

Роль фенофибрата в лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа

Л.В. Кошель, Т.И. Романцова

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
(и.о. ректора — академик РАМН, профессор С.В. Грачев)

Результаты многочисленных исследований убедительно доказывают, что фенофибрат, влияя на активность рецепторов PPAR-α, оказывает гиполипидемическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие. Активация рецепторов PPAR-α в печени приводит к снижению уровня липидов, вызывающих атеросклероз (ЛПОНП, мелкие плотные ЛПНП), и повышению уровня антиатерогенных ЛПВП. Активация рецепторов PPAR-α в клетках сосудов позволяет снизить активность маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-6, фибриноген и др. Эти преимущества в конечном итоге снижают риск развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений при СД.

Ключевые слова: фенофибрат, ретинопатия, нефропатия, нейропатия, сахарный диабет

The role of phenofibrate in the treatment of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus

L.V. Koshelev, T.I. Romatsova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Results of numerous studies give definitive evidence that phenofibrate affects activity of PPAR-α receptors in liver and thereby decreases the level of lipids responsible for the development of atherosclerosis (VLDL, small dense LDL); simultaneously, it increases the level of anti-atherogenic HDL. Activation of PPAR-α receptors in vascular cells decreases activity of inflammation markers, such as C-reactive protein, TNF-α, IL-6, fibrinogen, etc. These effects of phenofibrate eventually lead to reduced risk of macro- and microvascular diabetic complications.

Key words: phenofibrate, retinopathy, neuropathy, diabetes mellitus

Микрососудистые осложнения, обусловленные сахарным диабетом 2 типа (СД 2), существенно ухудшают качество жизни пациентов, а также тех, кто за ними ухаживает. Как свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования, диабетическая ретинопатия (ДР) остается ведущей причиной слепоты у взрослого трудоспособного населения в развитых странах. Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности, необходимости проведения гемодиализа или трансплантации почки. Диабетическая нейропатия приводит к нетравматическим ампутациям нижних конечностей. Среди факторов, связанных с развитием и прогрессированием микрососудистых осложнений при СД2, в качестве основных выделяют гипергликемию, артериальную гипертензию и липидные нарушения. В крупных проспективных исследованиях было показано, что интенсивная коррекция гипергликемии и артериальной гипертензии сопровождается достоверным снижением частоты микрососудистых событий. Однако влияние гиполипидемической терапии на риск развития микрососудистых осложнений до недавнего времени не изучалось. Результаты последних исследований привели к пересмотру роли гиполипидемической терапии в снижении риска развития и прогрессирования диабетической микроангиопатии. В исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) получены доказательства того, что фенофибрат высоко эффективен в отношении замедления прогрессирования диабетических микрососудистых заболеваний. В этом исследовании фенофибрат уменьшал потребность в первичной лазерной коагуляции на 31% в целом, на 31% — при макулопатии и на 30% — при пролиферативной ретинопатии [1]. Кроме того, при активном лечении фенофибратом отмечалось достоверное снижение прогрессирования альбуминурии и числа ампутаций по причине развития диабетической стопы, что отражает общее позитивное воздействие препарата на микрососудистое русло при СД.

Фенофибрат — синтетическое производное фенофибровой кислоты схожее по структуре с эндогенными жирными кислотами. Многочисленные исследования доказали эффективность

фенофибрата в коррекции дислипидемии в общей популяции: снижение общего холестерина до 25% и ХС ЛПНП до 32%, повышение уровня ХС ЛПВП на 11–34% наряду со значительной степенью снижения плазменной концентрации триглицеридов — до 56% [10, 11]. Исследование DAIS показало, что у пациентов с сахарным диабетом типа 2 наряду со снижением ТГ и повышением ХС ЛПВП фенофибрат снижает концентрацию самой опасной из атерогенных фракций — «мелких плотных» ЛПНП [11].

Существует пять генераций фенофибрата, которые отличаются друг от друга технологией производства, что влияет на их биодоступность. Препараты первой и второй генерации в настоящее время не используются. Третья генерация — фенофибрат (200 мг) микронизированный — продолжает использоваться в Европе и России. Четвертая генерация — фенофибрат 160 мг Supra, микронизирован в виде липосом, применяется

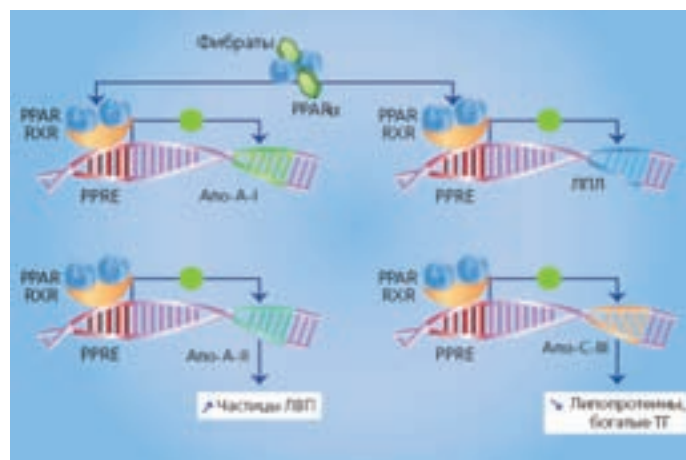


Рис. 1. Механизмы действия фенофибрата на рецептор PPAR-α (Chapman M.G, 2003)

Примечание: ЛПЛ — липопротеинлипаза; классы аполипопротеинов: Апо-AI, Апо-II, Апо C-III; PPRE — элементы ответа рецепторов активаторов пролифератора пероксисом - α, RXR — ретиноидный X-рецептор

в Европе. Пятая генерация – фенофибрат 145 мг, самая современная. Микронизирован в виде наночастиц с использованием ультрасовременных технологий для оптимальной биодоступности и эффективности. Зарегистрирован в 2004 году и широко применяется в США. С 2006 года он применяется в странах ЕЭС и в 2008 зарегистрирован в России под торговой маркой Трайкор 145 мг (Солвей Фарма). Трайкор принимается по 1 таблетке в сутки в любое удобное время вне зависимости от приема пищи.

Влияние фенофибрата на липидный обмен

До недавнего времени считалось, что основной механизм действия фенофибратов связан главным образом со стимулированием активности липопротеиновой и гепатической липаз. Работы французских ученых из университета Лилля (группа профессора Fruchart J.-C.) [2] позволили выявить принципиально новые молекулярные механизмы действия фенофибратов. Установлено, что действие дериватов опосредуется через активацию факторов транскрипции генов, известных как рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом- α (PPAR- α) (рис. 1).

Рецепторы PPAR α , играющие важную роль в регулировании окисления жирных кислот, преимущественно экспрессируются в метаболически активных, энергопотребляющих тканях (печень, сердце, скелетные мышцы и почки). Фенофибраты активируют липопротеиновую липазу (ЛПЛ) и снижают синтез апобелка Апо-С-III, что приводит к усилению клиренса триглицерид-богатых частиц. Действие фенофибратов повышает активность ацетилкоэнзим-А-синтетазы и вызывает снижение концентрации холестерина (ХС) и свободных жирных кислот (ЖК) (субстрат для синтеза триглицеридов). В итоге происходит повышение интенсивности катаболизма ЛПОНП.

Очень важный аспект действия фенофибратов – повышение концентрации апобелка Апо-1 путем прямого воздействия на промоторную часть генов Апо-А-1 и Апо-АII, что приводит к повышению уровня аниатерогенного ХС на 15-25% в зависимости от его исходного уровня и исходной концентрации ТГ. При этом фенофибраты не влияют на катаболизм ЛПВП. Недавно выделен апобелок Апо-АV, непосредственно влияющий на обмен ТГ, и тесно с ним связанный обмен наиболее атерогенных мелких плотных ЛПНП.

В повседневной практике фенофибраты – единственная группа гиплипидемических препаратов, позволяющая значительно повысить уровень ХС ЛПВП (никотиновая кислота и ее аналоги длительного действия применяются редко из-за большого количества побочных эффектов).

Фенофибраты не влияют на экспрессию ЛПНП-рецепторов в гепатоцитах, тем не менее они усиливают и продукцию, и катаболизм ЛПНП путем перевода мелких плотных и атерогенных частиц ЛПНП в частицы более крупные, плавучие и менее атерогенные [3].

Учитывая все это, фармакологическое действие фенофибратов – снижение триглицеридов и повышение ЛПВП – может быть прямым следствием активации PPAR- α , что в совокупности уменьшает липидные нарушения, приводящие к макро- и микрососудистым осложнениям СД.

Влияние фенофибрата на воспаление и атеросклероз

Получены данные, что активация PPAR- α может снижать риск развития атеросклероза как за счет непрямого воздействия на метаболизм жировой ткани, скелетных мышц и печени, так и за счет непосредственного действия на эндотелиальные, гладкомышечные клетки сосудистой стенки (рис. 2) [4]. Об этом свидетельствует повышение уровней аполипопротеина А1 (АпоА-1) и АТФ-связывающего кассетного транспортера (ABCA1), а также снижение уровней эндотелина 1, тканевого фактора и сосудистых молекул клеточной адгезии сосудов (VCAM-1). Сосудистые молекулы клеточной адгезии VCAM-1 играют важную роль в развитии атеросклероза, так как они способствуют адгезии моноцитов к эндотелию, тем самым инициируя каскад событий, ведущих к развитию атеросклеротической бляшки. В экспериментальных исследованиях показано, что лечение фенофибратом подавляет экспрессию молекулы клеточной адгезии сосудов-1, что определяется влиянием на рецепторы PPAR- α . В изолированных клетках эндотелия мыши, в которых был удален ген, ответственный за PPAR- α , влияние лигандов PPAR- α на экспрессию VCAM-1 не наблюдалось. Важно отметить, что в эндотелиальных клетках без PPAR- α исходно наблюдалось повышение уровней VCAM-1 [5].

Цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α , интерлейкины и интерферон- γ , которые высвобождаются из Т-лимфоцитов, играют важную роль в воспалительных процессах, ассоциированных с атерогенезом. Считается, что эти цитокины принимают участие в формировании атеросклеротической бляшки за счет активации клеток эндотелия и модуляции функционирования макрофагов и гладкомышечных клеток. Лечение фенофибратом может привести к подавлению высвобождения этих цитокинов дозозависимым образом [6]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что PPAR- α потенциально могут быть узловой точкой регулирования воспалительных реакций, индуцируемых Т-лимфоцитами. Результаты исследований позволяют предположить, что PPAR- α могут подавлять гены, отвечающие за воспаление, опосредованно за счет изменения экспрессии основного фактора транскрипции – ядерного фактора- κ B [4].

Необходимо подчеркнуть, что воспалительные реакции, принципиально сходные с описанными в коронарных сосудах, обнаружены у больных СД в сетчатке глаза и почках, что говорит об универсальном характере этих нарушений при СД.

Роль дислипидемии в развитии микрососудистых осложнений СД

Персистирующая гипергликемия стимулирует окислительный стресс в тканях сетчатки, периферической нервной системе и почках, увеличивает проницаемость сосудов, эндотелиальную



Рис. 2. Активация PPAR α может оказывать как прямые, так и не прямые эффекты на воспаление и атеросклероз (Plutsky J., 2003)

дисфункцию, и в конечном итоге приводит к повреждению тканей, преимущественно вследствие неспособности отдельных типов клеток в этих тканях в полной мере регулировать внутриклеточный уровень глюкозы. Увеличение поглощения глюкозы стимулирует активацию протеинкиназы C и выход свободных радикалов кислорода из митохондрий [7].

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что дислипидемия играет ключевую роль в патогенезе диабетических микрососудистых заболеваний. В исследовании ETDRS [8] более высокий исходный уровень холестерина и ЛПНП был связан с риском развития макулопатии, а более высокий уровень ТГ увеличивал риск развития как отечной макулопатии, так и пролиферативной ретинопатии [8]. Клинически показана связь между гиперлипидемией и прогрессированием ДН. В исследовании Thomas M.C. и соавт. (2006) прогрессирование ДН коррелировало с уровнем ТГ, холестерина ЛПНП и размером ЛПНП [9]. Крупнейшее исследование RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [10], включавшее пациентов с СД2 с III-IV стадией хронической болезни почек (ХБП), доказало, что общий холестерин и холестерин ЛПНП являются независимыми предикторами развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) при СД.

Липидные нарушения также увеличивают риск развития и диабетической нейропатии. Так, в исследовании с участием 3250 пациентов с СД1 из 31 диабетического центра Европы (EURODIAB) [11] независимыми факторами риска развития нейропатии оказались высокий уровень холестерина, ЛПНП и альбуминурии. В другом исследовании увеличение уровня плотных ЛПНП способствовало прогрессированию нефропатии и нейропатии, а снижение уровня и нарушение функции ЛПВП было тесно связано с развитием ретинопатии [12].

Следует отметить, что присоединение ДН не только усугубляет атерогенную дислипидемию при СД, но и ускоряет эндотелиальную дисфункцию. По мере снижения функции почек параллельно снижается синтез АпоА-I в печени, основного липопротеина ЛПВП, что приводит к уменьшению плазменного уровня холестерина ЛПВП. Апо А-I является также важным активатором лецитин-холестерин ацилтрансферазы — фермента, необходимого для преобразования ЛПВП-3 в богатый холестерином ЛПВП-2. Воспаление сосудистой стенки в дальнейшем может стать причиной структурных и функциональных нарушений ЛПВП. Таким образом, важнейшие антиатерогенные функции ЛПВП нарушаются, что в свою очередь приводит к предрасположенности сосудов к оксидативному повреждению [13].

Эти результаты позволяют предположить, что устранение атерогенной дислипидемии приведет к замедлению прогрессирования микрососудистых осложнений СД.

Результаты исследования FIELD

Все перечисленные выше результаты послужили отправной точкой целесообразности планирования крупного клинического исследования эффективности фенофибрат у больных СД2.

Исследование FIELD включало около 10000 больных СД2, из которых у 38% одновременно отмечался высокий уровень ТГ и низкий — холестерина ЛПВП. Двойным слепым методом больным была назначена терапия фенофибратом 200 мг в сутки или плацебо. Помимо профилактики сердечно-сосудистых событий, в исследовании ставилась задача оценить частоту развития микрососудистых осложнений диабета (ретинопатии, нефропатии), а также нейропатии и нетравматических ампутаций нижних конечностей. Через пять лет наблюдения получены доказательства того, что фенофибрат высоко эффективен не только в отношении уменьшения сердечно-сосудистых со-

бытий (общая частота которых снижалась на 26%) [14], но и в отношении замедления прогрессирования микрососудистых осложнений СД, что впервые показано для гиполипидемического препарата [1,15].

Так, в отношении ДР фенофибрат:

- Достоверно снижает потребность в первичной лазерной терапии при ДР:
 - на 31% в общей группе ($p=0,0002$);
 - на 31% ($p=0,002$) у пациентов с макулопатией, одной из главных причин возникновения слепоты;
 - на 30% у пациентов с пролиферативной ретинопатией ($p=0,015$).
- Достоверно снижает общее число вмешательств с проведением лазерной терапии на 37% ($p=0,0003$).

Кроме того, фенофибрат уменьшал практически вдвое (на 49%) потребность в лазерной терапии у пациентов, не имевших установленной ДР на момент включения в исследование (при учете всех курсов лазерной терапии). Причем эти защитные эффекты фенофибрата наблюдались уже на первом году терапии и усиливались на всем протяжении 5-летнего лечения.

В одном из дополнительных исследований фенофибрат достоверно замедлял прогрессирование диабетического поражения глаз:

- Фенофибрат снижал на 34% частоту достижения комбинированной конечной точки, включавшей прогрессирование ретинопатии на 2 стадии, развитие макулярного отека, проведение одной или более процедуры лазерной терапии (16,1% в сравнении с 11,1%; относительный риск [ОР] 0,66; $p=0,022$);
- Фенофибрат снижал на 79% частоту прогрессирования ДР (14 [14,6%] случаев в группе плацебо, 3 случая [3,1%] в группе фенофибрата, $p=0,004$) [1].

Вместе с тем наблюдалось и достоверное снижение степени альбуминурии (с относительным регрессом на 15% и снижением прогрессирования на 14%) [14], что подтверждается данными исследования DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) [16]. Также в группе фенофибрата снизилось число больных, которым потребовалось лечение гемодиализом, в сравнении с группой плацебо. Кроме того, на фоне лечения фенофибратом наблюдалось значимое снижение количества первых ампутации на 36%, малых ампутаций на 47%. В дополнение к этим благоприятным эффектам на микрососудистые осложнения, на конференции в 2007 году Американской диабетической ассоциации (ADA) были также представлены новые данные об нейропротективных возможностях фенофибрата. Было показано, что лечение фенофибратом снижает прогрессирование нейропатии на 48%.

Необходимо отметить, что эффекты фенофибрата на микрососудистые осложнения не зависели от степени гликемии, дислипидемии и контроля артериального давления, а также сопутствующей медикаментозной терапии. Эти находки позволяют предположить, что положительное влияние препарата на микрососудистые осложнения диабета должно выходить за пределы его действия на уровень гликемии, концентрацию липидов или степень снижения АД, и должно быть опосредовано другими механизмами, причем эти механизмы работают, даже когда гликемия эффективно не контролируется сахароснижающей терапией, концентрация липидов — статинами, а артериальное давление — гипотензивной терапией.

Какими же плеiotропными эффектами обладает фенофибрат?

Как уже отмечалось, фенофибрат оказывает противовоспалительное и антиатерогенное воздействие на стенку сосудов [5, 6]. Эти находки нашли свое подтверждение в работе Ferrara N. (2001), в которой сообщалось, что агонисты PPAR- α угне-

тают сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), участвующий в ангиогенезе, воспалении и миграции клеток [17] (все три механизма считаются способствующими прогрессированию ДР).

В недавно завершенных исследованиях показано, что фенофибрат регулирует выживаемость эндотелиальных клеток в сетчатке и предотвращает гибель клеток от апоптоза. Обнаружено, что препарат стимулирует экспрессию VEGF мРНК в сетчатке, путем воздействия на АМФ-активируемую протеинкиназу (АМРК). Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста может повышаться на ранних стадиях ДР, что является механизмом сохранения целостности эндотелиального сосудистого ложа [18]. В рандомизированном слепом перекрестном исследовании у пациентов с гиперлипидемией, получавших либо фенофибрат (200 мг), либо аторвастатин (10 мг в день) в течение 10 недель, было продемонстрировано, что фенофибрат также улучшал эндотелийзависимую реактивность [19]. Результаты этих двух исследований позволяют сделать заключение, что фенофибрат ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток в сетчатке, клеточную миграцию и угнетает локальный воспалительный процесс за счет снижения проницаемости сосудов.

Высказано предположение о том, что воспаление может быть одним из механизмов прогрессирования ДР, о чем свидетельствует, в частности, значительное увеличение уровней некоторых провоспалительных цитокинов в сыворотке и стекловидном теле у пациентов с пролиферативной ретинопатией [20]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, терапия фенофибратом в течение 12 недель приводила к снижению уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), равно как и маркеров эндотелиальной дисфункции, однако для подтверждения этих наблюдений требуются дополнительные исследования [21]. Также представляет интерес работа Losada M. и соавт., посвященная изучению антиоксидантного действия фенофибрата. В этом исследовании у пациентов с СД1 и ДР было обнаружено повышение плазменного уровня малондиальдегида — липидного гидропероксида, образующегося в результате окислительного стресса; фенофибрат же продемонстрировал способность снижать уровни малондиальдегида в плазме у лиц с диабетом [22].

Результаты ряда экспериментальных работ позволили раскрыть некоторые механизмы, лежащие в основе нефропротективного действия препарата. Так, в условиях *in vitro* показано, что фенофибрат оказывал ингибирующие влияние на экспрессию ядерного фактора- κ B, синтез молекулы адгезии (ICAM-1) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [23]. В другом исследовании лечение фенофибратом мышей линии db/db (модель СД2) приводило к уменьшению функциональных (снижение суточной альбуминурии) и морфологических проявлений ДН (сокращение расширенного мезангиального матрикса, количества гипертрофированных клубочков) [24].

В 2005 г. Ganesaratnam K. Balendrian и соавт. опубликовали работу, которая доказала роль фенофибрата в блокировании фермента альдозоредуктазы, что, по мнению авторов, играет важную роль в защите от прогрессирования диабетической ретинопатии и нейропатии [25].

Существует прямая зависимость между степенью выраженности ретинопатии и содержанием альдозоредуктазы в сетчатке. Избыток сорбитола накапливается внутри клеток (в том числе пероцитов), поскольку он не может проходить через клеточные мембраны. Обладая большой осмотической силой, сорбитол нарушает водный баланс внутри клетки и, таким образом, функционирование клетки. Это может приводить к дегенерации или даже к гибели клетки. У больных СД сорбитол также накапливается в эндотелии, клетках клубочков почек, но в первую очередь — в нейронах. Дело в том, что скорость транспорта глюкозы в нейронах зависит только от внеклеточной концентрации глюкозы и не контролируется инсулином. Накопление сорбитола в нейронах подавляет синтез важнейшего компонента миелина — миоинозитола и снижает активность Na⁺, K⁺ - АТФазы. В результате нарушается проведение нервного импульса [26].

Представляет интерес публикация Maison P. и соавт., которые проанализировав исследование DESIR (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome), установили, что лечение фибратами сопровождалось снижением уровня фибриногена, и это снижение не зависело от изменений липидного спектра [27].

Было выявлено, что риск развития ДР связан с повышенной вязкостью крови (вследствие высокого уровня фибриногена) и высоким внутрисосудистым давлением, а ее прогрессирование до пролиферативной стадии — с ухудшением почечной функции [28].

Суммируя полученные результаты, основные патогенетические механизмы, за счет которых фенофибрат уменьшает выраженность микрососудистых осложнений, можно представить следующим образом:

1) фенофибрат нормализует липидный спектр, максимально снижает количество самой атерогенной фракции ЛПНП, которая подвергается окислению;

2) фенофибрат блокирует альдозоредуктазу — фермент, который активируется при избытке глюкозы. В результате активации альдозоредуктазы образуется избыточное количество сорбитола, который приводит к отеку и гибели клеток;

3) активируя ядерные рецепторы PPAR- α в клетках, фенофибрат приводит к снижению факторов воспаления в сосудистой стенке, восстанавливая функцию эндотелия;

4) фенофибрат улучшает микроциркуляцию в сосудах: снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, снижает синтез фибриногена;

5) фенофибрат угнетает синтез VEGF-фактора: блокирует пролиферацию сосудов сетчатки.

Заключение

Необходимо подчеркнуть, что для снижения риска развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений при СД2 нужен многофакторный подход: контроль гликемии (HbA_{1c} < 7%), уровня АД (<130/70 мм рт.ст.), липидов крови (ЛПНП < 2,5 ммоль/л, триглицериды < 1,7 ммоль/л). Наряду с этим результаты проанализированных исследований убедительно доказывают, что лечение фенофибратом уменьшает риск развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений при СД. Это позволяет по-новому оценить эту группу препаратов и расширить показания для их применения.

Литература

1. Keech A.C., Mitchell P., Summanen P. A. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2007. — 370. — P. 1687–1697.
2. Fruchart J.C., Respe E., Lefebvre A.M., et al. Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid via PPARalpha activation // *J. Lipid Res.* — 1999. — 40(11). — P. 2099–2110.
3. Chapman M.G. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidemia and future perspectives // *Atherosclerosis*. — 2003. — 171. — P. 1–13.
4. Plutzky J. PPARs as therapeutic targets: reverse atherology? // *Science*. — 2003. — 302. — P. 406–07.

5. Ziozenkova O., Perrey S., Asatryan L., et al. Lipolysis of triglyceridrich lipoproteins generates PPAR ligands: evidence for an anti-inflammatory role for lipoprotein lipase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – 100. – P. 2730–2735.
6. Marx N., Kehrle B., Kohlhammer K., et al. PPAR activators as anti-inflammatory mediators in human T lymphocytes. Implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis // *Circ. Res.* – 2002. – 90. – P. 703–710.
7. Brownlee M., Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // *Diabetes.* – 2005. – 54. – P. 1615–1625.
8. Chew E.Y., Klein M.L., Ferris F.L. et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudates in diabetic retinopathy. ETDRS Report 22 // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – 114. – P. 1097–84.
9. Thomas M.C. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes care.* – 2006. – 29 (2). – P. 317–322.
10. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate. A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67(1); 121–153.
11. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905–10.
12. Lyons T.J., Jenrins A.J., Zheng D. et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2004. – 45. – P. 910–8.
13. Kaysen G.A., Eiserich J.P. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – 15. – P. 538–548.
14. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. 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. – 26. – P. 1849–61.
15. Rajamani K., Colman P. G., Best J.D. et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a prespecified analysis of randomized controlled trial // *Lancet.* – 2009. – 373. – P. 1780–1788.
16. Ansquer J.C., Foucher C., Rattier S. et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: Results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – 45. – P. 485–493.
17. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // *Am. J. Physiol.* 2001, 280: P. 1358–66.
18. Kim J., Aim J.H., Kim J.H. et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway // *Exp. Eye. Res.* – 2007. – 84. – P. 886–893.
19. Malic J., Melenovsky V., Widilerle D. et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidemia (fenofibrate versus atorvastatin trial – FAT) // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – 52. – P. 290–298.
20. Demircan N., Safran B.G., Soyulu M. et al. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy // *Eye.* – 2006. – 20. – P. 1366–1369.
21. Ryan K.E., McCance D.R., Powell L. et al. Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men // *Atherosclerosis.* – 2006. – 194. – P. 123–130.
22. Losada M., Alio J.L. Malondialdehyde serum concentration in type 1 diabetic with and without retinopathy // *Doc. Ophthalmol.* – 1997. – 93. – P. 223–229.
23. Chen L., Zhang J., Zhang Y. Improvement of inflammatory responses associated with NF-kappaB pathway in kidneys from diabetic rats // *Inflamma. Res.* – 2008. – 57. – P. 199–204.
24. Park C.W., Zhang Y., Zhang X. et al. PPARalpha agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice // *Kidney Int.* – 2006. – 69. – P. 1511–1517.
25. Ganessaratem K. Balendiran, Balakrishnan Rajkumar. Fibrates inhibit aldose reductase activity in the forward and reverse reactions // *Biochemical Pharmacology.* – 2005. – 70. – P. 1653–1663.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В. // *Сахарный диабет.* М., 2003.
27. Maison P., Mennen L., Sapinho D., et al. A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration // *Atherosclerosis.* – 2002. – 160 (1). – P. 155–160.
28. Fujisawa T., Ikegami H., Yamato E. et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in type 2 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* – 1999. – 16. – P. 522–526.

Кошель Лариса Викторовна

Романцова Татьяна Ивановна

К.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

ДОСТОВЕРНО ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА 2 ТИПА

Всего 1 таблетка в сутки
В любое удобное время

ТРАЙКОР 145 мг
ФЕНОФИБРАТ

Видимые эффекты терапии

- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии¹
- На 47% снижает ампутации по причине диабета¹
- На 42% снижает прогрессирование коронарного атеросклероза²



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11; факс: (495) 411-69-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>



1. FIELD Study substudy, 2008
2. DAIS Study, 2001