

Лечение атерогенной дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: место фенофибрата

По материалам XV Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября, г. Киев)

В настоящее время контроль уровня липидов с помощью статинов является обязательной частью многофакторного подхода в лечении пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, направленного на снижение сердечно-сосудистого (СС) риска. Однако врач не всегда может ограничиться монотерапией статинами в терапии больных СД, что обусловлено особенностями течения дислипидемии при этом заболевании. На какие нюансы при диагностике и лечении дислипидемии у пациентов с СД 2 типа следует обращать внимание, как преодолеть трудности в достижении липидных целей у таких больных, обеспечив максимальное снижение СС-риска, – об этом рассказал в докладе член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диabetологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

Принадлежность пациентов с СД к категории высокого и очень высокого риска в очередной раз была подчеркнута в новых рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2013) по гиполипидемической терапии у взрослых для снижения СС-риска, в которых выделены 4 категории пациентов, однозначно нуждающихся в проведении гиполипидемической терапии статинами с целью первичной и вторичной СС-профилактики. К одной из таких групп относятся больные СД в возрасте 40-75 лет с уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) 1,8-4,9 ммоль/л без признаков атеросклеротического СС-заболевания.

Выстраивая тактику ведения пациентов с СД, следует помнить, что у таких больных чаще всего наблюдаются выраженные изменения уровней липидов, что обуславливает значительные трудности в достижении их целевых уровней. Кроме того, для пациентов с СД характерно наличие смешанной атерогенной дислипидемии, при которой отмечается повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Гипертриглицеридемия – фактор риска, который в реальной клинической практике незаслуженно недооценивается. Повышение уровня ТГ сопряжено с увеличением не только вероятности развития острого панкреатита, но и СС-риска. Результаты post-hoc-анализа исследования PROVE-IT TIMI 22, проведенного в когорте пациентов, которые достигли целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) на фоне лечения аторвастатином, но имели при этом повышенный уровень ТГ, показали, что у этих больных СС-риск на 27% выше по сравнению с таковым у пациентов без триглицеридемии. На наличие связи между триглицеридемией и степенью СС-риска указывают также эксперты Национальной образовательной программы по холестерину США (NCEP ATP) и Американского общества эндокринологов.

Что касается другой составляющей атерогенной дислипидемии – низкого

уровня ХС ЛПВП, то этот фактор также требует намного большего внимания, чем ему уделяется в настоящее время. Post-hoc-анализ исследования TNT показал, что, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) при использовании аторвастатина, риск значимых СС-событий у пациентов со сниженным уровнем ХС ЛПВП на 64% выше по сравнению с таковым у пациентов, у которых ХС ЛПВП был в норме.

Целевые уровни показателей липидного спектра у пациентов высокого и очень высокого СС-риска определены в современных европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике (Европейское общество кардиологов – ESC, Европейская ассоциация сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации – EACPR, 2012) и рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA, 2012) по ведению пациентов с СД (табл. 1)

Липидные параметры	Показатели у пациентов с высоким риском (СД 2 типа)	Показатели у пациентов с очень высоким риском (СД + ССЗ)
Общий ХС	<4,5 ммоль/л	<4,0 ммоль/л
ХС ЛПНП	<2,5 ммоль/л	<1,8 ммоль/л
ХС ЛПВП	У мужчин: >1,0 ммоль/л; у женщин: >1,2 ммоль/л	У мужчин: >1,0 ммоль/л; у женщин: >1,2 ммоль/л
ТГ	<1,7 ммоль/л	<1,7 ммоль/л

Еще одна особенность смешанной атерогенной дислипидемии, о которой следует помнить практикующим врачам, заключается в том, что значения ХС ЛПНП могут находиться в пределах нормы или немного ее превышать. При этом сохраняется высокий атерогенный потенциал этой липидной фракции в связи с преобладанием в ее структуре мелких плотных частиц, которые быстрее проникают в стенки сосудов по сравнению с крупными и средними частицами, что приводит к ускоренному образованию сосудистых

атеросклеротических бляшек. Таким образом, наличие нормальных значений ХС ЛПНП у пациентов с СД 2 типа еще не означает, что отсутствует необходимость активной гиполипидемической терапии, которая должна быть направлена в том числе на коррекцию структуры ЛПНП в сторону уменьшения доли мелких плотных атерогенных частиц. Очевидно, что смешанная атерогенная дислипидемия является одним из основных факторов, значимо повышающих риск СС-осложнений при СД: ишемической болезни сердца, инсульта, заболеваний периферических сосудов. Это подтверждают и результаты клинических рандомизированных исследований.

Так, в одном из крупнейших и важнейших клинических исследований в области диabetологии ACCORD Lipid было показано, что у пациентов с СД 2 типа, достигших целевых уровней ХС ЛПНП на фоне статинотерапии, но имеющих гипертриглицеридемию и низкий уровень ХС ЛПВП, риск развития значимых СС-событий на 70% выше по сравнению с таковым у пациентов с нормальными значениями ХС ЛПВП и ТГ.

Учитывая особенности течения и высокий атерогенный потенциал дислипидемии при СД 2 типа, а также необходимость влияния на уровень ХС ЛПВП и ТГ, возникает вопрос: достаточно ли применения монотерапии статинами для коррекции дислипидемии у пациентов с СД 2 типа.

Этот вопрос тем более актуален, что на практике снизить значения ХС ЛПНП у пациентов с СД до целевых уровней чрезвычайно трудно. Кроме того, статины не оказывают значительного влияния на уровень ТГ и в еще меньшей степени способны обеспечить повышение уровня ХС ЛПВП. Например, в ходе проведения Национальной программы проверки здоровья и питания США (NHANES) было показано, что целевые уровни



Б.Н. Маньковский

ХС ЛПНП у пациентов с СД достигаются только в 40% случаев, а всех липидов – только в 17% (для сравнения: в общей популяции пациентов – в 61 и 30% случаев соответственно).

Очевидно, что при наличии смешанной атерогенной дислипидемии, а также в случаях недостижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема статинов необходимо назначение комбинированной гиполипидемической терапии. Данная тактика, безусловно, оправдана у пациентов с СД 2 типа.

Наиболее изученной, безопасной и эффективной на сегодня является комбинация статинов с фенофибратом, который обуславливает выраженное снижение уровня ТГ и повышение показателей ХС ЛПВП. Ожидаемые эффекты статинов и фенофибрата представлены в таблице 2.

Польза комплексного влияния комбинации статинов и фенофибрата на липидный спектр была продемонстрирована в клинических рандомизированных исследованиях.

В исследовании SAFARI сравнивали эффекты монотерапии симвастатином в дозе 20 мг/сут и комбинации симвастатинов и фенофибрата у пациентов со смешанной дислипидемией. Как показали результаты исследования, сочетанное применение статинов и фенофибрата привело к значительно большему снижению уровня ТГ по сравнению с таковым при монотерапии симвастатином (соответственно, 43 против 20%), ХС ЛПНП (соответственно, 31 против 25%), а также повышению уровня ХС ЛПВП (соответственно, 18,6 против 9,7%).

Показатель	Эффекты статинов	Эффекты фенофибрата
ХС ЛПВП	↑ уровня на 5-10%, недостаточно для достижения целевого уровня у большинства пациентов	↑ уровня на 10-30%, у большинства пациентов поддерживается целевой уровень
ТГ	↓ уровня на 15-20%, недостаточно для достижения целевого уровня у большинства пациентов	↓ уровня на 30-70%, у большинства пациентов поддерживается целевой уровень
Мелкие плотные ЛПНП	↓ концентрации (положительный эффект)	Увеличение размера частиц, ↓ их атерогенности (положительный эффект)
Липопротеин (а)	Эффект отсутствует	↓ концентрации (положительный эффект)
С-реактивный протеин	↓ на 30%	↓ на 30%

Адаптировано по Fazio S., 2004; Third Report of the NCEP, 2002; Инструкция по медицинскому применению препарата Трайкор

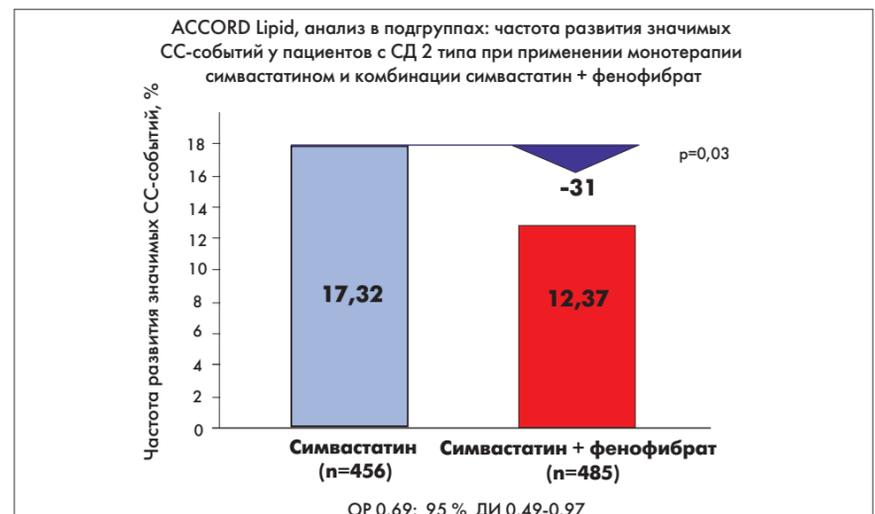


Рис. Фенофибрат в комбинированной терапии со статином на 31% снижает СС-риск у пациентов с атерогенной дислипидемией и СД 2 типа

Не менее важным результатом этого исследования является изменение качественного состава частиц ЛПНП на фоне приема комбинации симвастатина и фенофибрат через 12 нед лечения. В группе монотерапии симвастатином не было отмечено изменений в структуре ЛПНП, тогда как у пациентов, получавших статины и фенофибрат, произошли существенные изменения в сторону увеличения содержания крупных (менее атерогенных) частиц в 3 раза и уменьшения мелких плотных частиц более чем в 2 раза. Более того, уровень наиболее атерогенной фракции – ХС липопротеинов очень низкой плотности – снизился на 49 против 24% в группе монотерапии симвастатином.

В другом исследовании, проведенном V.G. Athyros и соавт. (2002), комбинированная терапия аторвастатином и фенофибратом у пациентов с СД 2 типа продемонстрировала преимущества по сравнению с монотерапией аторвастатином в отношении снижения уровней ХС ЛПНП, ТГ (30 против 50%) и повышения уровня ХС ЛПВП (22 против 9%). Результаты этого исследования крайне важны, учитывая, что аторвастатин, который среди представителей своей группы обладает наиболее выраженным влиянием на триглицеридемию, не обеспечил достаточного снижения уровня ТГ у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, комплексное влияние статинов и фенофибрат обеспечивает более эффективную коррекцию липидного профиля и, следовательно, более значимое снижение СС-риска у пациентов с СД 2 типа.

Этот вывод подтверждают и результаты крупных клинических исследований, в которых изучали клинические эффекты фенофибрат у пациентов с СД 2 типа.

В клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FIELD с участием почти 10 тыс. больных СД 2 типа было показано относительное достоверное снижение риска развития нефатального инфаркта миокарда (на 24%) и реваскуляризации (на 21%) у пациентов, принимавших фенофибрат, по сравнению с таковым в группе плацебо. Кроме того, в подгруппе пациентов с СД 2 типа и атерогенной дислипидемией отмечено достоверное уменьшение вероятности СС-смертности на 27%.

Другое исследование – ACCORD Lipid – с применением фенофибрат у больных СД 2 типа было спланировано с учетом современных стандартов и обязательного назначения статины всем пациентам с этим заболеванием. В исследовании участники были рандомизированы на группы приема симвастатина и комбинации симвастатина и фенофибрат. Согласно полученным результатам, различия в частоте развития первичной конечной точки исследования (СС-смерть, инфаркт миокарда, инсульт) отсутствовали. Однако в подгруппе больных атерогенной дислипидемией добавление фенофибрат к терапии статином привело к достоверному снижению риска крупных СС-событий более чем на 30% (рис.).

Таким образом, применение фенофибрат обеспечивает дополнительную пользу в лечении пациентов с СД 2 типа, принимающих жизненно важную терапию статинами.

Это выгодно отличает фенофибрат от других гиполипидемических препаратов второго ряда, например никотиновой кислоты, для которой в клинических исследованиях не было показано влияния на СС-риск.

Не менее важными для диабетологов являются данные, свидетельствующие об

эффективности фенофибрат для снижения риска классического для СД микро-сосудистого осложнения – диабетической ретинопатии, причем данный эффект наблюдался независимо от уровня липидов. Это было показано в исследованиях FIELD и ACCORD-EYE (в последнем представлены данные о том, что использование фенофибрат способствовало снижению риска развития диабетической ретинопатии на 40%).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с СД 2 типа и атерогенной дислипидемией нуждаются в назначении комбинированной терапии статином и фенофибратом для комплексной коррекции липидного профиля и снижения СС-риска.

В современных европейских рекомендациях по лечению дислипидемий (2011,

2012) препараты группы фибратов имеют высокий класс рекомендаций и уровень доказательств (IB). Кроме того, европейские эксперты подчеркивают, что фибраты, особенно фенофибрат, благодаря более низкому риску развития миопатий, могут назначаться в комбинированной терапии со статинами для улучшения достижения целевых уровней липидов при наличии атерогенной дислипидемии, в частности у пациентов с метаболическим синдромом и/или СД. Фенофибрат, в отличие от другого представителя группы фибратов – гемфиброзила, раньше широко применявшегося в США, не влияет на фармакокинетику статинов и может использоваться в комбинации с любым статином в адекватных дозах.

В ходе доклада профессор Б.Н. Маньковский сделал следующие выводы.

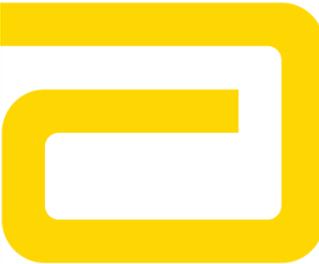
- В когорте пациентов с высоким и очень высоким СС-риском, к которой относятся и больные СД 2 типа, целями гиполипидемической терапии следует считать все компоненты липидного спектра для снижения риска микро- и макрососудистых событий.

- Оптимальной тактикой при ведении пациентов с СД 2 типа и атерогенной дислипидемией является использование комбинированной гиполипидемической терапии.

- Фенофибрат является препаратом выбора для проведения комбинированной гиполипидемической терапии при СД 2 типа, доказавшим эффективность и безопасность в лечении таких пациентов и продемонстрировавшим широкие возможности в коррекции атерогенной дислипидемии.

Подготовила **Наталья Очеретяная**





Трайкор®

Фенофибрат

- **ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СМЕШАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ И ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ**
- **СНИЖЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ^{1, 2, 3}**

1 таблетка 1 раз в сутки¹



Краткая информация о препарате ТРАЙКОР®

Регистрационное удостоверение: UA/7921/01/01. Состав. 1 таблетка содержит 145 мг фенофибрат. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Гиполипидемические средства. Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Код АТС. C10A B05. Показания. Трайкор® показан как дополнение к диете и другим немедикаментозным методам лечения (напр., физическим упражнениям, снижению массы тела) при таких состояниях: тяжелая гипертриглицеридемия, в том числе с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП); смешанная гиперлипидемия в случаях, когда применение статинов противопоказано или есть непереносимость статинов; смешанная гиперлипидемия у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в дополнение к терапии статинами, когда уровень триглицеридов и ХС ЛПВП адекватно не контролируется. Диабетическая ретинопатия. Трайкор® показан для уменьшения прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа и существующей диабетической ретинопатией. Противопоказания. Печеночная недостаточность (включая билиарный цирроз печени и невыявленные персистирующие нарушения функции печени); установленное заболевание желчного пузыря; тяжелые хронические заболевания почек; хронический или острый панкреатит, кроме случаев острого панкреатита, вызванного тяжелой гипертриглицеридемией; установленная фоточувствительность или фотосенсибилизация во время лечения фибратами или метотрефеном; гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу; аллергия на арахис, арахисовое масло или соевый лецитин, или подобные продукты в связи с возможным риском развития реакций гиперчувствительности. Способ применения и дозы. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно принимать в любое время в течение суток независимо от приема еды; таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Эффективность лечения гиперлипидемии необходимо контролировать путем определения уровня липидов в сыворотке крови (напр., через 3 мес.). Рекомендованная доза для взрослых – 1 таблетка 1 раз в сутки. Если пациенту необходимо применять фенофибрат по двум показаниям (гиперлипидемия и диабетическая ретинопатия), следует принимать только одну таблетку в сутки. Пациентам пожилого возраста рекомендуется обычная доза для взрослых. Пациентам с почечной недостаточностью необходимо снизить дозу. Фенофибрат не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями почек, с нарушениями функции печени. Побочные реакции. Наиболее часто определялись нежелательные реакции во время терапии фенофибратом – это нарушения пищеварения, нарушения со стороны желудка или кишечника. Часто: приливы и симптомы со стороны органов пищеварения (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм), повышение уровня трансаминаз. Полный перечень побочных реакций см. в инструкции по медицинскому применению препарата. Особенности применения. Перед началом терапии фенофибратом необходимо провести обследование соответствующих состояний, которые могут быть причиной вторичной гиперхолестеринемии. Рекомендуется проверять уровни трансаминаз каждые 3 мес. в течение первых 12 мес. терапии и периодически в дальнейшем. Если уровни АЛТ и АСТ более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы (ВГН), лечение прекратите. Пациентам с факторами риска развития миопатии и/или рабдомиолиза может угрожать повышенный риск развития рабдомиолиза. У таких пациентов следует тщательно оценить пользу и риск лечения фенофибратом. Токсическое влияние на мышцы следует заподозрить у пациентов с диффузной миопатией, миозитом, мышечными судорогами и слабостью и/или повышением уровня КФК (в 5 раз выше ВГН). В таких случаях применение фенофибрат следует прекратить. Одновременное применение фенофибрат с ингибиторами ГМК-КоА редуктазы может быть резервной терапией у пациентов с тяжелой комбинированной дислипидемией и высоким сердечно-сосудистым риском без любого анамнеза заболеваний мышц и при условии тщательного мониторинга токсического влияния на мышцы. Если уровень креатинина повышается более чем на 50% от ВГН, лечение фенофибратом следует прекратить. Рекомендуется проверять уровень креатинина в течение 3 месяцев после начала лечения и периодически в дальнейшем. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, фруктозы, недостаточность лактазы, сахарозы-изомальтазы, или мальабсорбция глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Фенофибрат усиливает действие пероральных антикоагулянтов и может повышать риск кровотечения. Рекомендуется уменьшить дозу антикоагулянтов приблизительно на 1/3 в начале лечения и в дальнейшем постепенно ее корректировать относительно МНО (международного нормализованного отношения). Необходимо контролировать функцию почек у пациентов, принимающих одновременно фенофибрат и циклоспорин, и прекратить прием фенофибрат в случае серьезного изменения лабораторных показателей. Фенофибрат следует с осторожностью применять в комбинированной терапии с ингибиторами ГМК-КоА редуктазы и тщательно наблюдать за пациентом на предмет признаков токсического влияния на мышцы. Фенофибрат и фенофибровая кислота не являются ингибиторами изоформ цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2), в терапевтических концентрациях являются слабыми ингибиторами CYP2C9 и CYP2C19 и CYP2A6, слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9. См. полную инструкцию по медицинскому применению. Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов и распространяется на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике, размещении в специализированных медицинских изданиях. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону +380 44 496 60 80 круглосуточно.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жиланская, 110. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.



Abbott
A Promise for Life

PR-UA-TRH21(11/14)