

# Современная стратегия снижения резидуального кардиоваскулярного риска у пациентов с дислипидемией и СД 2 типа

По материалам XII Национального конгресса кардиологов Украины (21-23 сентября 2011 г., Киев)

**На современном этапе заболевания сердечно-сосудистой системы остаются ведущей причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, поэтому вопросы повышения эффективности кардиоваскулярной профилактики у таких больных находятся сегодня в центре внимания кардиологов и врачей смежных специальностей. Современным направлениям снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с СД и метаболическим синдромом (МС) был посвящен научный симпозиум, который прошел в рамках XII Национального конгресса кардиологов Украины.**

Руководитель отдела дислипидемий Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко в выступлении сделала акцент на важности многофакторной профилактики кардиоваскулярного риска у пациентов с МС и СД.



— Реалии современной клинической практики таковы, что у подавляющего количества пациентов с МС или СД 2 типа — состояниями, сопряженными со значимым ростом кардиоваскулярного риска, наблюдается не менее двух-трех дополнительных факторов, потенцирующих негативный эффект основного заболевания, способствующих прогрессированию атеросклеротического процесса и ухудшающих прогноз больных.

В связи с этим важнейшей современной стратегией ведения пациентов с МС и СД 2 типа является многофакторная кардиоваскулярная профилактика, направленная на одновременную коррекцию нескольких факторов риска, наиболее распространенные из которых — артериальная гипертензия, дислипидемии, нарушения углеводного обмена, курение, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни.

Одним из наиболее часто встречающихся факторов риска у пациентов с МС и СД 2 типа является атерогенная дислипидемия, которая характеризуется сочетанием низкого уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенного уровня триглицеридов (ТГ) крови, а также высоких концентраций апопротеина В, мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Высокий уровень ХС ЛПНП, гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛПВП являются независимыми предикторами развития ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому липидоснижающая терапия сегодня рассматривается как один из важнейших аспектов ведения пациентов с МС и СД 2 типа.

На современном этапе лидирующее место в липидоснижающей терапии принадлежит статинам, эффект которых направлен преимущественно на снижение уровня ХС ЛПНП и общего ХС. Эффективность статинов в снижении частоты кардиоваскулярных событий и уровня общей смертности у пациентов высокого риска доказана в крупных клинических рандомизированных исследованиях. Однако у определенных категорий пациентов актуальной является проблема остаточного (резидуального) кардиоваскулярного риска даже на фоне приема этих препаратов. Анализ результатов исследований с использованием статинов в кардиоваскулярной профилактике свидетельствует о том, что снижение риска развития кардиоваскулярных событий при их применении составляет не более 40%. Таким образом, резидуальный кардиоваскулярный риск при терапии статинами остается достаточно высоким, и данную проблему не удается решить даже путем использования максимальных доз этих препаратов. Проблема резидуального риска особенно актуальна для больных СД 2 типа. Существует мнение о том, что это в значительной

мере обусловлено существенным вкладом в кардиоваскулярный риск высокого уровня ТГ и низкого уровня ХС ЛПВП — именно такие изменения в соотношении фракций липидов крови наиболее характерны для пациентов с СД и МС. Основанием для формирования такого вывода послужили данные о том, что повышение концентрации в плазме крови ТГ до 2,3 ммоль/л приводит к достоверному увеличению относительного риска возникновения основных кардиоваскулярных событий (смерти, острого инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома), несмотря на снижение ХС ЛПНП до целевых значений.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что при достижении главной цели гиполипидемической терапии — снижения уровня ХС ЛПНП до целевых значений у пациентов высокого риска — нельзя забывать и о других компонентах атерогенной дислипидемии, воздействие на которые следует рассматривать как возможность дополнительного уменьшения кардиоваскулярного риска у пациентов с МС и СД 2 типа. Для реализации этой возможности в арсенале врачей имеются препараты из группы фибратов, которые благодаря преимущественному действию на метаболизм липопротеинов очень низкой плотности обладают более выраженным влиянием на уровень ТГ крови по сравнению со статинами, повышают уровень ЛПВП и, кроме того, потенцируют эффект гипогликемических препаратов, что немаловажно для пациентов с СД 2 типа. Помимо влияния на уровень липопротеинов, фибраты изменяют их качественный состав, уменьшая индекс атерогенности плазмы.

Механизм действия фибратов в отличие от статинов, ограничивающих скорость биосинтеза холестерина путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, связан с ядерными рецепторами PPAR-альфа. Разнонаправленность воздействия фибратов и статинов на обмен липидов послужила поводом для предположения о целесообразности сочетания препаратов этих двух групп с целью повышения эффективности коррекции атерогенной дислипидемии и снижения уровня резидуального кардиоваскулярного риска. Кроме того, потенциальная польза от применения такого подхода заключается в устранении необходимости назначения высоких доз статинов.

К современной генерации фибратов относится фенофибрат, который обладает наиболее сбалансированными фармакокинетическими характеристиками. Его эффективность в отличие от других представителей группы фибратов в меньшей степени зависит от приема жирной пищи. Помимо гиполипидемического действия, фенофибрат оказывает антиагрегантный эффект, снижает повышенный уровень фибриногена и уровень мочевой кислоты в плазме крови.

Результаты клинических исследований с использованием фенофибрата показали, что применение этого препарата способствует снижению уровня общего ХС на 20-25%, ТГ — на 40-55% и повышению уровня ХС ЛПВП на 10-30%. Сегодня в клиническую практику все шире внедряется новая лекарственная форма фенофибрата, произведенная с использованием нанотехнологий, — микронизированный фенофибрат (Трайкор).

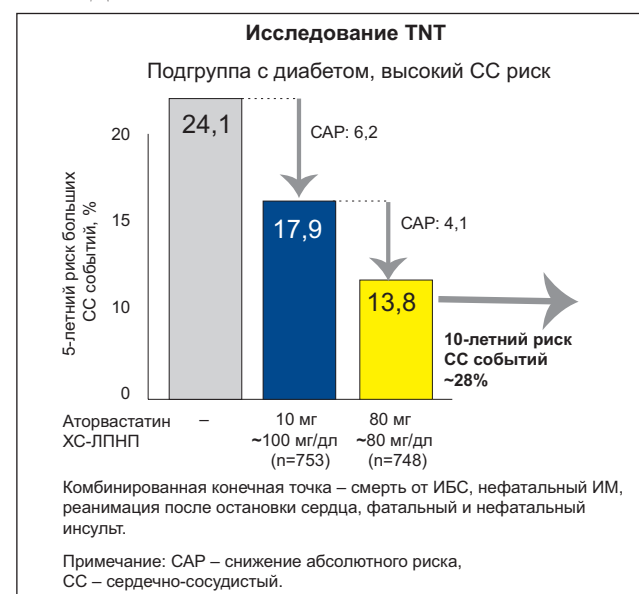
Данные доказательной медицины в отношении эффективности подхода, предполагающего сочетание применения статинов и фибратов с целью снижения резидуального риска у пациентов с СД 2 типа, представил в ходе симпозиума Альберто Замбон (Университет г. Падуа, Италия).



— Наличие резидуального кардиоваскулярного риска у пациентов с СД 2 типа после монотерапии статинами подтверждают результаты субанализа исследования TNT, согласно которым агрессивное снижение ХС ЛПНП и достижение целевого уровня этого показателя не устраняло полностью риск макрососудистых событий у пациентов с СД 2 типа, и его величина

на ближайшие 10 лет на фоне максимальной (80 мг/сут) дозы аторвастатина составила 28% (LaRosa et al., 2005) (рис. 1).

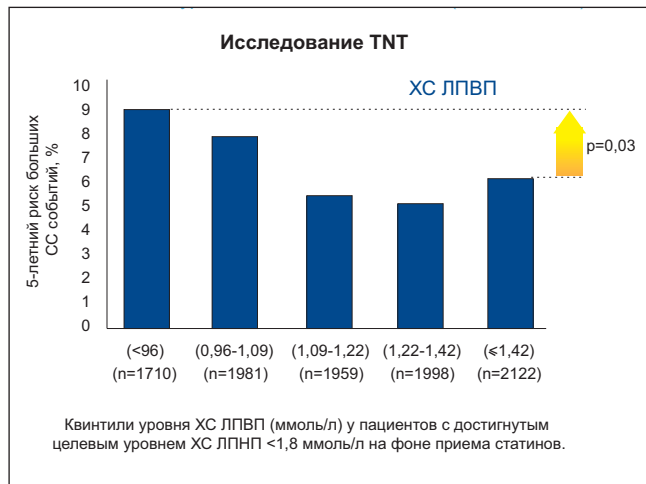
На формирование резидуального риска у пациентов с СД 2 типа воздействуют многие факторы — модифицируемые и немодифицируемые. Уровни липидов крови относятся к важнейшим модифицируемым факторам риска, успешная коррекция которых играет важную роль в улучшении прогноза у больных СД.



**Рис. 1. Агрессивное снижение ХС ЛПНП максимальными дозами статинов не устраняет резидуальный кардиоваскулярный риск у пациентов с СД 2 типа**

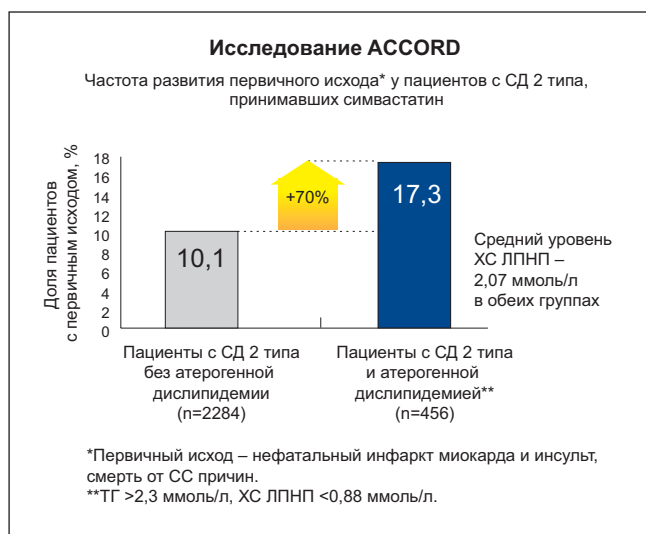
Результаты исследований, проводившихся на протяжении последнего десятилетия, свидетельствуют о неравнозначном влиянии различных классов липидов на увеличение кардиоваскулярного риска. Бесспорно, важную роль при этом играет повышение уровня ХС ЛПНП, снижение которого является на сегодня главной целью гиполипидемической терапии. Однако в последнее время внимание исследователей привлекает также так называемая не-ЛПНП-связанная атерогенная дислипидемия. Этим термином обозначают сочетание гипертриглицеридемии и низкого уровня ХС ЛПВП. Так, в популяционном исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) была доказана опасность сочетания гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и умеренно повышенного ХС ЛПНП. Анализ результатов этого исследования в подгруппах пациентов, перенесших ИМ, показал, что среди больных с уровнем ХС ЛПНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) 76% имели не-ЛПНП-связанную дислипидемию. В ходе исследования установлено, что у таких пациентов риск развития ИМ в 5 раз выше по сравнению с пациентами, имевшими нормальные показатели ТГ и ХС

ЛПВП. Таким образом, при ведении пациентов с дислипидемиями и особенно больных СД 2 типа в поле зрения практических врачей должны находиться не только уровни ХС ЛПНП, но и уровни ТГ и ХС ЛПВП. Результаты субанализа исследования TNT свидетельствуют о том, что низкий уровень ХС ЛПВП способствует дополнительному увеличению кардиоваскулярного риска (рис. 2). Воздействие на компоненты атерогенной дислипидемии является значимым в отношении улучшения прогноза у больных СД 2 типа. Лечебную тактику с использованием комбинации статинов + фенофибрат, направленную на снижение концентрации ТГ и повышение ХС ЛПВП, можно рассматривать как альтернативу увеличению дозы статинов или их сочетанному применению с эзетимибом для уменьшения кардиоваскулярного риска при СД.



**Рис. 2. Низкий уровень ХС ЛПВП способствует сохранению высокого остаточного сердечно-сосудистого риска несмотря на достигнутый целевой уровень ХС ЛПНП**

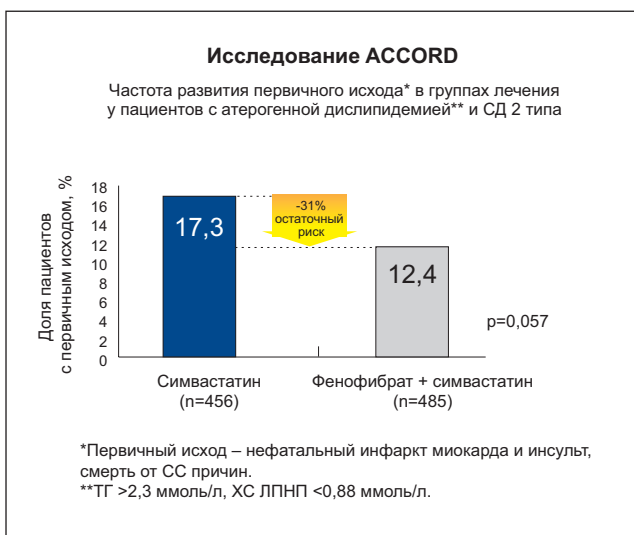
В 2010 г. завершилось исследование ACCORD, в одной из ветвей которого (ACCORD lipid trial) сравнивали эффективность монотерапии симвастином и его комбинации с фенофибратом в снижении кардиоваскулярного риска у пациентов с СД 2 типа. В ходе исследования было установлено, что пациенты с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП (ТГ >204 мг/дл (2,3 ммоль/л) и ХС ЛПВП <34 мг/дл (0,9 ммоль/л) имеют более высокий (на 70%) кардиоваскулярный риск по сравнению с пациентами без указанных нарушений (рис. 3). Именно в подгруппе пациентов с атерогенной дислипидемией и СД 2 типа, которые составили 17% от общего количества участников исследования, комбинированная терапия симвастином и фенофибратом обеспечила преимущества в снижении риска кардиоваскулярных осложнений по сравнению с монотерапией симвастином (рис. 4).



**Рис. 3. Риск больших сердечно-сосудистых событий на 70% выше у пациентов с атерогенной дислипидемией и СД 2 типа в сравнении с пациентами без атерогенной дислипидемии, несмотря на достижение ими целевого уровня ХС ЛПНП при применении статина**

Кроме того, результаты исследования продемонстрировали гендерные различия в ответе больных на комбинированную гиполипидемическую терапию: в подгруппе пациентов мужского пола отмечалось дополнительное 20% снижение частоты кардиоваскулярных событий, тогда как у женщин этот показатель увеличился на 38%.

В исследовании ACCORD наблюдалось фактическое отсутствие отличий между группами комбинированной

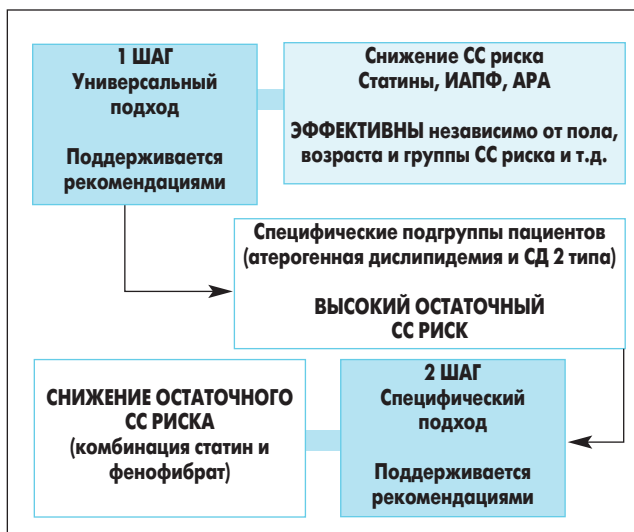


**Рис. 4. Добавление фенофибрата к симвастину при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией и СД 2 типа позволило снизить частоту развития фатальных и нефатальных СС событий на 31%**

и монотерапии в отношении частоты развития серьезных побочных эффектов.

Результаты ACCORD lipid trial подтверждает и проведенный в 2010 г. F.M. Sacks и соавт. ретроспективный анализ результатов исследований по первичной и вторичной профилактике кардиоваскулярных событий с участием пациентов высокого риска с дислипидемиями, пролеченных фибратом. Результаты этого анализа свидетельствуют о том, что у больных с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП применение фибратов обеспечивает снижение кардиоваскулярного риска в среднем на 35%.

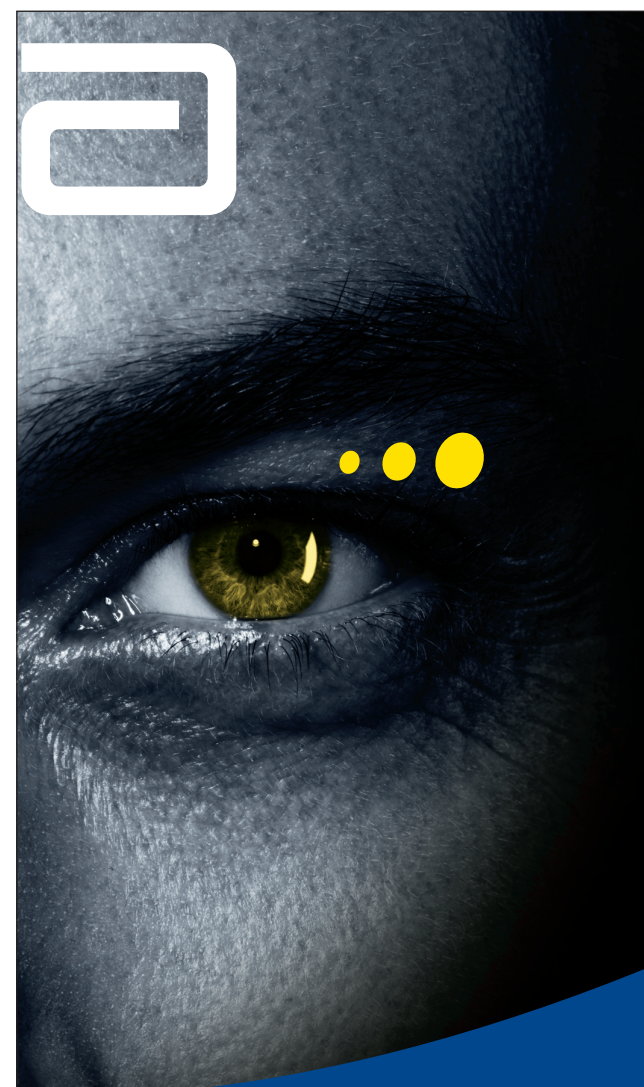
Проанализировав новые данные, полученные в области применения фибратов в лечении дислипидемий, эксперты Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в октябре 2010 года сделали заявление о том, что профиль польза-риск у препаратов этого ряда является позитивным и фибраты могут использоваться во второй линии терапии дислипидемий, если достижение целевых уровней липидов невозможно путем приема адекватных доз статинов. Исключение составляют пациенты с изолированной гипертриглицеридемией, у которых фибраты могут применяться в первой линии терапии.



**Рис. 5. Необходимость специфического, индивидуального подхода у пациентов с атерогенной дислипидемией и СД 2 типа с целью снижения остаточного сердечно-сосудистого риска**

Таким образом, назначение фибратов в комбинации со статинами является специфическим подходом, нацеленным на пациентов с атерогенной дислипидемией, СД 2 типа, гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП, у которых после использования стандартной лечебной тактики (прием статинов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, противодиабетических и других препаратов), направленной на улучшение прогноза, сохраняется высокий резидуальный риск (рис. 5). Этот подход поддерживается современными международными рекомендациями по лечению дислипидемий, и задачей практических врачей является соблюдение этих рекомендаций в ситуациях, когда уровень риска у пациентов обуславливает необходимость интенсивной коррекции липидного профиля.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



**Трайкор® 145 мг**  
ФЕНОФИБРАТ

**СНИЖАЕТ**  
РИСК МИКРО- И МАКРОСУДИСТЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ  
С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА<sup>1,2</sup>

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ТРАЙКОР® 145 МГ  
Регистрационное удостоверение: UA/7921/01/01 от 18.05.2011.  
Состав. 1 таблетка содержит 145 мг фенофибрата. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Код АТС. C10A B05. Гиполипидемические средства. Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Показания. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или комбинированная (дислипидемия тип IIa, IIb, IV, а также тип III и V) у пациентов, которые не реагируют на диетические и другие немедикаментозные методы лечения (например, уменьшение массы тела или увеличение физической активности). Вторичная дислипидемия при сахарном диабете II типа и метаболическом синдроме, если она сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания. Противопоказания. Печеночная недостаточность (включая билиарный цирроз печени); почечная недостаточность; гиперчувствительность к фенофибрату или другим компонентам препарата; фоточувствительность или фототоксические реакции во время лечения фибратами или кетопрофеном в прошлом; заболевания желчного пузыря (желчекаменная болезнь); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной триглицеридемией; аллергия на арахисовое масло или соевый лецитин, или родственные продукты в связи с возможным риском развития реакции гиперчувствительности. Способ применения и дозы. Трайкор® 145 мг можно принимать в любое время в течение суток независимо от приема пищи; таблетки проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Рекомендованная доза для взрослых - 1 таблетка 1 раз в сутки. Пациентам пожилого возраста рекомендуется обычная доза для взрослых. Пациентам с почечной недостаточностью необходимо снизить дозу, рекомендуется принимать препараты, которые содержат фенофибрат в дозах 100 мг или 67 мг. Побочные реакции. Часто: умеренные по выраженности боль в животе, тошнота, рвота, понос, вздутие живота; умеренное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. Особенности применения. При повышении уровня АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) препарат необходимо отменить. Следует учитывать возможное токсическое влияние на мышечную ткань у пациентов с диффузными миалгиями, мышечными судорогами и слабостью мышц при выраженном повышении креатинфосфокиназы (более чем в 5 раз по сравнению с нормой). В этих случаях прием препарата необходимо прекратить. При наличии у пациента факторов, обуславливающих склонность к миалгии и/или рабдомиолизу необходимо тщательно оценить пользу и риск лечения Трайкором® 145. Лечение препаратом следует прекратить в случае повышения уровня креатинина больше чем на 50 % по сравнению с ВГН. Пациентам с наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, фруктозы, недостаточностью лактазы Лапла или мальабсорбцией глюкозо-галактозы, недостаточностью сахарозы-изомальтозы не следует принимать Трайкор® 145 мг. Взаимодействие. Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повышать риск развития кровотечений. В начале лечения рекомендуется снизить дозу антикоагулянтов приблизительно на треть и затем, если необходимо, постепенно ее повышать под контролем уровня МНО (международного нормализованного отношения). Необходимо контролировать функцию почек у пациентов, принимающих фенофибрат и циклоспорин, и отменить фенофибрат в случае серьезного изменения лабораторных показателей. Комбинация фенофибрата и статина желателно назначать только пациентам с тяжелой комбинированной дислипидемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при отсутствии заболеваний мышц в анамнезе. Фенофибрат и фенофибровая кислота не являются ингибиторами изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2), в терапевтических концентрациях - являются слабыми ингибиторами CYP2C19 и CYP2A6 и слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9. Категория отпуска. По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительстве «Абботт Продактс ГмбХ» в Украине.

1. Keech A.C. et al. Lancet 2007; 370:1687-1697.  
2. FIELD Study Investigators. Lancet. 2007; 370(9600): 1687-97.

Представительство «Абботт Продактс ГмбХ» в Украине  
01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110, 2 этаж.  
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81  
PR-UA-TRI-10(02/12)

