

# Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля

Демидова Т.Ю.

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва  
(ректор — академик РАМН Л.К. Мошетьова)

Современная стратегия управления сахарного диабета 2 типа ставит задачу сокращения риска развития острых и отдаленных сосудистых нарушений как следствие достижения целевых уровней нормогликемии, улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, а также минимизации социально-экономических потерь. Помимо хорошего гликемического контроля, необходим скрининг и лечение факторов сердечно-сосудистого риска, т.к. может помочь предотвратить или отсрочить на длительное время развитие макрососудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сосудистые осложнения, гликемический контроль

## Vascular complications of type 2 diabetes mellitus beyond the reach of glycemic control

Demidova T.Yu.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Current therapeutic strategies of type 2 diabetes mellitus are aimed at reducing the risk of acute and late vascular complications by means of normalization of glycemia, improvement of life quality and expectancy, minimization of socio-economic losses. The adequate glycemic control should be supplemented by screening for and correction of risk factors of cardiovascular disorders; it may help to prevent or delay the development of macrovascular complications.

**Key words:** diabetes mellitus, vascular complications, glycemic control

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющимися темпами роста числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи. Распространенность СД 2 типа (СД2) высока на всех континентах и в различных возрастных и расовых популяциях. С каждым годом количество больных увеличивается на 6–7%, и на сегодняшний день их численность составляет от 2 до 4% всего населения земного шара. В нашей стране, по данным официальной статистики Минздрава РФ, СД страдает более 2 млн человек, причем ежегодно регистрируется до 200 тысяч новых случаев этого заболевания, из которых 88% составляют больные СД2.

На протяжении многих десятилетий СД2 остается ведущей проблемой современной эндокринологии во всем мире. Это серьезное хроническое прогрессирующее заболевание ассоциировано с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений, ухудшением качества и сокращением продолжительности жизни пациентов. На момент постановки диагноза 10–20% пациентов с СД2 имеют ту или иную форму диабетической ретинопатии. У пациентов с 20-летней длительностью заболевания ретинопатия встречается в 50–80% случаев. Повышенная экскреция альбумина с мочой и гиперфилтратция — ранние признаки диабетической нефропатии; они обнаруживаются у 25% пациентов с 10-летней длительностью заболевания. Диабетическая ретинопатия является самой частой причиной слепоты в средней возрастной группе, СД является также самой частой причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) и необходимости проведения заместительной почечной терапии во всем мире.

Кроме того, у больных СД2 в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции, регистрируется ишемическая болезнь сердца (ИБС), выше в 6–10 раз риск развития острого инфаркта миокарда (ИМ), в 4–7 раз риск мозгового инсульта и в 3–4 раза чаще развивается недостаточность кровообращения, установлен худший прогноз в отношении цереброваскулярных заболеваний и поражения периферических сосудов. Ранняя смертность, вызванная СД, при-

водит к потере 12–14 лет жизни по причине сердечно-сосудистых катастроф более чем в 75–80% случаев. СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение вопросов, связанных с управлением СД, поставлено во многих странах на государственный уровень. Таким образом, современная стратегия управления СД2 определяет задачу сокращения риска развития острых и отдаленных сосудистых нарушений как следствие достижения целевых уровней нормогликемии, улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, а также минимизации социально-экономических потерь. Помимо хорошего гликемического контроля, необходим скрининг и лечение факторов сердечно-сосудистого риска, т.к. это может помочь предотвратить или отсрочить на длительное время развитие макрососудистых осложнений.

Многочисленные, многоцентровые исследования, начиная с исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes



Рис. 1. Патогенез диабетических осложнений

Study) (1998 г.), а также STENO-2 (1999 г.), Kumamoto Study (2000 г.), Eurodiab (2001 г.) неоспоримо доказали связь выраженной хронической гипергликемии с развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных СД, что заставляет расценивать ее как ключевую причину формирования указанных состояний. Повреждающее воздействие гипергликемии на микроциркуляторное русло связано с активацией ряда биохимических процессов, приводящих к изменению свойств сосудистой стенки: неферментное гликозилирование белков; полиоловый путь метаболизма глюкозы и накопление сорбитола; активация протеинкиназы С; повышенное образование свободных радикалов и оксидативный стресс (рис. 1).

Повышенный уровень глюкозы крови приводит к формированию конечных продуктов гликирования (КПГ) путем неферментативного гликирования белков и липидов. КПГ образуют межмолекулярные связи с белками, что приводит к изменению их третичной структуры и нарушает нормальную функцию. КПГ индуцированные нарушения коллагена и эластина вызывают патологические изменения тонуса и функции сосудов, такие как снижение эластичности и растяжимости артерий. Циркулирующие КПГ могут связываться с рецепторами к (RAGEs) на различных клетках и открывать ключевые сигнальные пути, такие как активация NB-кВ с последующей регуляцией экспрессии генов. Стимуляция RAGE на макрофагах приводит к усиленной экспрессии факторов роста, цитокинов, прокоагулянтов и провоспалительных молекул. Это может вносить свой вклад в увеличение проницаемости белков, активацию моноцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток, и все эти факторы вовлечены в процесс развития атеросклероза. Вследствие активации полиолового пути обмена глюкоза преимущественно метаболизируется путем фосфорилирования и последующего гликолиза с образованием сорбитола под действием альдозоредуктазы. Повышенные концентрации сорбитола нарушают окислительно-восстановительный потенциал, увеличивают осмотическое давление клетки, приводят к образованию реактивных молекул кислорода и, возможно, другим нарушениям функции клетки. Гипергликемия также усиливает поток метаболизма глюкозы по гексозаминовому пути, происходящему с образованием фруктозо-6-фосфата. Гексозаминовый путь нарушает функцию путем гликирования белков, таких как NO-синтаза эндотелия, или путем изменения экспрессии генов трансформирующего фактора роста или ингибитора активатора плазминогена-1 (ПАИ-1). Также гипергликемия увеличивает образование вторичного мессенджера диацилглицерина, что приводит к активации протеинкиназы С, которая влияет на сложную сеть внутриклеточных взаимодействий, также затрагивая процесс экспрессии генов. Нарушения транскрипции генов фибронектина, коллагена типа IV и сократительных белков могут привести к воспалительному ответу и характерным для СД нарушениям. Наконец, гипергликемия индуцирует окислительный стресс несколькими путями. Реактивные формы кислорода оказывают прямые токсические эффекты на клетку путем разрушения многих клеточных белков, влияя на сигнальные белки трансдукции и факторы транскрипции, что приводит к эндотелиальной дисфункции и воспалению. Они также оказывают влияние на матриксные металлопротеиназы, которые, как предполагается, играют важную роль в процессах атеросклероза и ангиогенеза.

Таким образом, уже несколько десятков лет назад было доказано, что уровень метаболического контроля четко ассоциирован с риском развития микрососудистых осложнений. Зависимость развития макроангиопатий от гликемического контроля не так ясна, хотя некоторые исследования указывают на такую взаимосвязь. Из ключевого исследования UKPDS сделан вывод, что интенсивная сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 снижает преимущественно риск микрососудистых осложнений. Разница  $HbA_{1c}$  в 0,9% между группами на стандартной и интенсивной терапии показала снижение частоты ретино- и нефропатий на 25%.

А снижение риска макрососудистых осложнений, а именно инфаркта миокарда (ИМ), показало пограничное значение достоверности различий. Однако при эпидемиологической оценке результатов UKPDS стало очевидно, что независимо от терапии, имелась стойкая взаимосвязь между гликемическим контролем и развитием как макро-, так и микрососудистых осложнений. Результаты показали, что 1% снижения  $HbA_{1c}$  ассоциирован с уменьшением риска ИМ на 14%, атеросклероза периферических сосудов на 43% и инсульта на 12%.

Однако гипергликемия не единственный фактор, ответственный за развитие различных осложнений на уровне сосудов различного калибра. Артериальная гипертензия приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов с СД2, чем без него, что значительно увеличивает риск макро- и микрососудистых осложнений и «отвечает» за высокую сердечно-сосудистую смертность у этих пациентов. У пациентов с микроальбуминурией (МАУ) частота гипертензии составляет приблизительно 15-25%; а при явной диабетической нефропатии достигает 75-85%. Известно, что у 50-70% больных дебют АГ предшествует развитию нарушений углеводного обмена и, как правило, коррелирует с длительным ожирением и нарушениями метаболизма липидов. Лондонская когорта исследования сосудистых заболеваний при СД ВОЗ (WHO Study of Vascular Disease in Diabetes) показала от 2-х до 4-кратное повышение смертности при систолическом АД более 160 мм рт.ст. Исследование Whitehall также продемонстрировало резкое возрастание смертности от ИБС у пациентов с СД при уровне систолического АД выше 152 мм рт.ст. Результаты исследования UKPDS окончательно установили, что уровень АД у больных СД2 имеет более сильную корреляцию с частотой макрососудистых осложнений, чем повышенный уровень глюкозы в крови. Анализ полученных данных выявил, что риск развития инсульта, микрососудистых осложнений СД и смертности в до-сосудно большей степени снижался при тщательном контроле АД (рис. 2). Повышение среднего систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. было ассоциировано с увеличением риска любых осложнений диабета на 12%, смерти, связанной с диабетом, — на 15%, ИМ — на 11%, микрососудистых осложнений — на 13%. Действительно, сочетание СД2 и АГ в значительной степени отягощает течение и прогноз обоих заболеваний, приводит к увеличению частоты развития ИБС в 4 раза, риска инсульта — в 2-3 раза, полной потери зрения — в 10-20 раз, ХПН — в 15-20 раз.

Считается, что в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) ключевую роль играет инсулинорезистентность (ИР), которая изменяет метаболизм углеводов и жиров, ухудшает утилизацию глюкозы, способствует атеросклеротическому процессу, развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. Доказана роль гиперинсулинемии в активации симпатической нервной системы (СНС), особенно на уровне почек, стимуляции гиперплазии и гипертрофии гладкомышечного слоя сосудистой стенки, нарушении систем ионного транспорта и функционирования ренин-ангиотензиновой — альдостероновой системы

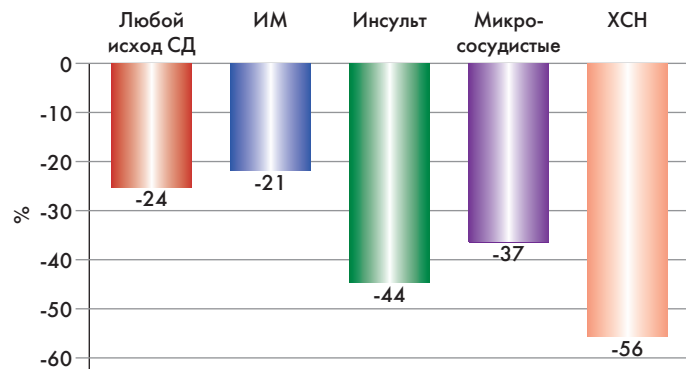


Рис. 2. Снижение частоты развития неблагоприятных исходов при строгом контроле АД (UKPDS)

(РААС). Почечная гиперсимпатикотония способствует усилению задержки натрия и жидкости, изменяет почечную гемодинамику, удерживает выделение ренина, активируя РААС, приводя в результате к повышению АД. Необходимо подчеркнуть регуляторную роль эндотелия в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. ИР и эндотелиальная дисфункция (ЭР) рассматриваются как тесно ассоциированные состояния, формирующие порочный круг, приводящий к метаболическим и микроциркуляторным нарушениям, развитию кардиоваскулярных заболеваний. Эндотелиоциты реагируют на изменения физических, метаболических и гуморальных стимулов (уровень гликемии, липидов, АД, окислительный стресс и др.) продукцией биологически активных веществ, тем самым определяют тонус нижележащих гладкомышечных клеток сосудов, поддерживают неадгезивность интимы, влияют на клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке. Функция эндотелия складывается как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них: факторы, регулирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, что определяет ее тонус; факторы, участвующие в процессах свертывания и фибринолиза, регуляции вязкости крови и ее взаимодействия с сосудистой стенкой; факторы, контролирующие рост сосудистых клеток. Эндотелиальные клетки первыми подвергаются воздействию высокой концентрации глюкозы крови, циркулирующих КПП, окисленных липопротеидов плазмы, высокого гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов и других повреждающих факторов. Воздействие перечисленных факторов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге – к развитию ССЗ – осложнений при СД. Невзирая на многообразие механизмов развития, ключевая роль в патогенезе ЭД, по мнению большинства исследователей, принадлежит внутриклеточному оксидативному стрессу.

Еще одним мощным, самостоятельным фактором риска формирования микро- и макрососудистых осложнений СД2 признаны атерогенные изменения липидного спектра крови. Встречаемость нарушений липидного обмена у пациентов с СД составляет по меньшей мере 30-40%. У пациентов с СД наблюдаются несколько вариантов нарушений. «Классическая» диабетическая дислипидемия характеризуется гипертриглицеридемией (ТГ) и сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Кроме того, имеет место повышение крупных частиц холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и мелких частиц холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), которые являются наиболее атерогенными. У других пациентов отмечается повышенный уровень ХС ЛПНП, а некоторые имеют фактически нормальную липидограмму. Сердечно-сосудистый риск связан с повышенным уровнем ХС ЛПНП и низким содержанием ХС ЛПВП, что доказано множеством исследований. В UKPDS было установлено, что повышение ХС ЛПНП было сильнейшим, независимым предиктором ИБС после снижения ХС ЛПВП. Некоторые исследования, по данным наблюдательных программ, показали связь между повышенным уровнем ТГ и сердечно-сосудистым риском, но значимость гипертриглицеридемии как фактора сердечно-сосудистого риска требует более четких доказательств. В целом 30-40% пациентов с СД2 имеют уровни триглицеридов  $>2,2$  ммоль/л и 10% имеют триглицериды  $>4,5$  ммоль/л. Более того, многие пациенты с СД2, непосредственно отличаются неблагоприятным составом липидных частиц. Повышенный поток свободных жирных кислот (СЖК) в портальную систему печени, связанный с инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением, стимулирует продукцию печенью крупных частиц ХС ЛПОНП. Клиренс ХС ЛПОНП и их ремнантных частиц замедлен, что также вносит вклад в усиление гипертриглицеридемии. Все это приводит к избыточному обмену ТГ на ХС при участии белка-переносчика эфиров холестерина и повышению ЛПОНП, насыщенных ХС, а также ЛПНП

и ЛПВП, насыщенных ТГ. ТГ в составе ХС ЛПНП и ХС ЛПВП гидролизуются под действием печеночной липазы, что при СД происходит бесконтрольно и приводит к формированию малых частиц ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. С атерогенностью малых частиц ХС ЛПНП связана их уязвимость перед окислением; подвергшись окислению, они легко захватываются артериальной стенкой. Окислительная модификация ХС ЛПНП – ключевой шаг в развитии атеросклероза. В дополнение к этому определенный вклад вносит гликирование липопротеидов. Так, гликирование апо-В на поверхности ЛП(О)НП приводит к уменьшению связывания этих частиц с рецепторами и замедлению их «вымывания» из сосудистого русла. Как следствие – удаление этих частиц из кровотока будет проходить без участия рецепторов, а посредством скавенджеров, так называемых уборщиков. Преимущественно это макрофаги, которые аккумулируются в сосудистой стенке и культивируют рост жировых бляшек и усугубляют атеросклеротические изменения. В исследовании Quebec Cardiovascular Study было показано, что преобладание в крови мелких, плотных ЛПНП увеличивает риск возникновения ИБС в 6 раз.

Суммируя все изложенное выше, подчеркивается необходимость внедрения многофакторной стратегии управления многочисленными нарушениями и факторами риска, что подтверждают данные крупномасштабных, международных исследований в области СД2. На современном этапе при СД2 необходимо добиваться и длительно поддерживать целевые уровни  $HbA1c < 7,0\%$ , гликемии натощак  $< 5,5$  ммоль/л, постпрандиальной  $< 8$  ммоль/л, уровня АД менее 130/80 мм рт.ст.; проводить коррекцию липидного обмена ( $ОХ \leq 4,5$  ммоль/л;  $ХС ЛПНП \leq 2,6$  ммоль/л;  $ХС ЛПВП > 1$  ммоль/л;  $ТГ < 1,7$  ммоль/л). В результате тщательного контроля важнейших показателей углеводного и липидного метаболизма, уровней АД можно достичь устранения влияния 3 мощнейших факторов сердечно-сосудистого риска, однако в реальной клинической практике такие успехи достигаются с огромным трудом. Известно, что лечение СД2 представляется сложной задачей и включает в себя множество компонентов, требует больших усилий по достижению и длительному поддержанию целевого метаболического контроля, нормализации АД и липидного обмена, уменьшению висцерального жирового депо, диктуя необходимость выбора новых мишеней для лечебных мероприятий в дополнение к многофакторной тактике лечения.

Согласно терапевтическим возможностям сегодняшнего дня, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и микрососудистых диабетических осложнений сводится к системе профилактических мероприятий по устранению существующих модифицируемых этиопатогенетических факторов. В ежедневной клинической практике должны осуществляться меры по коррекции, скорее, всех трех факторов – гипергликемии, гипертензии, дислипидемии, чем приложение максимальных усилий для коррекции лишь одного из них. Исследователи UKPDS изящно и вместе с тем убедительно показали, что развитие осложнений при СД2 ассоциировано как с гипертензией, так и с гипергликемией, и для максимального снижения риска необходимо лечение обоих факторов. Эффекты тщательно спланированного многофакторного лечения оценивались в исследовании Steno-2, где проводилось сравнение стандартной терапии и интенсивного лечения с поэтапным изменением образа жизни, направленным на модификацию питания; снижение массы тела, отказа от курения, и лекарственной терапии, направленной на достижение целевых показателей гликемии, АД, липидов, устранение МАУ. Кроме того, пациенты получали аспирин с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. После наблюдения в течение 7,8 лет риск сердечно-сосудистых событий снизился на 20%, а микрососудистых – приблизительно на 40% в группе интенсивной терапии. Однако исследование показало, что модификация образа жизни была чрезвычайно сложна, и не было отличий между группами интенсивного и стандартного лечения.



В борьбе за профилактику осложнений СД2 лечение становится все более агрессивным. Модификация образа жизни по-прежнему играет ключевую роль в управлении СД2. В контроле массы тела использование фармакотерапии, возможно, будет занимать более заметную позицию, несмотря на то, что отсроченный эффект еще не совсем ясен. Достижение контроля гликемии во многом зависит от опыта врача и мотивированности и обученности пациента. Первым шагом рекомендовано использовать мероприятия, направленные на изменение образа жизни в комбинации с метформином; акцентируется необходимость своевременной титрации дозы. Если целевой уровень  $HbA_{1c}$  не достигнут в течение 2-3 месяцев, следует интенсифицировать терапию, добавляя другое лекарственное средство. Инсулин необходимо рекомендовать при невозможности достичь целевого уровня  $HbA_{1c}$  на фоне таблетированных гипогликемизирующих средств или ранее. Агрессивное лечение АД доказало как экономическую, так и терапевтическую эффективность, и в последних рекомендациях указано, что уровень АД следует поддерживать на уровне  $<130/80$  мм рт.ст. постоянно. Для достижения этой цели следует использовать комплексную антигипертензивную терапию с обязательным привлечением препаратов из группы ингибиторов РААС, т.к. эти средства, помимо гипотензивного эффекта, обладают доказанными нефро- и кардиопротективными свойствами. В лечении диабетической дислипидемии статины являются препаратами первой линии с благоприятным влиянием на макрососудистые исходы. Доказана их безопасность и хорошая переносимость.

Для клинической практики многофакторный подход остается чрезвычайно важным, и по существу он лег в основу концепции «чем ниже, тем лучше». Однако такой подход не получил подтверждения данными доказательной медицины. Благодаря более интенсивному контролю гликемии и АД, лечению ингибиторами РААС, частота тяжелых осложнений (таких, например, как диабетическая нефропатия и др.) уже стала снижаться. Данные крупномасштабного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) убедительно показали не только отсутствие дополнительной пользы и целесообразности, но и потенциальную опасность более жесткого и интенсивного контроля гликемии ( $HbA_{1c} < 6\%$ ) и АД (систолическое АД  $< 120$  мм рт.ст.), как в отношении макро-, так и микрососудистых осложнений.

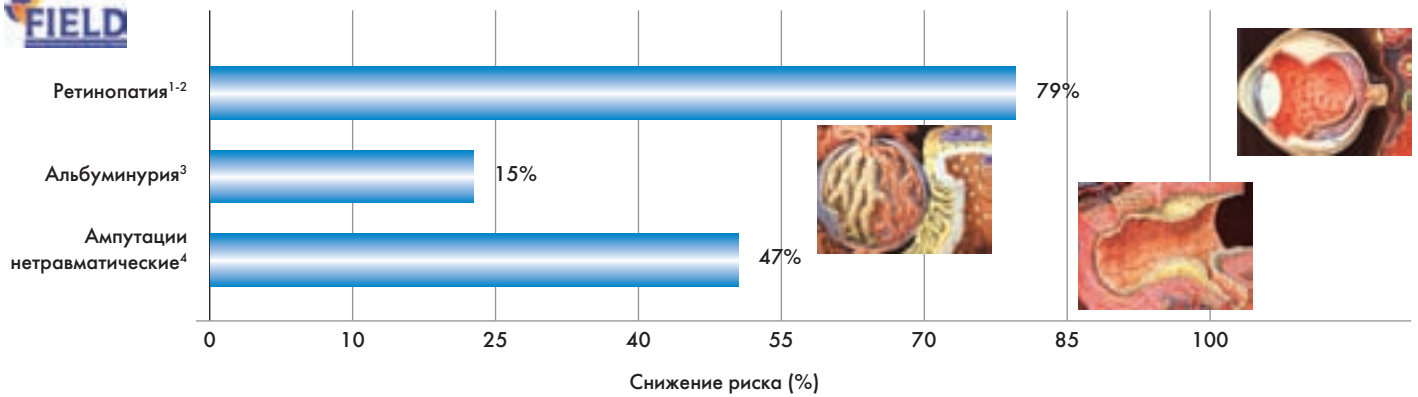
Большой интерес представляют результаты терапии комбинацией статинов и фенофибратов (как снижающей ЛПНП ХС, так и повышающей ЛПВП ХС) у пациентов с СД2 с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска. Фенофибрат — это агонист PPAR- $\alpha$  рецепторов, показанный для лечения гипертриглицеридемии и смешанной дислипидемии. Давно известным его действием является снижение уровня ТГ в плазме, но, кроме этого, он снижает ОХ и ХС ЛПНП, повышает ХС ЛПВП и снижает концентрацию мелких плотных частиц ХС ЛПНП и аполипопротеина В. Фибраты — хорошая альтернатива, в особенности для пациентов с низким ХС ЛПВП и высокими показателями ТГ. Лечение фенофибратом уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции у лиц с СД2. Зачастую существует необходимость добавлять фибраты или другие липидснижающие препараты к терапии дислипидемии статинами, но доказательств протективного эффекта на сердечно-сосудистую систему таких комбинаций было недостаточно. Самые последние результаты были получены в исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), в котором изучалась эффективность как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в популяции из 9 795 пациентов с СД2, не имевших показаний для назначения гиполлипидемической терапии. Средняя длительность наблюдения в исследовании составила 5 лет. За этот период риск достижения первичной конечной точки,

включавшей смерть от ИБС или нефатальный ИМ, снизился на 11%, однако это изменение не было статистически достоверным. Учитывая способность статинов уменьшать сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2, реальная польза фенофибратов могла быть недооценена в связи с более высокой частотой применения статинов в группе плацебо. Анализ с учетом поправки на влияние статинов показал, что при лечении фенофибратом относительный риск достижения первичных конечных точек снизился на 19%, при последующем субанализе в группе пациентов с повышенными ТГ и сниженными ХС ЛПВП фенофибрат достоверно снизил частоту сердечно-сосудистых событий на 27%. Кроме того, терапия фенофибратом уменьшала риск микрососудистых осложнений (таких как ретинопатия, прогрессирование нефропатии с возникновением МАУ и снижала частоту ампутаций), что не могло быть объяснено улучшением контроля глюкозы крови либо влиянием фенофибратов на липиды. В заключение следует сказать, что исследование FIELD опровергло опасения по поводу риска неблагоприятных эффектов, связанного с комбинированной терапией статинами и фенофибратом.

Недавно Keesch A.C. и соавт. сообщили о результатах, полученных в исследовании FIELD, по частоте лазерной коагуляции (ЛК) при диабетической ретинопатии. По результатам анализа, в соответствии с исходно назначенным лечением, фенофибрат (200 мг один раз в сутки) снижал частоту ЛК при макулярном отеке на 31% и при пролиферативной ретинопатии на 30%, общую потребность в ЛК на 37%. Кроме того, в подисследовании у группы пациентов, состояние сетчатки которых было оценено с помощью фотографирования сетчатки, фенофибрат снижал степень прогрессирования существующей ретинопатии на 79%. Ранее были представлены данные исследования по воздействию фенофибратов и снижения частоты осложнений при диабете (FIELD), в котором фенофибрат снижал необходимость проведения ЛК при диабетической ретинопатии, однако свидетельств одновременного снижения уровня ТГ получено не было. Новые данные, полученные в субисследовании FIELD по эффективности фенофибратов в снижении количества ампутаций по причине диабета, опубликованы Rajamani K. и соавт. в 2009 г. Фенофибрат предотвращал возникновение первой ампутации на 36%, риск общих малых ампутаций фенофибрат снижал на 47% за счет влияния на микрососудистое русло. Это подтверждает свойства фенофибратов восстанавливать состояние эндотелия и микрососудистого русла независимо от его влияния на уровень липидов.

Анализ полученных результатов позволил исследователям сделать вывод, что терапия фенофибратом снижала риск ампутаций благодаря противовоспалительному, антиоксидантному, эндотелий-опосредованному действию, что ставит фенофибрат в отдельный ряд, благодаря существенным отличиям от многих препаратов (статинов, антигипертензивных препаратов, аспирина, витамина Е), которые были не способны уменьшить количество ампутаций у пациентов с диабетом (рис. 3).

Хотя в исследовании FIELD не было выявлено взаимосвязи между количественными показателями сывороточного уровня липидов и развитием ДР, неизвестно, влияет ли способность фенофибратов регулировать качественные свойства липопротеинов на его эффективность. По-видимому, механизмы, регулирующие транспорт липидов в сетчатку глаза, а не их сывороточные уровни могут оказаться более важными в патогенезе ДР. Действительно, было показано, что у пациентов с СД в сетчатке глаза повышена экспрессия аполипопротеина А1 (Apo A1), ключевого фактора транспорта липидов в сетчатку. В результате это может предотвращать их депонирование и устранять липотоксичность, выполняя роль мощного скавенджера активных форм кислорода, и защищать сетчатку от оксидативного стресса. Указанные данные позволили выдвинуть гипотезу, что повышенное содержание Apo A1 в сетчатке у пациентов с СД



1. Keech A., Mitchell P. et al. Lancet 2007;370(9600):1687-1697
2. Paul M Dodson. Diabetic retinopathy, Chapter 16, 2008. Oxford Diabetes
3. Keech A, et al. Lancet 2005;366:1849-61 Library
4. Rajamani K et al. Lancet. 2009;373:1780-8

Рис. 3. Эффекты фенофибрата на прогрессирование микрососудистых осложнений у больных СД2

является защитным механизмом; следовательно, пациенты со сниженной выработкой Apo A1 в сетчатке будут в большей степени подвержены риску отложения липидов (твердых экссудатов) и повреждению сетчатки вследствие оксидативного стресса.

Как известно, основной задачей исследования ACCORD было изучение влияния интенсивного гликемического контроля на сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2. Исследование ACCORD Eye является подисследованием, и его задачей было изучение влияния различных стратегий лечения на прогрессирование ДР. Из 10 251 участника исследования ACCORD 4 065 приняли участие в этом подисследовании по ДР, и по 2 856 из них были получены полные данные. Авторы убеждены, что ограничение прогрессирования ДР является крайне важным, поскольку позволяет снизить частоту пролиферативной ретинопатии (наиболее тяжелой формы заболевания), являющейся серьезной угрозой утраты зрения. Более важным является тот факт, что ДР сопутствует или предшествует системным микрососудистым осложнениям, таким как почечная недостаточность, а также нейропатии и макрососудистым осложнениям. Кроме того, позитивные результаты этой ветви могут позволить использовать дополнительные методы лечения или предотвращения диабетических сосудистых нарушений. Поэтому отчет об исследовании ACCORD Eye имеет огромное значение, особенно учитывая растущую распространенность СД2 из-за старения населения и большей распространенности среди молодого населения, связанной с проблемами ожирения.

Анализ результатов ACCORD Eye показал, что интенсивный гликемический контроль обеспечивал снижение относитель-

ного риска прогрессирования ДР на 33% (рис. 4) за относительно короткий период (4 года).

Для сравнения: исследование ADVANCE не показало значимого влияния гликемического контроля при тяжелой форме СД на конечные точки, связанные ДР. Размер выборки в исследовании ADVANCE (791 пациент в группе интенсивного контроля и 811 в группе стандартной терапии) был меньше по сравнению с ACCORD Eye (1 429 и 1 427 пациентов соответственно), и относительный риск для зрительных конечных точек при тяжелом СД с применением более интенсивного гликемического контроля имел протективную направленность. В исследовании ACCORD EYE - Lipid Arm (n=1593), исследовалась способность фенофибрата снижать прогрессирование ДР, все пациенты в течение месяца до момента рандомизации в группы приема фенофибрата (n=806) или плацебо (n=787) принимали симвастилин для коррекции дислипидемии. У всех пациентов на момент рандомизации уровни липидов были ниже рекомендованного для лечения фенофибратом, с целью коррекции дислипидемии согласно рекомендациям и составляли ХС ЛПНП 2,5 ммоль/л, ТГ 2,1 ммоль/л, ХС ЛПВП 1 ммоль/л.

ACCORD Eye – Lipid Arm через 4 года наблюдения, получены вдохновляющие результаты, при приеме фенофибрата риск прогрессирования ДР снизился на 40% (рис. 5). Были получены убедительные данные по безопасности назначения фенофибрата на фоне терапии симвастином 20-40 мг.

В исследовании ACCORD Eye эффективность фенофибрата не зависела от выраженности гликемии. Несомненно, неожиданным результатом стало отсутствие заметного позитивного влияния на прогрессирование ретинопатии интенсивного

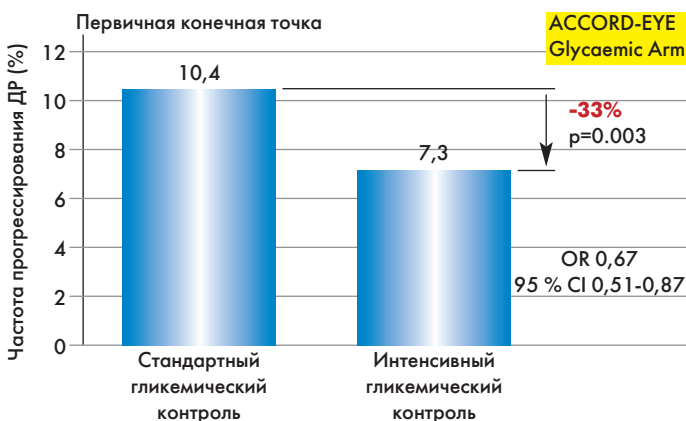
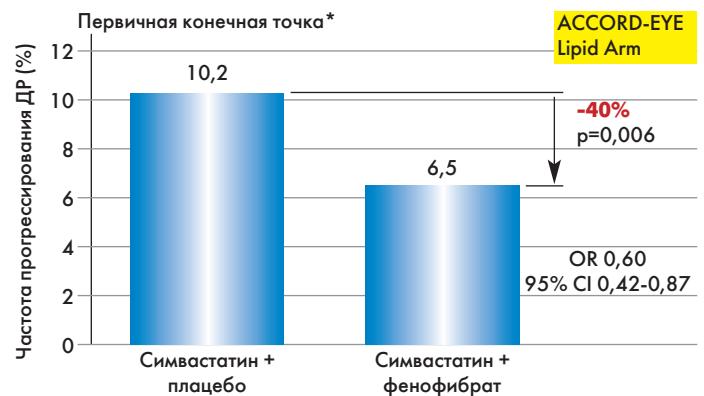


Рис. 4. Влияние интенсивного контроля гликемии на частоту прогрессирования ДР



\* Прогрессирование на 3 или более шага по шкале ETDRS или развитие ДР, требующей лазерной фотокоагуляции или витректомии.

Рис. 5. Частота прогрессирования ДР при приеме фенофибрата

контроля АД в исследовании ACCORD Eye. Однако, по данным обсервационных исследований, АД не является значимым фактором частоты прогрессирования ДР у пациентов с СД2. Вероятно, для того чтобы продемонстрировать протективный эффект интенсивного снижения АД до уровня, достигнутого в исследовании ACCORD, необходим более длительный период наблюдения. Хотя оценка остроты зрения не являлась первичной конечной точкой исследования ACCORD Eye, также были получены данные по этому важнейшему функцио-

нальному показателю. Ни для одной из стратегий лечения не было выявлено значимого положительного эффекта на умеренное ухудшение остроты зрения. В целом исследование ACCORD Eye значительно упрочило наши знания и уверенность в важности гликемического контроля как фактора прогрессирования диабетической ретинопатии. Однако результаты исследования ACCORD Eye открывают большие возможности по получению дополнительных преимуществ при назначении фенофибратов в комплексном лечении СД2.

## Литература

- Gaede P, Vedel P, Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in people with type 2 diabetes // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – 348. – P. 383–393 and 358. – P. 580–591, 2008.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in people with type 2 diabetes // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – 358. – P. 580–591.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. – 2001. – 414. – P. 813–820.
- Caballero A.E. Endothelial Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance: A Road to Diabetes and Heart Disease // *Obesity Research*. – 2003. – Vol. 11(11). – P. 1278–1289.
- The ACCORD Study Group and 1. ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – DOI: 10.1056/NEJMoa1001288.
- ACCORD Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – March. 14.
- Beulens J.W., Patel A., Vingerling J.R., et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial // *Diabetologia*. – 2009. – 52. – P. 2027–2036.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998. – 352. – P. 837–853. (Erratum, *Lancet* 1999; 354: 602.)
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) // *Lancet*. – 1998. – 352 (9131). – P. 854–865.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38) // *British Medical Journal*. – 1998. – 317. – P. 703–713.
- Costa J., Borges M., David C., Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. – 2006. – May 13, 332. – P. 1115–1124.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: Dislipidemia Management // *Diabetes Care*. – 2007. – 30 (Suppl 1). – S4–S41.
- Irons B.K., Kroon L.A. Lipid Management with Statins in Type 2 Diabetes Mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2005. – 39, № 10. – P. 1714–1718.
- Snow V., Aronson M.D., Hornbake E.R., Mottur-Pilson C., Weiss K.B. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann Intern. Med.* – 2004. – 140. – P. 644–649.
- Sacks F.M. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – 102(12A). – 34L–40L.
- Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al., for the FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – 370 (9600). – P. 1687–1697.
- Chen X.R., Besson V.C., Palmier B., Garcia Y., Plotkine M., Marchand-Leroux C. Neurological recovery-promoting, anti-inflammatory, and anti-oxidative effects afforded by fenofibrate, a PPAR $\alpha$  agonist, in traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. – 2007. – 24. – P. 1119–1131.
- Chen X.R., Besson V.C., Palmier B., Garcia Y., Plotkine M., Marchand-Leroux C. Neurological recovery-promoting, anti-inflammatory, and anti-oxidative effects afforded by fenofibrate, a PPAR $\alpha$  agonist, in traumatic brain injury // *Diabetes care*. – 2009. – vol. 32, № 8, august.
- Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., Forder P., Pillai A., Davis T., Glasziou P., Drury P., Kesaniemi Y.A., Sullivan D., Hunt D., Colman P., d'Emden M., Whiting M., Ehnholm C., Laakso M.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849–61.
- Kushwin Rajamani, Peter G. Colman, Li Ping Li, James D. Best, Merryyn Voysey, Michael C. D'Emden, Markku Laakso, John R. Baker, Anthony C. Keech, on behalf of the FIELD study investigators Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial
- Sergio Fazio *Cardiovasc Drugs Ther* June 2009. Vol 23(3):235–241
- Rajamani K et al. *Lancet*. 2009;373:1780–8
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
- ESC/EASD Guidelines. *Eur Heart J* 2007; P. 28:88–136.
- Home P et al. *BMJ* 2008; 336; P. 1306–8.
- American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31(suppl 1): S12–S54.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002; 106: P. 3143–421.

Демидова Татьяна Юльевна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва  
E-mail: t.y.demidova@gmail.ru