

УДК 616.379-008.64-08+616.153.915

НЕЛИПИДНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ФЕНОФИБРАТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Г. А. Батрак*, кандидат медицинских наук,
С. Е. Мясоедова, доктор медицинских наук,
О. И. Келеш

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иванова, 153012, Россия, г. Иваново, ул. Шошина, д. 8

РЕЗЮМЕ С целью изучения нелипидных эффектов микронизированного фенофибрата наблюдали 63 больных с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией, принимавших препарат в суточной дозе 145 мг. До и через 6 месяцев лечения исследовали динамику основных параметров. Микронизированный фенофибрат в комплексной терапии больных СД 2 типа достоверно снижает уровень С-реактивного белка и улучшает функцию эндотелия. Достигнутые показатели прироста диаметра плечевой артерии коррелируют с уровнем С-реактивного белка, в малой степени зависят от контроля липидного и углеводного обмена, что позволяет предположить наличие у фенофибрата нелипидных (плейотропных) эффектов.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, функция эндотелия, С-реактивный белок, фенофибрат.

* Ответственный за переписку (corresponding autor): e-mail: gbatrak@mail.ru.

Основную угрозу жизни больных сахарным диабетом 2 типа (СД) представляют сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Причина чрезвычайно высокой сердечно-сосудистой смертности при СД обусловлена сочетанием сразу нескольких факторов быстрого развития и прогрессирования атеросклероза: хронической гипергликемии, артериальной гипертензии (АГ) и атерогенной дислипидемии. Высокая атерогенность липидного спектра крови, наиболее выраженная при комбинированной дислипидемии [4] в сочетании с хронической гипергликемией и АГ, способствует быстрому формированию диабетических макрососудистых осложнений, основой которых является атеросклеротическое поражение сосудистой стенки.

Для лечения атерогенной дислипидемии с высоким уровнем триглицеридов и низкой концен-

трацией холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) традиционно применяются фибраты, в том числе у больных СД 2 типа [2, 3]. Крупные международные исследования FIELD и DAIS [7, 9] убедительно доказали благоприятное влияние фенофибрата в дозе 200 мг на макро- и микроциркуляторные осложнения при СД 2 типа.

В зарубежной литературе недостаточно сведений о назначении микронизированной формы фенофибрата в дозе 145 мг в сутки с целью ранней профилактики атеросклероза при СД. В России практический опыт применения фибрата у пациентов с СД 2 типа ограничен, частота назначения и приверженность пациентов к гиполипидемической терапии (как статинами, так и фибратами) остаются низкими. Отечественных научных исследований по применению фенофибрата при СД 2 типа недостаточно.

NONLIPID EFFECTS OF MICRONIZING PHENOFIBRATE IN PATIENTS WITH 2 TYPE DIABETES AND ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA

Batrak G. A., Myasoedova S. E., Kelesh O. I.

ABSTRACT 63 patients with 2 type diabetes and dyslipidemia were observed in order to study nonlipid effects of micronizing phenofibrate in the dose of 145 mg. The basic values dynamics was analyzed before and after 6 months of the administered treatment. The micronizing phenofibrate in complex therapy in patients with 2 type diabetes decreased C-reactive protein level for certain and improved endothelium function. The obtained indices of humeral artery diameter growth correlated with C-reactive protein level and to small extent depended on lipid and carbohydrate metabolism monitoring. It allowed to suppose that phenophibrate had nonlipid (pleiotropic) effects.

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, endothelium function, C-reactive protein, phenofibrate.

В настоящее время значительно возрос научный интерес к обоснованию ранней профилактики атеросклероза, изучаются новые факторы риска его развития, возможности активного медикаментозного вмешательства в процесс атерогенеза на ранних этапах, в том числе при СД 2 типа. Одним из известных маркеров воспаления и ранним независимым фактором риска атеросклероза является С-реактивный белок, определенный с помощью высокочувствительного метода (СРБ ВЧ). В зарубежной и отечественной литературе недостаточно научных данных о влиянии фенофибрата на уровень СРБ ВЧ, в том числе у больных СД 2 типа.

Другим маркером раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистого риска является дисфункция эндотелия. Потеря вазорегуляторной способности эндотелия лежит в основе развития макрососудистых осложнений на фоне СД 2 типа. В современной литературе также имеется дефицит научных исследований влияния фибратов (микронизированного фенофибрата 145 мг) на вазорегуляторную функцию эндотелия.

Таким образом, гиполипидемическая активность и клинические эффекты применения фенофибрата доказаны неоднократно, но недостаточно изученными являются нелипидные свойства препарата, эффективность, безопасность и переносимость его новой (микронизированной) формы, в том числе при СД 2 типа.

Цель исследования – изучить влияние микронизированного фенофибрата на состояние вазорегуляторной функции эндотелия и уровень С-реактивного белка у больных СД 2 типа с атерогенной дислипидемией, а также оценить безопасность и переносимость данной терапии в течение 0,5 года.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 63 больных СД 2 типа с дислипидемией, из них 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте 51–67 лет с длительностью заболевания в среднем $8,6 \pm 5,4$ года (основная группа), которым в течение 0,5 лет проводилась терапия микронизированным фенофибратом в дозе 145 мг 1 раз в сутки. 33 больных (29 женщин и 4 мужчин) в возрасте 45–67 лет с длительностью заболевания в среднем $5,7 \pm 4,5$ года (группа сравнения) соблюдали только гиполипидемическую диету, от медикаментозной гиполипидемической терапии отказались (табл. 1). Критерии включения в исследование: наличие СД 2 типа средней тяжести в стадии субкомпенсации и компенсации, АГ 1–2 степени, избыточная масса тела и абдоминальное ожирение, комбинированная дислипидемия II Б типа. Критерии

исключения: наличие вторичных АГ, АГ 3 степени, СД 1 типа, тяжелое течение и декомпенсация СД, обострение хронических заболеваний печени и почек, острые инфекционные и онкологические заболевания.

Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), степени АГ, наличию основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, тяжести макрососудистых осложнений СД. Однако пациенты основной группы имели большую выраженность абдоминального ожирения и большую частоту микрососудистых осложнений: полинейропатии, ретинопатии, нефропатии (табл. 1).

Концентрацию гликемии натощак и после приема пищи определяли глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе глюкозы, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – биохимическим методом (анализатор Nycocard READER II, ЗАО «Биохиммак», Москва), за норму принимали значения HbA1c < 6,0% [1].

Уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) исследовали биохимическим методом (автоматический анализатор «Сапфир 400», «Sapphire 400», «Hirose Electronic System Co., Ltd», Япония) диагностическими наборами фирмы «Human» (Германия), тип дислипидемии определяли по классификации Фредриксона [8]. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр, 2012) [2]. Уровень СРБ ВЧ исследовали с помощью автоматического биохимического анализатора «Olympus AU640» (Япония).

Функция эндотелия исследована ультразвуковым неинвазивным методом: эндотелийзависимая вазодилатация оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией (РГ) по методике D. S. Celermayer [3] на аппарате «Gems Vivid pro 3» (США) линейным датчиком с частотой 5–10 МГц в режиме доплера 4–6,5 МГц. В норме величина прироста диаметра плечевой артерии (ПА) в ответ на увеличение кровотока в пробе с РГ (потокзависимая вазодилатация ПА) составила $10 \pm 3,3\%$ [6].

Всем пациентам к моменту включения в исследование проводилась адекватная антигипертензивная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция, кардиоселективными β -блокаторами, тиазидоподобными диуретиками с достижением у большинства из них целевого уровня АД. В результате антигипертензивной терапии средние значения АД в основной группе и группе сравнения составили

Таблица 1. Клиническая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией

Показатель		Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 33)	P
Средний возраст, лет (M ± σ)		58,8 ± 4,7	59,3 ± 5,3	0,473
ИМТ, кг/м ² (M ± σ)		33,4 ± 5,4	33,7 ± 5,4	0,726
Объем талии, см (M ± σ)		110,1 ± 10,0	104,1 ± 9,1	0,015
Отношение окружности талии к окружности бедер (M ± σ)		0,96 ± 0,10	0,92 ± 0,10	0,007
АД систолическое, средние значения, мм рт. ст. (M ± σ)		137,4 ± 15,6	140,0 ± 17,8	0,626
АД диастолическое, средние значения, мм рт. ст. (M ± σ)		82,7 ± 7,4	81,2 ± 7,7	0,437
Макрососудистые осложнения, %	ИБС, стенокардия напряжения II–III ФК	6,7	9,0	0,721
	ИМ* в анамнезе	3,3	3,0	0,972
	МИ в анамнезе	6,7	3,0	0,488
	Макроангиопатия нижних конечностей	56,7	39,4	0,213
Микрососудистые осложнения, %	Полинейропатия	96,7	63,6	0,02
	Ретинопатия	66,7	42,4	0,017
	Нефропатия	76,7	42,4	0,024
Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, %		58	46	0,373
Курение, %		3,3	3,0	0,972

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт.

136,0 ± 15,0 на 81,5 ± 5,6 и 137,0 ± 15,1 на 84,1 ± 8,1 мм рт. ст. соответственно. К моменту включения в исследование пациенты получали сходную антидиабетическую терапию: 16,7% – препаратами сульфонилмочевины, 30% – комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином, у 53,3% пациентов СД компенсирован с помощью инсулинотерапии. Показатели гликемии оценивали по уровню тощачковой, постпрандиальной гликемии и значению HbA_{1c}, который исследовался 1 раз в 3 месяца. В зависимости от возраста, тяжести сосудистых осложнений, сопутствующих заболеваний, риска гипогликемических состояний выбирали индивидуальные цели контроля гликемии [5]. На фоне сахароснижающей терапии уровень HbA_{1c} в основной группе и в группе сравнения составил 6,8 ± 0,9 и 7,6 ± 2,8% соответственно. После включения пациентов в исследование к сахароснижающей и антигипертензивной терапии дополнительно в течение 6 месяцев назначали микронизированный фенофибрат в дозе 145 мг в сутки. Безопасность лечения контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ежемесячно в первые 3 месяца, затем через 6 месяцев наблюдения. Все пациенты обучены в школе СД 2 типа, информированы о клинических проявлениях по-

бочных эффектов фенофибрата, самостоятельно контролировали уровень глюкозы крови и АД.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel Windows XP. Количественные признаки при нормальном распределении значений представлены в виде M ± σ, где M – среднестатистическое значение, σ – стандартное отклонение. Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия χ². Корреляционный анализ проводился методом Спирмена (r-тест). Различия при p < 0,05 считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов основной группы через 0,5 года терапии микронизированным фенофибратом в дозе 145 мг в сутки отмечалось снижение уровня ОХС с 6,5 ± 1,2 до 4,9 ± 0,7 ммоль/л (p < 0,001), ТГ – с 4,6 ± 2,4 до 2,0 ± 0,9 ммоль/л (p < 0,001). На фоне проводимой терапии целевые показатели ОХС менее 4,5 ммоль/л и ТГ менее 1,7 ммоль/л достигнуты у 10 больных (33,3%), целевые значения только ТГ менее 1,7 ммоль/л – у 15 (50%). В группе сравнения за период наблюдения (исходно и

через 6 месяцев) уровень липидов не изменился: ОХС – $6,5 \pm 0,9$ и $6,0 \pm 1,1$ ммоль/л ($p = 0,13$), ТГ – $2,9 \pm 1,3$ и $2,4 \pm 1,6$ ммоль/л ($p = 0,29$) соответственно.

Через 0,5 года лечения в основной группе выявлено снижение уровня СРБ ВЧ с $2,56 \pm 1,4$ до $1,1 \pm 0,5$ мг/л ($p = 0,013$). В группе сравнения изменений данного показателя не произошло: уровень СРБ ВЧ исходно и через 6 месяцев наблюдения составил $2,45 \pm 1,2$ и $2,59 \pm 1,5$ мг/л ($p = 0,369$) соответственно.

На фоне терапии фенофибратом у больных основной группы достигнуто улучшение вазорегуляторной функции эндотелия: в ходе пробы с РГ в ответ на увеличение кровотока отмечалось увеличение прироста диаметра ПА по сравнению с исходным в абсолютных значениях ($p = 0,002$) и процентах ($p = 0,001$) (табл. 2). В группе сравнения за данный период по результатам пробы с РГ выявлены отрицательные изменения вазорегуляторной функции эндотелия: уменьшение как абсолютных значений прироста ($p = 0,018$), так и процента прироста диаметра ПА ($p = 0,02$). У 20% пациентов основной группы на фоне проводимой терапии достигнута нормализация эндотелийзависимой вазодилатации, показатели прироста диаметра ПА исходно и через 6 месяцев составили $8,0 \pm 2,4$ и $14,7 \pm 4,5\%$ соответственно ($p = 0,0001$). В группе сравнения через 0,5 года наблюдения не зарегистрировано случаев нормализации вазорегуляторной функции эндотелия ($\chi^2 = 4,107$; $p = 0,043$). Важно отметить, что изменение прироста диаметра ПА в пробе с РГ на фоне терапии фенофибратом слабо коррелировало со снижением в динамике уровня ОХС ($r = -0,2$), ТГ ($r = -0,1$), HbA1c ($r = -0,08$) и более тесно связано с уменьшением уровня СРБ ВЧ ($r = 0,32$) через 6 месяцев терапии. Это позволяет предположить участие нелипидных (плейотропных) эффектов данного препарата в снижении уровня СРБ ВЧ и улучшении вазорегуляторной функции эндотелия. Возможность положительного влияния микронизированной

формы фенофибрата на основные маркеры сердечно-сосудистого риска (уровень СРБ ВЧ и функцию эндотелия) открывает новые показания к его применению на ранних стадиях развития атеросклероза. Известно, что фенофибрат имеет ограничения, с осторожностью назначается при печеночной и почечной недостаточности, у лиц пожилого возраста, при одновременном приеме статинов [2]. В настоящее время недостаточно изучены вопросы переносимости, безопасности, а также достаточной эффективности фенофибрата в новой (микронизированной) форме и в малых дозах (145 мг).

В период нашего наблюдения на фоне лечения фенофибратом не зарегистрировано осложнений гиплипидемической терапии. Значения АСТ и АЛТ не превысили допустимые нормы, исходно и через 6 месяцев терапии составили: АСТ – $25,6 \pm 8,7$ и $27,8,6 \pm 14,0$ ед. ($p = 0,304$), АЛТ – $30,7 \pm 15,4$ и $33,1 \pm 17,2$ ед. ($p = 0,266$) соответственно.

Таким образом, в целях ранней профилактики и возможности коррекции атеросклеротических поражений уже на этапе субклинического атеросклероза плейотропные эффекты фенофибрата заслуживают особого внимания и требуют дальнейшего изучения, в том числе у больных СД 2 типа с атерогенной дислипидемией. Возможно, как и в случае со статинами, именно нелипидные положительные свойства фибратов играют ключевую роль в снижении риска макро- и микрососудистых поражений у больных СД 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. Лечение микронизированным фенофибратом в течение 6 месяцев не только значительно улучшает показатели липидного спектра крови у больных СД 2 типа, но и эффективно снижает уровень СРБ ВЧ, а также позволяет по данным пробы с РГ значительно улучшить вазорегуляторную функцию эндотелия.
2. Положительная корреляционная связь снижения уровня вч СРБ с увеличением при-

Таблица 2. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с РГ на фоне терапии фенофибратом, $M \pm \sigma$

Группы	Прирост диаметра ПА исходно		Прирост диаметра ПА через 6 месяцев терапии	
	мм	%	мм	%
Основная группа (n = 30)	$0,29 \pm 0,2$	$5,5 \pm 4,5$	$0,39 \pm 0,2^{**}$	$8,2 \pm 5,6^{**}$
Группа сравнения (n = 33)	$0,29 \pm 0,2$	$6,0 \pm 3,7$	$0,26 \pm 0,1^*$	$5,3 \pm 3,8^*$

Примечание. Статистическая значимость различий в сравнении с исходным показателем: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

роста диаметра ПА в пробе с РГ и слабая корреляционная связь изменения прироста диаметра ПА со снижением уровня липидов на фоне применения микронизированного фенофибрат в течение 6 месяцев позволяет предположить участие нелипидных (плейотропных) эффектов данного препарата в улучшении вазорегуляторной функции эндотелия.

3. Микронизированный фенофибрат 145 мг в сутки является безопасным гиполипидемическим препаратом с возможными благоприятными нелипидными эффектами, в комплексной терапии СД 2 типа хорошо переносится и может быть рекомендован в повседневной клинической практике врачей различных специальностей: кардиологов, терапевтов, эндокринологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – 5-й вып. – М., 2011. – С. 7–9.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (V пересмотр) // Рос. кардиологический журн. – 2012. – № 4 (96), прил. 1. – С. 8–20.
3. Национальные клинические рекомендации : сборник / под ред. Р. Г. Оганова. – 3-е изд. – М. : Силиця-Полиграф, 2010. – С. 223–224.
4. Мазур, Н. А. Практическая кардиология / Н. А. Мазур. – 3-е изд., доп. – М. : Медпрактика-М, 2012. – С. 489–492.
5. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : Мед. информ. аг-во, 2011. – С. 355–361.
6. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermayer [et al.] // *Lancet*. – 1992. – № 340. – P. 1111–1115.
7. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) / J. Vakkilainen [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 1733–1737.
8. Friedewald, W. T. Estimation of the Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol without Use the Preparative Ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem*. – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
9. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1849–1861.