

В.А. Скибчик, д.м.н., Т.М. Соломенчук, д.м.н.,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Сучасні фібрати як унікальний шанс подолання резидуального макро- і мікросудинного ризику у хворих на цукровий діабет

Продовження. Початок на стор. 34.

Таблиця. Відносний ризик кінцевих точок при використанні фібратів порівняно з плацебо		
Кінцеві точки	ВР (95% ДІ)	P
Комбіновані кардіоваскулярні події	0,90 (0,82-1,00)	0,048
Коронарні події	0,87 (0,81-0,93)	<0,0001
Загальна смертність	1,00 (0,93-1,08)	0,918
Смертність від патології серця	0,93 (0,85-1,02)	0,116
Смертність від серцево-судинних причин	0,97 (0,88-1,07)	0,587
Раптова смерть	0,89 (0,74-1,06)	0,19
Смертність від серцево-судинних причин	1,10 (0,995-1,21)	0,063
Інсульт	1,03 (0,91-1,16)	0,687
Коронарна реваскуляризація	0,88 (0,78-0,98)	0,025
Серцева недостатність	0,94 (0,65-1,37)	0,759
Прогресування альбумінурії	0,86 (0,75-0,98)	0,028
Ретинопатія (у хворих на ЦД)	0,63 (0,49-0,81)	<0,0001
Важливі побічні ефекти від використання фібратів	1,21 (0,91-1,61)	0,19
Підвищення креатиніну	1,99 (1,46-2,70)	0,0001

Таким чином, порівняно з плацебо фібратами (фенофібрат) здатні безпечно зменшувати ризик основних серцево-судинних ускладнень в осіб із ЦД та комбінованою ДЛП приблизно на 10-14% (переважно за рахунок попередження коронарних подій) і водночас запобігати у них прогресуванню мікросудинних ускладнень.

Побічні ефекти фенофібрату

Фібратами слід використовувати з обережністю в осіб із хронічною нирковою недостатністю, оскільки ципро-, фено- та безафібрат можуть додатково на 8-18% підвищувати рівень креатиніну. Тому у цих пацієнтів рекомендовано зниження дози фенофібрату удвічі, якщо кліренс креатиніну менше 50 мл/хв.

Відомо, що особливо обережно слід застосовувати фібратами в комбінації зі статинами. Найбільша частота ускладнень спостерігається при використанні гемфіброзилу, який збільшує їх концентрацію у крові (крім флувастатину). Ризик міопатії/рабдоміолізу при одночасному використанні гемфіброзилу та статинів у 20 разів вищий, ніж при використанні фенофібрату в комбінації із статинами. Безпечність комбінації фенофібрату і статину було продемонстровано в дослідженнях FIELD та ACCORD. Згідно з даними FIELD при терапії фенофібратом спостерігалася невелика загальна частота побічних ефектів, а кількість небажаних подій під час застосування фенофібрату не відрізнялася від групи плацебо. Найбільш серйозними з них були емболія легеневої артерії (1,1%) і панкреатит (0,8%), які в групі плацебо реєстрували з частотою 0,7 і 0,5% відповідно. У 14% випадків відмічали минуле підвищення концентрації креатиніну. Кількість випадків міозиту, рабдоміолізу, підвищення рівня креатинфосфокінази й активності трансаминаз печінки, як і в групі плацебо, не перевищувала 1%. У дослідженні ACCORD через деякий час після рандомізації спостерігалася незначне підвищення середнього рівня креатиніну, який надалі стабілізувався. При цьому достовірну різницю щодо частоти розвитку важкої ниркової патології й необхідності в гемодіалізі, порівняно з плацебо, не виявляли. Більше того, на тлі тривалого лікування фенофібратом спостерігалася істотне зменшення ризику макро- і мікроальбумінурії. Очікуваний високий ризик міозиту й рабдоміолізу при комбінації зі статинами порівняно з монотерапією останніми у цьому дослідженні не підтвердився. Терапія фенофібратом виявилася безпечною, у тому числі в поєднанні зі статинами.

Призначення фібратів дітям протипоказане.

Сучасні показання до призначення фібратів

Згідно з Європейськими й оновленими Американськими керівництвами (ADA, 2011) з корекції атерогенної ДЛП у хворих на ЦД основою лікування залишаються статини. Фібратами належать до ЛЗ другого ряду. Їх рекомендують у таких випадках:

– у поєднанні зі статинами – при змішаних ДЛП у пацієнтів високого ризику розвитку ІХС (ЦД із симптоматичними судинними ураженнями, низьким рівнем ХС ЛПВЩ і високим рівнем ТГ), які не досягли цільового рівня ХС ЛПВЩ (5,0 ммоль/л) або мають рівні ТГ >2,3 ммоль/л і ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л;

– як монотерапія – у пацієнтів зі змішаною ДЛП, яким статини протипоказані.

Висновки

1. Унаслідок активації PPAR α для фібратів характерна специфічна метаболічно позитивна дія. Вони знижують рівень ТГ, зменшують кількість атерогенних маленьких щільних частинок ЛПНЩ та підвищують вміст ХС ЛПВЩ. Фібратами мають і низку плейотропних ефектів – зменшують активність запалення в судинній стінці, знижують вміст у крові фібриногену й сечової кислоти.

2. Фібратами (фенофібрат) здатні помірно зменшувати ризик основних серцево-судинних, коронарних подій і потребу в реваскуляризації міокарда, що найвиразніше виявляється в осіб з додатковим кардіоваскулярним ризиком, зумовленим діабетичною ДЛП (гіпертригліцеридемія і низький вміст ХС ЛПВЩ).

3. Фенофібрат – єдиний гіполіпідемічний лікарський засіб з унікальною здатністю попереджувати розвиток і прогресування мікросудинних ускладнень в осіб із ЦД (зменшувати прояви діабетичної ретинопатії, нефропатії, знижувати частоту нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок).

4. Згідно з чинними клінічними рекомендаціями фібратами (фенофібрат) як гіполіпідемічні ЛЗ показані:

а) в комбінації зі статинами у пацієнтів високого ризику розвитку ІХС (ЦД із симптоматичними судинними ураженнями, низьким рівнем ХС ЛПВЩ і високим вмістом ТГ), які не досягли цільового рівня ХС ЛПВЩ (5,0 ммоль/л) або мають рівні ТГ >2,3 ммоль/л і ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л);

б) як монотерапія – у хворих на ЦД зі змішаною ДЛП, високим ризиком розвитку ІХС і протипоказаннями до статинів.

4. Кількість небажаних ефектів під час застосування фенофібрату істотно не відрізняється від плацебо, а частота тяжких ускладнень фармакотерапії при застосуванні комбінації фенофібрату й симвастатину загалом не перевищує таку при монотерапії статинами.

5. Сьогодні в арсеналі лікарів є оригінальний фенофібрат останнього покоління компанії «Аббот Продактс» Трайкор® 145 мг. Під час виробництва цього препарату використовують нанокристалічні технології.

Сучасна форма випуску препарату Трайкор® 145 мг дала можливість зменшити добову дозу до 145 мг при одноразовому застосуванні, зберігши при цьому біо- і терапевтичну еквівалентність. Крім того, препарат застосовують незалежно від вживання їжі.



X Данилевские наиболее актуальных

3-4 марта в г. Харькове состоялась юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «X Данилевские чтения». В этом мероприятии приняли участие ведущие украинские эндокринологи, гости из ближнего зарубежья и практикующие врачи из всех уголков Украины. Насыщенная программа конференции включала практически все актуальные вопросы эндокринологии. Традиционно многие доклады были посвящены диагностике и лечению сахарного диабета (СД), профилактике его осложнений, а также касались патологии щитовидной железы, гипофиза, метаболических нарушений.



Открыл конференцию директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Караченцев. Он кратко напомнил присутствующим историю Данилевских чтений.

Первые Данилевские чтения состоялись в 2002 г. и были посвящены 150-летию со дня рождения основателя Украинского НИИ эндокринологии и органотерапии (сейчас ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»), известного ученого, академика Василия Яковлевича Данилевского. Десять лет назад в работе конференции приняли участие около 300 врачей из 14 городов нашей страны. Следует отметить, что интерес медицинской общественности к Данилевским чтениям не ослабевает, с каждым годом они привлекают все больше участников. Всего за историю этой конференции ее посетили 3916 делегатов, выступили 667 докладчиков, из которых 38 были награждены премиями.

Данилевские чтения отличаются от большинства отечественных медицинских форумов, так как представляют доклады на этой конференции имеют возможность не только врачи-клиницисты, но и физиологи, фармакологи, биологи, химики. Несомненно, клинические и экспериментальные данные дополняют друг друга и дают участникам конференции более полное представление об этиопатогенезе, диагностике и лечении эндокринной патологии.

Заместитель директора ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» по научной работе, доктор медицинских наук, профессор Нонна Александровна Кравчук обратила внимание участников конференции на необходимость комплексного подхода к лечению хронических осложнений СД.

Она отметила, что чрезвычайно важной составляющей профилактики макрораскулярных осложнений у больных СД, помимо коррекции гликемии, является нормализация артериального давления. Монотерапия артериальной гипертензии у таких пациентов в большинстве случаев является неэффективной. Достаточно выраженным антигипертензивным

действием обладает комбинация ингибитора АПФ и диуретика. В то же время большинство тиазидных и тиазидоподобных диуретиков способны усиливать инсулинорезистентность, поэтому не могут быть рекомендованы к применению у больных СД 2 типа. Поэтому предпочтение следует отдавать диуретикам, не оказывающим неблагоприятного влияния на метаболизм, например ксипамиду. Среди ингибиторов АПФ докладчик выделила рамиприл, обладающий выраженным ренопротекторным эффектом, что было доказано в нескольких крупных исследованиях. С целью профилактики и лечения диабетической нейропатии больным СД целесообразно назначать витаминные группы В, в частности жирорастворимую форму витамина В₁ – бенфотиамин. В недавних исследованиях была доказана способность бенфотиамина к уменьшению эндотелиальной дисфункции, вызванной гипергликемией. Применение бенфотиамина в суточной дозе 300 мг оказывает также ренопротективный эффект, что было продемонстрировано в исследовании A. Alkhalaf et al. (2010).



Об основных преимуществах нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) рассказал заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Паньків.

В физиологических условиях прием пищи сопровождается высвобождением инкретинов – глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), которые стимулируют выработку инсулина β -клетками поджелудочной железы. Благодаря открытию инкретинов и их роли в регуляции углеводного обмена были созданы две новые группы сахароснижающих препаратов, действие которых основано на инкретиновом эффекте, – ГПП-1, называемые также инкретиномиметиками (эксенатид, лираглутид), и ингибиторы ДПП-4. Действие ингибиторов ДПП-4 направлено на угнетение

Чтения: современные подходы к решению проблем отечественной эндокринологии



дипептидилпептидазы — фермента, расщепляющего ГПП-1 и ГИП, что приводит к увеличению уровня ГПП-1 и ГИП и, соответственно, усилению секреции инсулина.

Ингибиторы ДПП-4 более удобны для использования по сравнению с аналогами ГПП-1, так как применяются перорально один раз в день независимо от приема пищи и времени суток. За счет отличающихся механизмов действия применение ингибиторов ДПП-4 в комбинации с препаратом первой линии, прежде всего метформином, позволяет улучшить контроль СД 2 типа. Сегодня ингибиторы ДПП-4 рекомендованы для лечения СД 2 типа преимущественно в качестве вспомогательной терапии, когда применение препаратов первой линии не обеспечивает компенсации заболевания.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский в одном из своих докладов подчеркнул роль вариабельности гликемии в оценке компенсации СД 2 типа.

Он отметил, что у большинства больных СД 2 типа для оценки компенсации заболевания врачи используют только уровень гликемии натощак. В то же время в ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что весомый



вклад в риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД вносит не только хроническая гипергликемия натощак, но и постпрандиальная гипергликемия и выраженная вариабельность гликемии в течение суток. Существенные колебания гликемии могут наблюдаться даже при нормальном или близком к нормальному уровне гликемии натощак или гликозилированного гемоглобина и при этом ассоциируются с активацией оксидантного стресса и, соответственно, с повышением риска развития осложнений СД.

Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с СД 2 типа адекватная оценка компенсации углеводного обмена возможна только при регулярном определении всех параметров гликемической триады — гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и

гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Уровень гликемии натощак желательнее оценивать ежедневно, HbA_{1c} — один раз в 3 месяца. У лиц, получающих инсулинотерапию, уровень постпрандиальной гликемии следует определять после каждого приема пищи, а пациентам, которые не получают инсулин, кратность подбирается индивидуально в соответствии с режимом лечения и уровнем гликемического контроля на текущий момент (в среднем один раз в несколько дней).

Оценка только одного из этих параметров, даже такого



важного интегрального показателя, как HbA_{1c}, является неприемлемой и может приводить к серьезным ошибкам в лечении. Например, если мы определяем только уровень HbA_{1c} один раз в три месяца и обнаруживаем его повышение, то мы не знаем, когда имело место повышение гликемии — месяц, два или три тому назад. Кроме того, мы не знаем, за счет чего произошло повышение уровня HbA_{1c} — гипергликемии натощак, постпрандиальных пиков гликемии или обоих факторов, что влияет на выбор схемы лечения. Известно, что уровень HbA_{1c} более тесно коррелирует с уровнем глюкозы крови натощак, чем с ее концентрацией после еды, поэтому постпрандиальные пики гипергликемии не всегда приводят к повышению HbA_{1c}. Таким образом, даже при показателе HbA_{1c} в пределах целевых значений мы не можем говорить о полном контроле над заболеванием без оценки гликемии натощак и постпрандиальной гликемии. С другой стороны, определяя только уровень гликемии натощак без оценки HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии, мы также можем упустить из виду пики гипергликемии после приемов пищи или эпизоды гипогликемии, которые могут представлять для пациента не меньшую опасность.

Руководитель экспериментального отдела ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Виктория Витальевна Полторац представила промежуточные результаты международного исследования CREDIT, в котором принимает участие и украинская когорта пациентов.

Цель исследования CREDIT (Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy) — установление взаимосвязи между контролем уровня глюкозы крови и риском сердечно-сосудистых событий в реальной жизни у больных СД 2 типа, а также сбор данных, отражающих текущую тактику ведения пациентов с этим заболеванием. В это международное неинтервенционное 4-летнее исследование включили пациентов с СД 2 типа, получающих инсулинотерапию и

наблюдаемых специалистами в области диабетологии и терапевтами, которые обладают опытом применения инсулина. В исследовании принимает участие 3031 пациент из 314 центров Северной Америки, Европы и Азии, в том числе 149 больных из Украины. На основании полученных данных исследователи планируют сделать выводы о различиях в тактике лечения больных СД 2 типа в разных регионах мира.

Промежуточные результаты исследования CREDIT показали, что преимущественное большинство украинских пациентов перед назначением инсулинотерапии имеют очень плохой гликемический контроль. Так, средний уровень HbA_{1c} составил 10,1%, а у 43,8% больных — $\geq 10\%$. Средний уровень гликемии натощак превысил 12 ммоль/л, постпрандиальной гликемии — 14 ммоль/л. Украинская когорта, включенная в исследование, характеризуется высокой частотой сердечно-сосудистой патологии и макрососудистых диабетических осложнений. Хотя бы одно микро- или макрососудистое осложнение выявлено у 148 из 149 больных. Приведенные данные свидетельствуют о том, что украинским пациентам с СД 2 типа инсулинотерапию назначают очень поздно — при выраженной декомпенсации диабета.

Директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии северо-западного отделения РАМН, член-корреспондент РАМН, вице-президент Европейской ассоциации геронтологии и гериатрии, доктор медицинских наук, профессор Владимир Хацкелевич Хавинсон привлек всеобщее внимание своим докладом о физиологических аспектах пептидной регуляции старения.

Он напомнил, что видовой предел продолжительности жизни человека составляет приблизительно 100-120 лет. На сегодняшний день в Книге рекордов Гиннеса зафиксирован максимальный показатель продолжительности жизни человека — 122 года. Возможно ли с точки зрения биологии увеличение продолжительности жизни человека? Потенциально каждый человек имеет возможность увеличить длительность своего существования на 35-40 лет, однако этот резерв не реализуется в силу ряда причин. Старение организма в первую очередь характеризуется снижением синтеза белка во всех органах и тканях. Однако оказалось, что поддерживать уровень синтеза белка можно с помощью пептидных биорегуляторов (цитомединов), выделенных из тканей молодых животных. После открытия в 1982 году первого пептидного биорегулятора тималина (выделенного из тимуса) были обнаружены, а затем и синтезированы пептиды-биорегуляторы из других органов: эпителин (эпифиз мозга), простатин (предстательная железа), кортексин (головной мозг), ретиналамин (сетчатка глаза). Среди всех известных биорегуляторов эпителин продемонстрировал наиболее выраженное влияние на продление жизни в большом количестве экспериментов на лабораторных животных (увеличение на 30%).

Заведующая отделом детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук Елена Васильевна Большова обратила внимание присутствующих

на актуальность проблемы диабетической полинейропатии у детей и подростков и необходимость ранней диагностики и комплексной терапии этого осложнения СД.

По данным реестра СИНАДИАБ, созданного на базе ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», диабетическую полинейропатию выявляют у 15% детей, болеющих СД в течение 5 лет, у 27% детей при длительности диабета от 5 до 10 лет и у 65% детей, болеющих диабетом более 15 лет. Важно знать, что у некоторых больных диабетическая полинейропатия может развиваться достаточно быстро, поэтому в настоящее время рекомендуется проводить ранний скрининг данного осложнения у пациентов с СД 1 типа (через год после дебюта диабета).

Течение периферической полинейропатии у детей, страдающих СД, имеет некоторые клинические особенности. Наиболее часто в детском возрасте отмечается дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия. Длительное время она проявляется только снижением ахиллова и коленного рефлексов при отсутствии значимых нарушений чувствительности. Болевой синдром также может отсутствовать в течение длительного времени. Снижение вибрационной чувствительности у детей и подростков с СД отмечается уже при тяжелых формах дистальной полинейропатии. Как правило, моторные нарушения предшествуют сенсорным.

Терапия диабетической полинейропатии должна быть постоянной, комплексной и включать такие мероприятия, как компенсация СД (поддержание показателя HbA_{1c} на уровне $< 7,0\%$), медикаментозное и физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура. Медикаментозная терапия диабетической полинейропатии у детей и подростков включает применение патогенетических и симптоматических средств. В качестве препаратов патогенетической терапии применяют прежде всего α -липоевую (тиоктовую) кислоту и витамины группы В. Для купирования боли и судорог применяют симптоматические средства (антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты и др.). При вегетативных расстройствах назначают симптоматические препараты, уменьшающие выраженность нарушений функций внутренних органов.

На конференции было представлено еще много интересных докладов. Всесторонне была освещена проблема диабетической нейропатии, на вопросах диагностики и лечения которой остановились несколько докладчиков. Отдельные симпозиумы были посвящены ингибиторам ДПП-4 и современным аспектам диагностики и лечения акромегалии. Активно обсуждались междисциплинарные вопросы, в частности ведение пациентов с сочетанной патологией эндокринной системы и других органов. Были представлены результаты ряда клинических и экспериментальных исследований, проведенных отечественными учеными.

Более подробно ознакомиться с некоторыми наиболее интересными докладами, прозвучавшими на этой конференции, читатели могут на страницах нашей газеты, в том числе этого тематического номера.

Подготовил Вячеслав Килимчук