jednym z częściej występujących powikłań cukrzycy jest retinopatia cukrzycowa<sup>3,4</sup>. W ciągu 20 lat od rozpoznania cukrzycy ryzyko wystąpienia retinopatii cukrzycowej wynosi prawie 100% u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 60% u pacjentów z cukrzycą typu 2<sup>2,3,5</sup>. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w latach 2013–2017, w Polsce retinopatię cukrzycową zdiagnozowano u 20% pacjentów leczonych z powodu cukrzycy typu 1 i 9,7% pacjentów leczonych z powodu cukrzycy typu 2<sup>4</sup>. Z uwagi na znaczące niedodiagnozowanie cukrzycy w Polsce oraz ograniczony dostęp do opieki okulistycznej dane dotyczące częstości występowania retinopatii cukrzycowej w Polsce mogą być niedoszacowane.

Retinopatia cukrzycowa stanowi przykład mikroangiopatii, w przebiegu której obserwuje się uszkodzenie naczyń krwionośnych siatkówki oka<sup>3,4</sup>. Na skutek przewlekłej hiperglikemii dochodzi do aktywacji szeregu szlaków metabolicznych, które prowadzą do niedrożności i zwiększonej przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych oraz uszkodzenia mikrokrążenia siatkówki<sup>6</sup>. Ponadto obecność nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń lipidowych (szczególnie u pacjentów z wielochorobowością) prowadzą do uszkodzenia mikrokrążenia siatkówki i progresji retinopatii cukrzycowej<sup>6,7</sup>.

Retinopatia cukrzycowa jest często bezobjawowa w początkowym stadium i rozwija się proporcjonalnie do czasu trwania cukrzycy<sup>3,4</sup>. Przebieg schorzenia jest wieloetapowy i dotyczy czasowych (przemijających) zaburzeń ostrości wzroku, zdolności akomodacji, następnie zaburzeń w polu widzenia: pacjenci uskarżają się na tzw. obraz czarnych nitek, pajęczynek aż po utratę wzroku jedno- lub obustronnie. Najczęściej utrata widzenia jest konsekwencją krwotoku do ciała szklistego, zakrzepów w naczyniach lub odwarstwienia siatkówki oka. Retinopatia cukrzycowa płynnie przechodzi z etapu łagodnych zmian nieproliferacyjnych (przebiegających ze zwiększoną przepuszczalnością naczyń) przez umiarkowaną i istotnie nasiloną retinopatię proliferacyjną (rozrost nowych naczyń w obrębie siatkówki i tylnej powierzchni ciała szklistego)<sup>3,6</sup>. Retinopatia cukrzycowa jest zaliczana do najczęstszych przyczyn wtórnej ślepoty i tym samym prowadzi do nieodwracalnych zaburzeń i utraty widzenia. Szacuje się, że rocznie blisko 12% chorych z rozpozną retinopatią cukrzycową traci wzrok<sup>3</sup>.

Podstawą diagnostyki retinopatii cukrzycowej jest badanie okulistyczne, w tym ocena czynności wzrokowej, badanie w lampie szczelinowej, ocena dna oka po rozszerzeniu źrenicy. Częstość wykonywania badań okulistycznych u pacjentów z cukrzycą określają wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>8</sup>. W diagnostyce retinopatii cukrzycowej wykorzystywana jest również optyczna koherentna tomografia (OCT) oraz angiografia fluoresceinowa<sup>6</sup>.

W przypadku wystąpienia retinopatii cukrzycowej nie ma możliwości cofnięcia zmian w oku, a jedynie można spowolnić postęp choroby. Dlatego tak duże znaczenie ma profilaktyka oraz wczesna diagnostyka retinopatii cukrzycowej. Utrzymanie normoglikemii oraz intensyfikacja leczenia ogólnoustrojowego w przypadku

złej kontroli glikemii ma kluczowe znaczenie dla zahamowania progresji retinopatii cukrzycowej<sup>9</sup>. Ponadto kontrola ciśnienia tętniczego krwi (np. przy użyciu inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensyny) oraz stężenia lipidów przyczyniają się do ograniczenia progresji retinopatii cukrzycowej. W celu zahamowania progresji retinopatii cukrzycowej stosuje się również interwencje okulistyczne, w tym fotokoagulację laserową siatkówki, terapię anti-VEGF oraz witrektomię<sup>9,10</sup>.

Z uwagi na rosnącą częstość występowania cukrzycy, a także wzrost wykorzystania świadczeń okulistycznych wynikający m.in. z procesu starzenia się populacji, zasadne jest wdrażanie działań mających na celu zahamowanie progresji retinopatii cukrzycowej u chorych z rozpoznaną cukrzycą. Rosnąca częstość występowania wielochorobowości u pacjentów z cukrzycą (30% pacjentów z cukrzycą typu 2 w momencie diagnozy ma co najmniej 3 choroby współistniejące, a po 10 latach odsetek ten wzrasta do 60%<sup>11</sup>) stwarza istotne wyzwanie terapeutyczne i implikuje konieczność wdrożenia optymalnej farmakoterapii, zapobiegającej dynamicznej progresji retinopatii cukrzycowej.

Szacuje się, że 19 mln Polaków ma zaburzenia lipidowe. Obok kontroli glikemii oraz ciśnienia tętniczego kontrola gospodarki lipidowej stanowi jedno z kluczowych działań hamujących rozwój oraz ograniczających progresję retinopatii cukrzycowej. Rosnąca liczba dowodów naukowych wskazuje na zasadność stosowania fenofibratu (w monoterapii lub w połączeniu ze statyną) w celu zahamowania progresji retinopatii cukrzycowej u chorych z rozpoznaną cukrzycą<sup>12,13,14</sup>. Fenofibrat jest bezpieczną i niedrogą podawaną doustnie pochodną kwasu fibrynowego, powszechnie stosowaną w leczeniu dyslipidemii<sup>15</sup>. Wśród kilkunastu badań<sup>14</sup>, w których oceniano wpływ stosowania fenofi-

bratu na progresję retinopatii cukrzycowej, należy wymienić dwa duże wieloośrodkowe randomizowane badania kliniczne o akronimach ACCORD Eye<sup>12</sup> i FIELD<sup>13</sup>. W badaniach ACCORD Eye i FIELD wykazano, że stosowanie fenofibratu (w monoterapii lub w połączeniu ze statyną) u pacjentów z retinopatią cukrzycową pozwoliło opóźnić rozwój choroby i odsunąć w czasie konieczność stosowania laseroterapii<sup>12,13</sup>. Badanie ACCORD Eye było randomizowanym badaniem klinicznym realizowanym w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, którego wyniki opublikowano w „The New England Journal of Medicine”<sup>12</sup>. W grupie 2856 osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 analizowano wpływ intensywnego leczenia hiperglikemii, nadciśnienia i dyslipidemii na progresję retinopatii cukrzycowej w okresie obserwacji wynoszącym 4 lata<sup>12</sup>. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 160 mg/dobę fenofibratu i symwastatyny na dobę lub placebo i symwastatynę. Uzyskane w ramach badania ACCORD Eye wyniki wykazały, że w grupie leczonej fenofibratem i symwastatyną, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i symwastatynę obserwowano istotne (o 40%) zmniejszenie szybkości progresji retinopatii cukrzycowej po 4 latach<sup>12</sup>.

Badanie FIELD było randomizowanym badaniem klinicznym realizowanym w Australii, Nowej Zelandii i Finlandii, którego wyniki opublikowano w „The Lancet”<sup>13</sup>. W grupie 9757 osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 analizowano wpływ fenofibratu na powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe. Pacjentów przydzielono w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej fenofibrat w monoterapii w dawce 200 mg/dobę lub placebo. U 1012 pacjentów oceniano również wpływ fenofibratu na progresję retinopatii cukrzycowej<sup>13</sup>. Wyniki badania FIELD wykazały, że u pacjentów z istniejącą wcześniej retinopatią fenofibrat istotnie zmniejszał progresję reti-

nopatii cukrzycowej w porównaniu do grupy placebo. Ponadto w 5-letnim okresie obserwacji w grupie pacjentów przyjmujących fenofibrat obserwowano o 30% mniejsze zapotrzebowanie na laseroterapię niż w przypadku grupy przyjmującej placebo<sup>13</sup>. Działanie ochronne zaobserwowano w ciągu 8 miesięcy od rozpoczęcia leczenia fenofibratem.

Ocena skuteczności stosowania fenofibratu w leczeniu retinopatii cukrzycowej była również celem przeglądu systematycznego opublikowanego w czerwcu 2023 r. w Cochrane Database of Systematic Reviews<sup>14</sup>. Na podstawie danych dotyczących 15 313 pacjentów z cukrzycą typu 2 w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Finlandii i Nowej Zelandii wykazano, że w przypadku chorych z retinopatią cukrzycową choroba prawdopodobnie postępowała powoli, gdy przyjmowali fenofibrat<sup>14</sup>.

Bezpieczeństwo stosowania fenofibratu oceniano w licznych badaniach, w tym dotyczących stosowania fenofibratu u pacjentów z retinopatią cukrzycową. Fenofibrat ma korzystny profil bezpieczeństwa i jest równie dobrze tolerowany jak monoterapia lub w połączeniu ze statynami. W badaniu ACCORD Eye nie wykazano istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych na skutek terapii fenofibratem<sup>12</sup>. W badaniu FIELD zaobserwowano, że działania niepożądane nasilały się, gdy pacjenci zażywali fenofibrat, ale były to rzadkie zdarzenia niepożądane<sup>13</sup>.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że wyniki wielośrodkowych badań klinicznych oraz przeglądu systematycznego dostępnego w Cochrane Library<sup>14</sup> potwierdzają, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie fenofibratu może stanowić bezpieczną i skuteczną terapię, pozwalającą na zahamowanie progresji retinopatii cukrzycowej oraz odsunięcie w czasie konieczności stosowania laseroterapii. Wyniki badań ACCORD Eye i FIELD stanowiły podstawę do rozszerzenia wskazań rejestracyjnych fenofibratu w Australii<sup>12,13</sup>. Opierając się na dostępnych dowodach naukowych w Australii, zarejestrowano dodatkowe wskazania do stosowania fenofibratu w celu zahamowania progresji retinopatii cukrzycowej u chorych z cukrzycą typu 2. Z uwagi na niskie koszty samej terapii z wykorzystaniem fenofibratu oraz wysoki poziom jej bezpieczeństwa ta opcja terapeutyczna może być łatwo upowszechniona, co ma szczególne znaczenie w obliczu rosnącej częstości występowania cukrzycy i zmian demograficznych powodujących zwiększone zapotrzebowanie na opiekę okulistyczną. Szersze wykorzystanie terapii fenofibratem u pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 i retinopatią cukrzycową będzie również korzystne zarówno z perspektywy pacjenta (opóźnienie postępów choroby), jak i systemu ochrony zdrowia (opóźnienie konieczności wykorzystania drogich i inwazyjnych technologii, np. laseroterapii).

### Bibliografia

1. Topor-Madry R., Wojtyniak B., Strojek K. i wsp., *Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases*, „Diabet Med.” 2019;36(10), s. 1209–1216.
2. Bommer C., Sagalova V., Heeseemann E. i wsp., *Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030*, „Diabetes Care” 2018;41(5), s. 963–970.
3. Teo Z.L., Tham Y.C., Yu M., i wsp., *Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis*, „Ophthalmology” 2021;128(11), s. 1580–1591.
4. Koziol M., Nowak M.S., Udziela M. i wsp., *First nation-wide study of diabetic retinopathy in Poland in the years 2013–2017*, „Acta Diabetol.” 2020;57(10), s. 1255–1264.
5. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: an update*, „Aust N Z J Ophthalmol.” 1990;18(1), s. 19–22.
6. Wang W., Lo A.C.Y., *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments*, „Int J Mol Sci.” 2018;19(6), s. 1816.
7. Busik J.V., *Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy*, „J Lipid Res.” 2021;62:100017.
8. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. „Curr Top Diabetes”, 2023; 3 (1), s. 1–140.
9. Yonekawa Y., Modi Y.S., Kim L.A. i wsp., *American Society of Retina Specialists Clinical Practice Guidelines on the Management of Nonproliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy without Diabetic Macular Edema*, „J Vitreoretin Dis” 2020;4(2), s. 125–135.
10. Wong T.Y., Sun J., Kawasaki R. i wsp., *Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings*, „Ophthalmology” 2018;125(10), s. 1608–1622.
11. Pearson-Stuttard J., Holloway S., Polya R. i wsp. *Variations in comorbidity burden in people with type 2 diabetes over disease duration: A population-based analysis of real world evidence*, „EClinicalMedicine” 2022;52, s. 101584.
12. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, i wsp., *Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes*, „N Engl J Med.” 2010;363(3), s. 233–44.
13. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A., i wsp., *Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial*, „Lancet” 2007;370(9600), s. 1687–97.
14. Kataoka S.Y., Lois N., Kawano S. i in., *Fenofibrate for diabetic retinopathy*, Cochrane Database Syst Rev. 2023; 6(6),CD013318.
15. 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 1;11(4), s. 227–47.

