

Коррекция дислипидемии как важный аспект ведения пациентов с метаболическим синдромом

Место фенофибрат в комплексной терапии больных высокого риска

7 апреля в киевском Доме кино прошла научно-практическая конференция с международным участием «Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания». Мероприятие состоялось по инициативе Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины и Рабочей группы по проблемам метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД), предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) под эгидой Ассоциации кардиологов Украины и Ассоциации эндокринологов Украины.



Руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко представила доклад, посвященный значению многофакторной профилактики МС.

— Вокруг концепции МС до сих пор не прекращаются дискуссии, однако тот факт, что пациенты с МС относятся к группе высокого риска развития ССЗ и нуждаются в проведении адекватной первичной профилактики, сегодня не вызывает сомнений. Проблемой остается реализация этого подхода, предусматривающего воздействие на все факторы риска, в повседневной клинической практике.

Важным аспектом ведения пациентов с МС является воздействие на дислипидемию — один из основных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что гиперхолестеринемия и высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — далеко не единственные нарушения липидного обмена, служащие факторами риска развития ИБС. Большое значение имеет снижение в крови концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Кроме того, к важным факторам риска развития ИБС относятся повышенная атерогенность ХС ЛПНП даже при их нормальном уровне в плазме крови. На сегодня установлена неоднородность фракции ХС ЛПНП и показано, что маленькие плотные частицы (один из подклассов апопротеина В-100) наиболее атерогенны, и именно с повышением их количества ассоциируется дислипидемия у пациентов с МС. Таким образом, большое значение имеют изменения не только количественных, но и качественных характеристик липопротеидов.

К сожалению, уровень выявления дислипидемии в Украине остается крайне низким; это подтвердили и данные исследования, инициированного ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины и проведенного в липидных центрах при областных кардиодиспансерах. Согласно его результатам, на первичном приеме у кардиологов в среднем выявляют около 63% пациентов с дислипидемией. Частота же назначения гиполипидемической терапии является поводом для серьезного беспокойства и требует принятия на государственном уровне срочных мер, направленных на изменение ситуации.

Обсуждая вопросы, связанные с выявлением и лечением дислипидемий, следует обратить внимание на такой важный момент, как прямая корреляционная связь между уровнем ХС и тиреотропного гормона. В ходе вышеупомянутого исследования были получены неожиданные результаты, свидетельствующие о том, что у лиц с клинически манифестированным МС и субклиническим гипотиреозом проявления дислипидемии оказались особенно выраженными. В связи с этим больные с гипотиреозом (в том числе субклиническим), среди которых наблюдается большое количество пожилых женщин, требуют особого внимания в плане определения и мониторинга уровня ХС крови. В то же время наличие у пациентов резистентной к лечению дислипидемии является поводом для определения уровня тиреотропного гормона.

В рамках российско-украинского многоцентрового исследования по выявлению 20 факторов риска ССЗ во взрослой популяции, стартовавшего в Украине в 2009 г., продолжается изучение распространенности дислипидемии в общей популяции. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что распространенность таких традиционных факторов риска, как гиперхолестеринемия, составляет 68%, гипертриглицеридемия — 32,8%, высокий уровень ХС ЛПНП — 48,1%, низкий уровень ХС ЛПВП — 13,69%. Выявление дислипидемии и частота назначения адекватной терапии по-прежнему остаются на крайне низком уровне. В частности, статины назначаются сегодня не более чем в 1% случаев, несмотря на то что этот вид терапии доказал свою эффективность в улучшении прогноза у пациентов высокого риска. Более того, результаты последних исследований продемонстрировали эффективность применения более активной терапии (сочетания статинов и фибратов) в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с выраженной дислипидемией, часто встречающихся в повседневной клинической практике терапевтов и кардиологов.



О современных критериях диагностики МС и перспективах применения фибратов в клинической практике рассказал руководитель лаборатории прогнозирования и коррекции сердечно-сосудистого риска Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор Мехман

Низыович Мамедов.

— Согласно современному международному консенсусу важнейшим критерием диагностики МС является абдоминальное ожирение в сочетании с минимум двумя другими факторами, к которым относятся высокий уровень триглицеридов (ТГ), низкий уровень ХС ЛПВП, высокое артериальное давление (АД), высокий уровень глюкозы натощак (табл.).

Таблица. Современные критерии диагностики МС	
Абдоминальное ожирение (определяется по окружности талии с учетом этнического фактора: ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин) + два или более фактора из нижеперечисленных	
Высокий уровень ТГ	$\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое течение дислипидемии
Низкий уровень ХС ЛПВП	$< 1,04$ ммоль/л для мужчин $< 1,29$ ммоль/л для женщин
Высокое АД	Систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст.
Высокий уровень глюкозы натощак	$\geq 5,6$ ммоль/л или установленный диагноз СД 2 типа

Следует отметить, что при повышенном уровне глюкозы натощак рекомендуется проведение теста на толерантность к глюкозе, но не для установления диагноза МС, а для выбора дальнейшей тактики лечения пациента.

Согласно результатам вышеупомянутого эпидемиологического российско-украинского исследования, почти у 30% населения РФ можно выявить МС в соответствии с современными критериями его диагностики. По данным этого исследования, наиболее распространенным фактором МС является дислипидемия, при этом у 53% пациентов отмечают смешанную дислипидемию, у 25% — гиперхолестеринемия в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП и только у 12% наблюдается изолированная гипертриглицеридемия.

Среди основных положений современных европейских рекомендаций по лечению дислипидемии выделяют следующие:

- повышенный уровень ХС ЛПНП и низкий уровень ХС ЛПВП являются предикторами ССЗ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);
- статины — препараты первого ряда для лечения гиперхолестеринемии (I, A);
- у лиц с СД и ССЗ статины назначают независимо от уровня ХС ЛПНП (I, B);

— у пациентов с метаболическими нарушениями без ССЗ статины назначают при уровне ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л (IIb, B);

— у лиц с метаболическими нарушениями и гипертриглицеридемией, сохраняющимися после снижения уровня ХС ЛПНП, необходимо увеличить дозу статинов. В некоторых случаях возможна комбинированная



Рис. 1.

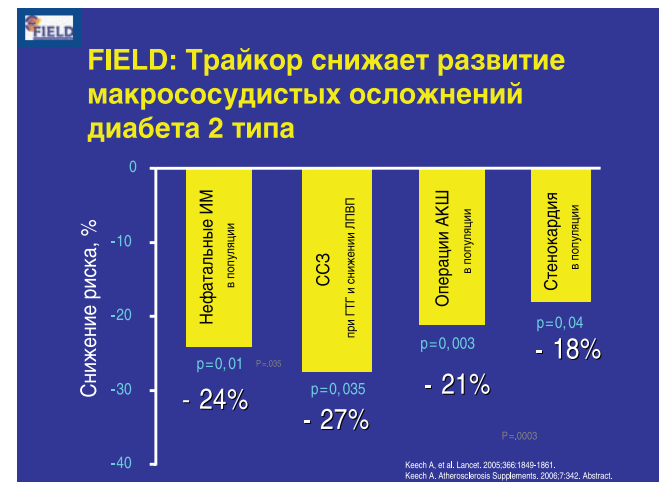


Рис. 2.



Рис. 3.



Рис. 4.

терапия с использованием эзетимиба, никотиновой кислоты или фибратов (IIb, V).

Последняя рекомендация очень важна, поскольку у большинства пациентов отмечают комбинированную дислипидемию, при этом применение только одного гиполипидемического препарата не обеспечивает одновременного снижения уровня ХС ЛПНП и ТГ и адекватного уменьшения сердечно-сосудистого риска.

Эффективность статинов у пациентов с МС на сегодня бесспорна. Это было доказано, в частности, в исследовании CARDS, результаты которого показали, что у пациентов с МС и СД 2 типа применение препарата из группы статинов в стандартной дозе способствовало достоверному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у 41% лиц и уменьшению риска развития инсульта у 61% больных по сравнению с плацебо.

Однако исследование PROVE IT-TIMI 22 продемонстрировало, что, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) на фоне высоких доз статинов, в когорте пациентов с высоким уровнем ТГ (>2,3 ммоль/л) наблюдалось увеличение риска возникновения инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и смерти на 56%. В подгруппе больных с низким уровнем ХС ЛПНП риск развития ССЗ оказался на 39% выше по сравнению с таковым в популяции лиц с более высоким уровнем ХС ЛПНП. Таким образом, статины, играющие важную роль в лечении пациентов с МС, зачастую не являются единственным компонентом терапии при наличии выраженной дислипидемии.

Фибраты, рекомендованные сегодня для комплексного лечения выраженных дислипидемий у больных с МС, доказали свою эффективность в плане успешной коррекции липидных нарушений еще три десятилетия назад. С тех пор в клинической практике апробированы представители нескольких поколений фибратов, и одним из самых изученных и эффективных препаратов этой группы является фенофибрат (Трайкор® компании «Солвей Фармацевтикалз»), обладающий способностью активировать PPAR α -рецепторы, которые отвечают за модификацию ферментных систем, участвующих в метаболизме липидов (рис. 1).

Эффекты комплексного воздействия фенофибрата на липиды плазмы изучались в ходе независимого исследования DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), в котором на фоне продолжительной терапии этим препаратом у пациентов с СД 2 типа наблюдалось достоверное (по результатам коронарографии) снижение прогрессирования коронарного атеросклероза на 42% по сравнению с плацебо.

Впервые эффективность терапии фенофибратом у пациентов с СД 2 типа в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений была изучена в исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes). В нем удалось оценить и сравнить не только эффективность и безопасность использования комбинации фибратов и статинов, но и дополнительный эффект включения фенофибрата в схему стандартной терапии.

Результаты исследования FIELD обусловили активные дискуссии, поскольку их первичный анализ не продемонстрировал достоверной разницы в снижении частоты первичной конечной точки – частоты развития ССЗ – между группами применения статинов и фенофибрата. Однако, по мнению экспертов, эффект фенофибрата мог быть маскирован достоверно более частым применением статинов в группе плацебо (17% в группе плацебо против 7% в группе фенофибрата). После исключения этого фактора из статистического анализа первичная конечная точка на 19% реже регистрировалась в группе пациентов, принимавших фенофибрат. Более того, в подгруппе пациентов с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛПНП частота ССЗ снизилась на 27% (рис. 2).

Очень важно, что при анализе вторичных и третичных конечных точек этого исследования было установлено достоверное снижение суммарной частоты макрососудистых осложнений (в основном за счет уменьшения частоты нефатального инфаркта миокарда и реваскуляризации).

Кроме того, в исследовании отмечалось снижение частоты развития ретинопатии, альбуминурии, нетравматических ампутаций (рис. 3).

После получения результатов исследования FIELD внимание ученых было обращено на двойное слепое плацебо контролируемое исследование ACCORD Lipid. Исследование проводилось с целью изучения эффективности комбинации фенофибрат + статин у пациентов с СД 2 типа и хорошим уровнем гликемического контроля в отношении дальнейшего снижения частоты макро- и микрососудистых осложнений по сравнению с монотерапией симвастатином. В качестве первичных конечных точек во всех подгруппах оценивали частоту сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта.

Согласно результатам исследования, в группе больных, принимавших комбинированную гиполипидемическую

терапию, наблюдалось достоверно более выраженное снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛПВП.

Анализ, проведенный в подгруппе пациентов с ТГ ≥ 204 мг/дл и ХС ЛПВП ≤ 34 мг/дл, показал, что использование фенофибрата в комбинированной терапии способствовало снижению макрососудистых событий у больных с атерогенной дислипидемией на 31% по сравнению с монотерапией статином (рис. 4).

В общей когорте пациентов с нормальным и незначительно повышенным уровнем ТГ использование комбинированной гиполипидемической терапии не обеспечило данного эффекта.

Что касается микрососудистых осложнений, то на сегодня исследователи располагают результатами в отношении более выраженного снижения частоты возникновения микро- и макроальбинурии в группе комбинированной терапии, которые согласуются с ранее полученными в исследованиях DAIS и FIELD данными. Результаты оценки других микрососудистых осложнений будут представлены в ближайшее время.

Более 5 лет наблюдения за пациентами в исследовании ACCORD Lipid, принимавшими симвастатин в сочетании с фенофибратом, не показали увеличения частоты случаев развития побочных эффектов, в том числе миопатии и рабдомиолиза.

В настоящее время продолжаются исследования, в которых фенофибрат применяют для адекватной коррекции

МС в сочетании с аторвастатином, симвастатином и розувастатином. По предварительным данным 2-летнего исследования M.S. Kirpes и соавт., у пациентов, принимавших комбинированную терапию статин + фенофибрат, уровень ХС ЛПВП повысился на 17,4%, уровень ТГ снизился на 46,4%, а ХС ЛПНП – на 40,4%. При этом не было зафиксировано ни одного случая рабдомиолиза.

Таким образом, в соответствии с современными европейскими рекомендациями по ведению пациентов с МС фенофибрат (Трайкор®) может быть назначен в составе комбинированной гиполипидемической терапии больным таких категорий:

- пациентам высокого кардиоваскулярного риска с ИБС (общий ХС ≥ 5 ммоль/л, ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л);
- лицам высокого кардиоваскулярного риска с ИБС при наличии гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии и снижении уровня ХС ЛПВП (<1 ммоль/л);
- больным с СД, МС и гипертриглицеридемией;
- пациентам с дислипидемией и повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови.

Высокий профиль безопасности Трайкора позволяет применять этот препарат у большого количества пациентов с СД и МС на протяжении длительного периода времени.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



ТРАЙКОР 145 мг
ФЕНОФИБРАТ

ПОБЕДА НАД ОСЛОЖНЕНИЯМИ ДИАБЕТА

Видимые
эффекты
терапии

СНИЖАЕТ

микро- и макрососудистые
осложнения у пациентов
с диабетом 2 типа



30 таблеток, виргити плоскоовальные

Solvay Pharma



SOLVAY
PHARMA

Адрес представительства в Украине:
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63,
тел.: (044) 224-53-00, факс: (044) 224-53-01,
www.solvay-pharma.com.ua