

Г.Ж. САДЫРХАНОВА, Э.Д. ИСКАНДИРОВА, Г.А. ШАГИЕВА, Б.О. САХОВА, Л. ЕС
Международный Казахско-Турецкий Университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, г.Шымкент

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА ФЕНОФИБРАТОМ

Оптимизирующее действие статинов на неблагоприятный липидный профиль при сахарном диабете и метаболическом синдроме (гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности) является умеренным. Возможно, поэтому у таких пациентов, получающих современные статины в адекватных дозах, существует так называемый “остаточный” риск тяжелых и фатальных сердечно-сосудистых осложнений, который определяется указанными липидными фракциями. Таким пациентам показано комбинированное лечение, в том числе с использованием производных фибровой кислоты (фибратов). Фенофибрат (Трайкор, “Эбботт Лэбораториз”) – современный представитель этого класса лекарственных препаратов.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, сахарный диабет, профилактика, фенофибрат.

Актуальность проблемы.

Среди главных причин преждевременной смерти в современном мире уверенно лидируют сердечно-сосудистые заболевания, вызванные атеросклерозом и тромбозом [1]. Атеросклероз часто бывает обусловлен не просто повышенным уровнем холестерина (ХС) крови, но сложными изменениями соотношения уровней и функций липидов различных классов. Такие изменения называют дислипидемиями. Их развитию могут способствовать другие заболевания (вторичные дислипидемии) или сочетание наследственной предрасположенности с неблагоприятными факторами окружающей среды (первичные дислипидемии). Помимо часто встречающегося повышения уровней общего ХС крови и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) широкое распространение имеет “холестериновая триада”: гипертриглицеридемия (ГТГ) в сочетании с увеличением количества мелких атерогенных частиц ЛПНП и снижением содержания ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Современные рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий рассматривают эту “триаду” как дополнительную мишень в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [2].

Производные фибровой кислоты (фибраты) применяют в клинической практике более 60 лет. Фибраты активируют ядерные рецепторы PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor–рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами) гепатоцитов, что через ряд сложных механизмов способствует повышению активности липопротеинлипазы. Фибраты преимущественно снижают уровень триглицеридов (ТГ) натошак, умеренно снижают уровень ХС ЛПНП, повышают уровень ХС ЛПВП. Они также изменяют состав мелких атерогенных частиц ЛПНП, в результате чего последние укрупняются, а их атерогенность снижается. Наконец, фибраты стимулируют обратный транспорт ХС и повышают синтез желчных кислот в печени (табл. 1) [3].

Главные показания к назначению фибратов – дислипидемии IIb, IV, V типов в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, семейной комбинированной гиперлипидемией и семейной эндогенной ГТГ. Помимо перечисленных механизмов действия на параметры липидного обмена фибраты обладают рядом “нелипидных” плейотропных свойств (табл. 2) [3, 4].

На фоне интенсивного исследования и более широкого применения статинов в современной медицине, фибраты оказались как бы “в тени”. Однако по мере накопления эпидемиологических данных и клинического опыта становится очевидным, что окончательный отказ от изучения и применения фибратов был бы преждевременным.

Международные и российские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий, опубликованные за последние 2–3 года, регламентируют достаточно жесткие целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л) для пациентов с уже имеющимися проявлениями атеросклероза (ИМ, инсульты, операции на сердце и сосудах), однако в большинстве из них отсутствуют *целевые* уровни для триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [6,7]. Это может быть связано с тем, что ряд рандомизированных исследований, посвященных проблеме «резидуального» (остаточного) риска (ACCORD, AIM-HIGH, dal-OUTCOME, HPS-2-THRIVE, ASSURE), не показали снижения сердечно-сосудистой и общей смертности (Virgil Brown, EAS Congress, 2011) [7].

Таблица 1 - Действие фибратов на липидный обмен [3]

↓ уровней ТГ на 30–50% (в зависимости от исходного уровня)
↓ уровней богатых ТГ липопротеидов после еды
↓ уровня не-ЛПВП ХС
↓ уровня ХС ЛПНП
↓ уровня АпоВ
↓ уровня АпоС3
↑ уровня ХС ЛПВП
↑ уровня АпоА1 и АпоА2
Обозначения: АпоА, АпоВ и АпоС – аполипопротеины А, В и С.

В недавно проведенном крупном российском эпидемиологическом исследовании PROMETHEUS (Prevalence Of Mixed dyslipidemia and sEvere hypertriglyceridemia in the RUSSIAN population) было выявлено, что в России почти 1/3 взрослых лиц (29,2%) страдают ГТГ (уровень ТГ крови >1,7 ммоль/л), причем ее распространенность увеличивается с возрастом. Гипертриглицеридемия весьма широко распространена в современном мире: указанные российские эпидемиологические данные близки к таковым в Европе и США [5]. Хорошо известно, что ГТГ независимый неблагоприятный фактор риска развития ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) -

инфаркта, инсульта, а также панкреонекроза. Гипертриглицеридемия бывает малосимптомной, но чаще она сопутствует грозным “неинфекционным эпидемиям XX–XXI века” – сахарному диабету 2-го типа и метаболическому синдрому. При этих заболеваниях ГТГ нередко сопровождается существенным снижением уровня антиатерогенной холестериновой фракции – ХС ЛПВП и умеренными изменениями уровня ХСЛПНП, что, по сути, и образует вышеупомянутую “триаду” [6].

На первое место в медикаментозной профилактике атеросклероза в качестве первоочередного средства снижения сердечно-сосудистой смертности современные российские и международные клинические рекомендации ставят назначение и длительный прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза) статинов. Безусловно, этот подход имеет более чем вескую доказательную базу, которая увеличивается с каждым годом. Однако следует помнить, что главной “биохимической мишенью” действия любых статинов в организме является повышенный уровень атерогенной фракции липидного спектра – ХС ЛПНП. У лиц с доказанно высоким уровнем ХС ЛПНП любого происхождения назначение статинов – полностью оправданный шаг. Снижение на фоне лечения статинами уровня общего ХС, прежде всего за счет ХС ЛПНП, довольно быстро приводит к высокодостоверному снижению риска фатальных и нефатальных ССО, а при длительном лечении сопровождается снижением общей смертности.

В то же время на повышенные уровни ТГ статины действуют слабо, а на сниженные уровни ХС ЛПВП – умеренно (повышают на 6–10%) [4]. Следовательно, довольно большой когорте больных с указанными дислипидемиями назначение одних только статинов представляется недостаточным.

В 2006 г. С.Д. Meyers et al. сообщили, что на фоне оптимальной терапии статинами у 50% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа не удалось достичь целевых уровней ТГ, а у 80% больных не были достигнуты целевые уровни ХС ЛПВП [10]. Поэтому современные рекомендации по лечению липидных расстройств побуждают врача рассмотреть возможность добавления таким больным в терапевтическую схему других гиполипидемических средств: ингибиторов всасывания ХС (эзетимиб), полиненасыщенных ω 3-жирных кислот в дозе 2–4 г/сут или фибратов. На последней группе препаратов следует остановиться более подробно.

Этот препарат довольно хорошо изучен в нескольких клинических исследованиях. Однако схемы проведения этих исследований, а также их результаты неоднозначны и нуждаются в пояснениях.

В общих выборках перечисленных рандомизированных исследований не удалось доказать положительное влияние лечения фенофибратом на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Такие результаты могут иметь в своей основе несколько причин. Во-первых, все участники этих исследований страдали сахарным диабетом и получали адекватные дозы статинов согласно современным правилам пожизненной профилактики осложнений этого заболевания. Следовательно, в группах контроля встречаемость учитываемых исходов и осложнений могла быть снижена вследствие сопутствующего лечения. Во-вторых, как упоминалось выше, фибраты наиболее эффективно нормализуют лишь исходно измененные показатели ТГ и ХС ЛПВП и слабо действуют на нормальные уровни этих параметров. При анализе эффективности добавления фенофибрата к симвастатину в подгруппе участников исследования ACCORD-Lipid с исходным уровнем ТГ >2,3 ммоль/л и одновременным снижением уровня ХС ЛПВП <0,88 ммоль/л (n = 2747) было выявлено, что у этих пациентов фенофибрат за время лечения существенно (на 31%) и достоверно (p < 0,05) снижал риск ССО в отличие от общей выборки. При этом число пациентов, которых необходимо было лечить фенофибратом 4,7 года для предотвращения 1 осложнения, составило всего 20 человек. Подтверждением необходимости выборочного назначения фибратов можно считать сообщение израильских авторов о том, что при ретроспективном анализе данных 8545 пациентов, включенных в национальный регистр ACSIS (Acute Coronary Syndrome Israeli Survey), было подтверждено достоверное снижение относительного риска тяжелых ССО на 46% (p = 0,03) лишь у тех больных, которым комбинацию статина с фенофибратом назначали при исходном сочетании сахарного диабета с указанной дислипидемией [11]. В отсутствие дислипидемии риск осложнений от приема этих препаратов у пациентов не изменялся в сравнении с монотерапией статинами.

В Российских рекомендациях “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” (V пересмотр, 2012 г.) фибраты занимают одно из ведущих мест среди препаратов для лечения ГТГ [2].

Весьма перспективным представляется действие фенофибрата на самые тяжелые нейроангиопатические осложнения сахарного диабета помимо ССО. В перечисленных выше крупных рандомизированных исследованиях по комбинированной гиполипидемической терапии главными и вторичными критериями эффективности (конечными точками) были, как правило, частота ССО, общая и сердечно-сосудистая смертность в различных сочетаниях. Однако включение в эти исследования большого числа пациентов с сахарным диабетом и наблюдение за ними в течение долгого времени позволили выявить значительное и достоверное замедление прогрессирования проявлений диабетической нефропатии, невропатии, микро- и макроангиопатии, снижение частоты отека соска зрительного нерва, пролиферативной ретинопатии, уменьшение потребности в инвалидизирующих хирургических вмешательствах (ампутации нижних конечностей из-за гангрены) (табл. 6). Примечательно, что пациенты контрольных групп перечисленных исследований получали в качестве базового гиполипидемического средства симвастатин, однако этот препарат на прогрессирование диабетической ангиопатии существенно не влиял.

Таблица 6 - Нефроангиопатические осложнения сахарного диабета на фоне лечения фенофибратом в рандомизированных исследованиях

Исследование	Микро-макроангиопатия	Изменение относительного риска, %	p
DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) [12]	Диабетическая нефропатия	-40 (замедление прогрессирования альбуминурии)	<0,05

FIELD [13]		-14	
	Диабетическая нефропатия	-31	0,002 <0,001
	Диабетическая ретинопатия	-36	0,02
ACCORD-Lipid [14]	Частота ампутации нижних конечностей	-40	0,009
	Диабетическая невропатия	-20 (снижение частоты развития микроальбуминурии)	0,01
ACCORD-EYE [15]	Диабетическая нефропатия	-24 (снижение частоты развития протеинурии)	0,01
	Диабетическая ретинопатия	-40	
			0,006

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Рабочая группа по лечению дислипидемий Европейского кардиологического общества и Европейского общества по изучению атеросклероза. Руководство по лечению дислипидемий // Атеросклероз и дислипидемии. - 2011. - № 4. - С. 64–69.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. - М.: 2012. – 304 с.
- 3 Fruchart J.-C. , Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism // Drugs Today(Barc.). - 2006. - V. 42. - P. 39–64.
- 4 Friedland S.N., Leong A., Filion K.B. et al. The cardiovascular effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists // Am.J. Med. - 2012. - V.125. - P. 126–133.
- 5 Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia // Cardiovasc. Diabetol. - 2015. - V. 14. - P. 115-119.
- 6 Tenenbaum A., Fisman E.Z. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction // Cardiovasc. Diabetol. - 2012. - V. 11. - P. 125–135.
- 7 Chapman M. J., Ginsberg H. N., Amarenco P. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for. – London: 2008. – 276 p.

Г.Ж. САДЫРХАНОВА, Э.Д. ИСКАНДИРОВА, Г.А. ШАГИЕВА, Б.О. САХОВА, Л. ЕС
Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент қ.

АТЕРОСКЛЕРОЗДЫҢ АЛДЫН АЛУДАҒЫ ЖӘНЕ ЕМІН АЛУДАҒЫ ФЕНОФИБРАТҚА ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСТАР

Түйін: Қант диабеті және метаболизмдік синдром кезіндегі қолайсыз липидті профильдің (гипертриглицеридемиямен ұштасқан, тығыздығы төмен липопротеидтергі холестерин) статиндермен онтайландырылған емінің әсері біркелкі болмайды. Мүмкін, сондықтан осы науқастарда, заманауи статиндермен ем жүргізгенде, көрсетілген липид фракциялармен байланысты "қалдық" деп аталатын ауыр және қайтпас жүрек-тамыр асқынулары анықталады. Осындай науқастарға комбинацияланған ем көрсетілген, соның ішінде фиброй қышқылының (фибратов) туындыларын қолданған дұрыс. Фенофибрат (Трайкор, "Эбботт Лэбораториз") – осы дәрмектердің заманауи өкілі.

Түйінді сөздер: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, қант диабеті, алдын алу, фенофибрат.

G.J. SADYRKHANOVA, E.D. ISKANDIROVA, G.A. SHAGIEVA, B.O. SAHOVA, L. ES
Ahmet Yassawi International Kazakh Turkish University, Shymkent city

MODERN VIEWS ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS FENOFIBRATE

Resume: Optimizing the effect of statins on the adverse lipid profile in diabetes mellitus and metabolic syndrome (hypertriglyceridemia in combination with low-cholesterol low density lipoprotein) is moderate. Perhaps, therefore, in such patients receiving modern statin drugs at appropriate doses, there are so-called "residual" risk of severe and fatal cardiovascular complications, which are determined by the defined lipid fractions. Such patients are shown combined treatment, including using fibroevoy acid derivatives (fibrates). The fenofibrate (Tricor, "Abbott laboratories") – a modern representative of this class of drugs.

Keywords: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, diabetes, prevention, fenofibrate.