

Эффекты фенофибратов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической нейропатией

¹Ткачева О.Н., ¹Новикова И.М., ¹Шарашкина Н.В., ¹Торшхоева Х.М., ²Рунихина Н.К.

¹ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва
(руководитель — академик РАМН Г.Т. Сухих)

²ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва
(ректор — д.м.н., профессор, академик РАМН Н.Н. Володин)

Одним из тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), которое значительно снижает качество и продолжительность жизни, является диабетическая нейропатия (ДН). В исследовании FIELD впервые была продемонстрирована способность фенофибратов предотвращать как макрососудистые, так и микрососудистые осложнения у пациентов с СД 2 типа (СД2) вне зависимости от уровня гликированного гемоглобина и от наличия дислипидемии на начальном этапе. Учитывая, что нейропатия считается одним из проявлений микроангиопатии, можно предположить, что для лечения этого осложнения можно использовать фенофибрат.

Цель. Изучение клинической эффективности и безопасности терапии фенофибратом у пациентов с СД2, осложненным диабетической автономной и периферической нейропатией.

Материалы и методы. В исследование включено 73 пациента с СД2, рандомизированных на 2 группы: стандартная терапия (антигипертензивная, сахароснижающая, статины) или фенофибрат (Трайкор® 145 мг «Solvay Pharma») на фоне стандартной терапии.

Результаты. Через 6 месяцев от начала терапии на фоне достижения целевых уровней артериального давления (АД), гликемического контроля и улучшения липидного спектра отмечено положительное влияние фенофибратов на проявление диабетической автономной и периферической нейропатии в виде улучшения показателей кардиоваскулярного тестирования, уменьшения вариабельности ритма сердца, длины и дисперсии интервала QT, уменьшения боли и парестезий, что улучшает качество жизни и профилактирует сердечно-сосудистые катастрофы, в том числе и внезапную смерть.

Заключение. Добавление фенофибратов к стандартной терапии СД патогенетически оправдано и безопасно.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, дислипидемия, фенофибрат

Effects of fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic neuropathy

¹Tkacheva O.N., ¹Novikova I.M., ¹Sharashkina N.V., ¹Torshkhoeva Kh.M., ²Runikhina N.K.

¹V.I. Kulakov Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

²Russian State Medical University, Moscow

Diabetic neuropathy is a severe complication of diabetes mellitus (DM) that considerably worsens the patient's quality of life and reduces life expectancy. The FIELD study for the first time demonstrated the ability of fenofibrate to prevent macro- and microvascular complications in patients with DM2 regardless of glycosylated hemoglobin level and dyslipidemia at the early stage of the disease. Neuropathy being a manifestation of microangiopathy, it suggests the possibility to treat this disorder with fenofibrate.

Aim. To study effects of fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic neuropathy.

Materials and methods. The present study included 73 patients with DM2 randomized into 2 groups to receive standard therapy (antihypertensive and glucose control, statins) or fenofibrate (Tricor 145 mg, Solvay Pharma) in addition to the standard treatment.

Results. Positive effect of fenofibrate on autonomous and peripheral neuropathy was apparent within 6 months after the onset of therapy when the sought parameters of AP, glycemia, and lipid spectrum were achieved. Fenofibrate improved cardiovascular function, reduced cardiac rhythm variability; QT length and dispersion, pain and paresthesia thereby enhancing quality of life and preventing cardiovascular catastrophes including death.

Conclusion. It is concluded that supplementation of standard therapy of DM with fenofibrate is both safe and pathogenetically sound.

Key words: diabetic neuropathy, dyslipidemia, fenofibrate

Сахарный диабет (СД) является серьезной проблемой здравоохранения всех стран мира. Согласно прогнозам, в 2010 году численность больных СД на планете достигнет 221 млн человек. При этом основная часть (90%) — это пациенты с СД 2 типа (СД2). Одним из тяжелых осложнений этого заболевания, которое значительно снижает качество и продолжительность жизни, является диабетическая нейропатия (ДН).

Внедрение электрофизиологических методов исследования позволяет выявить ДН у 70–90% пациентов, причем к моменту постановки диагноза у 25% больных СД2 уже имеются клинические проявления ДН, что определяется длительной доклинической фазой [1, 2]. Установлено, что частота поражения нервной системы зависит от длительности заболевания, возраста больных, степени выраженности нарушений углеводного обмена и степени его компенсации [3]. ДН классифицируется в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс

спинномозговых нервов (периферическая нейропатия) и/или вегетативной нервной системы (автономная нейропатия).

Среди осложнений СД кардиоваскулярной форме диабетической автономной нейропатии (ДАН) принадлежит особое место. Ее проявлениями могут быть тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и безболевой инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца Т, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть. В литературе имеются многочисленные сведения о более высокой смертности в группе пациентов с ДАН [4, 5]. Несмотря на большую распростра-

ненность и столь серьезный прогноз, о кардиоваскулярных нарушениях при ДАН практические врачи знают достаточно мало. По данным исследования, проведенного Вертиным А.Л., Ткачевой О.Н. с соавт., распространенность ДАН у стационарных больных с СД составила 47,6%, при этом на субклинической стадии — 28%, а на клинической стадии — 19,6% [6]. Однако ДАН указывается в диагнозе лишь у 2,7% от общего числа пациентов, что свидетельствует об отсутствии внимания практических врачей к столь серьезной проблеме.

Более осведомлены практические врачи о периферической нейропатии, которая выявляется у каждого пятого больного к моменту выявления СД [7]. Периферическая ДН начинается с пальцев ног и постепенно поражает более проксимальные участки, вызывая появление боли у 30% пациентов [8]. Риск ампутации нижних конечностей у пациентов с СД в 25 раз выше, чем у пациентов без СД [9]. Периферическая нейропатия ассоциирована с сердечно-сосудистыми факторами риска, независимо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поэтому наличие нейропатии является маркером повышенного риска смерти. Более 70% пациентов с СД умирают в течение 5 лет после ампутации конечностей [9].

Основным условием успеха в лечении и профилактике осложнений СД является достижение стойкой компенсации углеводного обмена, нормализация липидного профиля и достижение целевых уровней артериального давления (АД). В то же время, при тяжелой ДН обратное развитие ее симптомов, даже при компенсации углеводного обмена, является весьма проблематичным. В исследовании DCCT было показано, что качество гликемического контроля более эффективно как профилактическое, чем лечебное воздействие при ДН [1].

При СД2 выраженные нарушения углеводного обмена сочетаются с изменениями липидного профиля — выраженной гипертриглицеридемией, снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), увеличением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Очень характерной чертой при СД является измененный состав ЛПНП: в них преобладают маленькие и плотные частицы, обладающие максимальной атерогенностью [10, 11]. Фибраты являются основной группой гиполипидемических препаратов, активно воздействующих на уровень триглицеридов (ТГ) крови. Многочисленные исследования доказали их эффективность в коррекции дислипидемии в общей популяции: снижение общего холестерина (ХС) на 6–25% и ЛПНП — до 32%, повышение уровня ЛПВП на 11–34% наряду со значительной степенью снижения плазменной концентрации ТГ примерно на 27–56% [10, 11]. Исследование DAIS показало, что наряду со снижением ТГ и повышением ХС ЛПВП фенофибрат снижает концентрацию самой опасной из атерогенных фракций — «мелких плотных» ЛПНП [11]. В исследовании FIELD впервые была продемонстрирована способность фенофибрата предотвращать как макрососудистые, так и микрососудистые осложнения у пациентов с СД2 вне зависимости от уровня гликированного гемоглобина и от наличия дислипидемии на начальном этапе [12]. Применение фенофибрата на 25% снизило риск развития ИБС, на 79% замедлило прогрессирование диабетической ретинопатии и на 37% уменьшило потребность в лазерной коагуляции сетчатки, на 18% снизило риск развития нефропатии, на 47% — частоту ампутаций нижних конечностей при диабетической стопе [12].

Учитывая, что нейропатия считается одним из проявлений микроангиопатии, можно предположить, что для лечения этого осложнения можно использовать фенофибрат. Основным выводом исследования FREMANTLE (Fremantle

Diabetes Study) явилось снижение риска развития сенсорной нейропатии на 48% при применении фенофибрата у пациентов с СД2 [13].

Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности терапии фенофибратом у пациентов с СД2, осложненным диабетической автономной и периферической нейропатией.

Материалы и методы исследования

Субъектами исследования были 73 пациента, страдающие СД2.

Критерии включения в исследование

Мужчины и женщины европейской расы от 40 до 65 лет включительно; артериальная гипертензия (АД $\geq 130/80$ мм рт.ст.); уровень ТГ (от 1,7 до 5,0 ммоль/л); наличие подписанного информированного согласия пациента на исследование.

Критерии исключения из исследования

Почечная и печеночная недостаточность, сердечная недостаточность 3–4 ст. по NYHA; стенокардия напряжения 3–4 ФК; гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца; миокардиодистрофии и миокардиты различной этиологии; прогрессирующая лейкоэнцефалопатия; злоупотребление алкоголем; полинейропатии другой этиологии; психические заболевания; беременность; период лактации; женщины с детородным потенциалом, не получающие адекватную контрацепцию; онкологические заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с дыхательной недостаточностью; острые воспалительные заболевания; тиреотоксикоз; гликированный гемоглобин $HbA_{1c} > 7,5\%$.

Обследование больных включало измерение АД; ЭКГ; оценку выраженности кардиоваскулярной ДАН (кардиоваскулярные тесты (КВТ), изучение вариабельности ритма сердца (ВРС), оценку параметров интервала QT); оценку степени тяжести дистальной симметричной сенсорно-моторной полинейропатии (ДССМП) по шкале нейропатического дисфункционального счета (НДС); оценку общеклинического анализа крови, липидного спектра (общий холестерин, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ), уровня креатинина, альбуминов, HbA_{1c} , калия сыворотки крови, протеинурии, а при ее отсутствии — микроальбуминурии.

Пациенты были рандомизированы на две группы: 1 — «стандартная терапия» и 2 — «стандартная терапия и фенофибрат». Распределение пациентов по группам происходило методом «случай-контроль» по возрасту, полу, тяжести ДН и липопротеидов крови.

В обеих группах продолжалась назначенная до включения в исследование стандартная комбинированная терапия (диета, антигипертензивная и гипогликемическая терапия, терапия статинами). В основной группе дополнительно к стандартной терапии был назначен Трайкор в дозе 145 мг. Препарат Трайкор является фенофибратом третьего поколения, который производится с использованием нанотехнологии NanoCrystal. Частицы размером 400 нм обеспечивают максимальную биодоступность препарата, не зависящую от приема пищи, максимальную абсорбцию из желудочно-кишечного тракта и максимальную безопасность. Препарат принимается 1 раз в сутки.

Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась каждые 15 дней и включала измерение АД, определение гликемии натощак, билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, общего холестерина, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, КФК. Дополнительными критериями исключения из исследования на фоне начатой терапии явились: повышение уровня креатинина плазмы более чем 160 мкмоль/л; превышение уровня АЛТ АСТ плазмы выше верхней границы нормы в 3 раза и более

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

	Контрольная группа (стандартная терапия), 38 чел.	Группа пациентов, получающих дополнительно Трайкор, 35 чел.
Возраст, лет	52,5±3,6	53,2±4,1
Жен.	34 (89%)	29 (82%)
Муж.	4 (11%)	6 (18%)
АГ	34 (89%)	32 (92%)
АД систолическое, мм рт.ст.	141±11	140±13
АД диастолическое, мм рт.ст.	82±6	82±7
Стенокардия стабильная	4 (10%)	4 (11%)
Длительность СД, лет	11,5±0,8	10,6±0,3
ИБС: постинфарктный кардиосклероз	3 (7,9%)	3 (8,6%)
ИМТ кг/м ²	29,4±3,2	29,6±3,6
Соотношение ОТ/ОБ	0,96±0,02	0,96±0,04
Курение в настоящее время	5 (12%)	4 (11%)
Курение в анамнезе	16 (42%)	12 (35%)
HbA _{1c} (%; медиана (МКД))	6,5±0,8	6,7±0,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,02±0,7	5,08±0,6
Триглицериды, ммоль/л	2,3±0,48	2,2±0,51
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,01±0,65	3,03±0,64
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10±0,12	1,11±0,21
Начальная ДАН	4 (10,5%)	3 (8,5%)
Несомненная ДАН	24 (63,2%)	23 (65,7%)
Грубая ДАН	9 (23,7%)	8 (22,8%)
Без ДАН	1 (2,6%)	1 (2,8%)
Умеренная ДССМП	31 (81,6%)	28 (80%)
Выраженная ДССМП	7 (18,4%)	7 (20%)
Спектр принимаемых лекарственных препаратов		
Только диета	9 (24%)	9 (25%)
Только метформин	8 (20%)	7 (20%)
Только сульфонилмочевина	4 (10%)	4 (12%)
Метформин + сульфонилмочевина	9 (24%)	7 (20%)
Только инсулин	2 (4%)	1 (4%)
Инсулин + ПССП	3 (8%)	2 (8%)
Ингибиторы АПФ	15 (40%)	13 (38%)
Сартаны	1 (2%)	1 (3%)
Диуретики	5 (12%)	3 (10%)
Антагонисты кальция	6 (15%)	6 (16%)
Бета-блокаторы	5 (12%)	4 (12%)
Аспирин	11 (28%)	9 (27%)
Статины	11 (30%)	7 (21%)
Нитраты	2 (5%)	2 (6%)

и КФК плазмы выше верхней границы нормы в 2 раза и более. Период наблюдения составил 6 месяцев. Через 6 месяцев от начала исследования проводилась повторная оценка проявлений ДАН и ДССМП.

В исследовании применялась стандартная методика проведения КВТ по Ewing:

- ЧСС-тесты (K_{RR} -дыхательный, $K_{30:15}$, $K_{Вальсальвы}$) для оценки парасимпатического отдела вегетативной нервной системы;
- АД-тесты (ортостатическая проба и проба с изометрическим сокращением) для оценки симпатических влияний.

Степень тяжести вегетативной нейропатии оценивалась по классификации Ewing D. (1985).

1. **Норма (нет поражения):** результаты всех 5 тестов отрицательные или результаты одного теста пограничные.
2. **Начальное поражение:** результаты одного из трех ЧСС-тестов положительные или результаты двух тестов пограничные.
3. **Несомненное поражение:** результаты двух или более ЧСС-тестов положительные.
4. **Грубое поражение:** положительные результаты двух или более ЧСС-тестов плюс положительные результаты одного или двух АД-тестов или пограничные результаты обоих АД-тестов.
5. **Атипичный вариант:** любая другая комбинация положительных результатов тестов.

Определение ВРС проводилась с помощью спектрального анализа ЭКГ при 24-часовом мониторингировании.

Определение параметров интервала QT

Длина QT-интервала оценивалась как среднее значение в трех последовательных кардиоциклах и сопоставлялась с должным QT-интервалом, представляющим производную величину от ЧСС и пола пациента (определяется по формуле Багетта: $QT_{\text{долж}} = K\sqrt{RR}$, где RR – расстояние между соседними RR на ЭКГ, $K_{\text{муж}} = 0,37$ и $K_{\text{жен}} = 0,40$). QT-дисперсия рассчитывалась как разница между самым длинным и самым коротким QT-интервалами в одном кардиоцикле, измеряемыми при проведении 12-канальной ЭКГ ($QT_{\text{дисп}} = QT_{\text{макс}} - QT_{\text{мин}}$, норма – до 20 мс). Вариабельность QT оценивалась как разница между максимальным и минимальным интервалом QT в одном отведении ЭКГ ($QT_{\text{вариаб}} = QT_{\text{макс}} - QT_{\text{мин}}$, норма до 20 мс).

Диагностика периферической нейропатии

Степень тяжести ДССМП оценивалась по наличию субъективных жалоб и по количественной шкале НДС после предварительного изучения тактильной, температурной, болевой и вибрационной чувствительности, оценке коленного и ахиллова рефлексов. Оценку вибрационной чувствительности проводили с помощью градуированного камертона Riedel-Siefer (фирма Kircher+Wilhelm, Германия); оценку температурной чувствительности – с помощью устройства «Tip-Therm» (Neue Medizintechnik GMBH, Германия); оценку тактильной чувствительности – стандартным монофиламентом 5.07 (10 г). Сумма средних значений каждого вида чувствительности и рефлексов составляет шкалу НДС. НДС от 0 до 4 баллов свидетельствует об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков ДССМП; от 5 до 13 баллов соответствует умеренно выраженной нейропатии, более 14 баллов соответствует выраженной ДССМП, позволяющей отнести пациента к группе риска развития синдрома диабетической стопы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ STATICA 6.0. Все данные анализировали методом описательной статистики. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ, непараметрический критерий Вилкоксона и критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика показателей кардиоваскулярных тестов

Показатели	Контрольная группа (стандартная терапия), 38 чел.			Группа пациентов, получающих дополнительно Трайкор, 35 чел.		
	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Без ДАН	1 (2,6%)	1 (2,6%)	3 (7,9%)*	1 (2,8%)	2 (5,7%)	5 (14,3%)*.**
Начальная ДАН	4 (10,5%)	7 (18,4%)*	10 (26,3%)*	3 (8,5%)	8 (22,9%)*	15 (42,9%)*.**
Несомненная ДАН	24 (63,2%)	21 (55,3%)*	18 (47,4%)*	23 (65,7%)	19 (54,3%)*	12 (34,3%)*
Грубая ДАН	9 (23,7%)	9 (23,7%)	7 (18,4%)*	8 (22,8%)	6 (17,1%)*	3 (8,5%)*.**

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным результатом; ** – $p < 0,05$, сравнение между группами.

Таблица 3

Динамика показателей вариабельности ритма сердца

Показатель	Норма	Контрольная группа (стандартная терапия), 38 чел.		Группа пациентов, получающих дополнительно Трайкор, 35 чел.	
		Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
TP, мс ²	3466±1018	904±184,2	1251,4±193,6	741±161,1	1262±186,9**
LF, мс ²	1170±416	482,5±129,4	632,2±123,7	366±50,4	543±95,7
HF, мс ²	975±410	266,5±72,9	270,6±47,3	162,4±44,6	293,7±56,6*
VLF, мс ²	975±410	219,6±81,9	323,8±92,2	181,1±76,1	443,1±119,7*
LF/HF	1,5-1,0	2,3±0,4	3,4±1,3	1,98±0,2	1,1±0,15**

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными;

HF – высокочастотные колебания, LF – низкочастотные колебания, VLF – очень низкочастотные колебания, TP – общая мощность спектра.

Результаты исследования

В исследовании приняли участие 73 пациента с СД2 в возрасте от 45 до 66 лет. В основном это были женщины (89% в 1 группе и 82% во 2 группе), страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертензией, ИБС), с избыточной массой тела, с различной степенью компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} – от 6,1% до 7,4%). Следует отметить, что фенофибрат назначался пациентам с уровнем ТГ от 1,28 до 3,7 ммоль/л. Группы были сопоставимыми по демографическим, клиническим характеристикам, а также по спектру применяемых лекарственных препаратов. Статины получали 30% пациентов контрольной группы и 21% больных, которые получали фенофибрат. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Влияние терапии фенофибратом на проявления кардиоваскулярной автономной нейропатии

Динамика кардиоваскулярных тестов

До начала исследования в обеих группах преобладали несомненные (63,2% – в контрольной группе и 65,7% –

в группе фенофибрата) и грубые проявления ДАН (23,7% – в контрольной группе и 22,8% – в группе фенофибрата), что является отражением тяжести СД у этих пациентов.

Динамика КВТ позволила нам оценить влияние терапии фенофибратом на состояние сегментарного (периферического) отдела вегетативной нервной системы. После 6 месяцев терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика КВТ: уменьшилось число пациентов с грубой формой ДАН, а у 7,9% пациентов в контрольной группе и 14,3% в группе фенофибрата поражения кардиоваскулярной автономной нервной системы выявлено не было. В группе пациентов, получающих стандартную терапию в сочетании с фенофибратом, динамика была более выраженной (табл. 2).

Динамика вариабельности ритма сердца

Исходная ВРС характеризовалась снижением как симпатического, так и парасимпатического компонентов спектра сердечного ритма, что подтверждает тяжесть автономной дисфункции и нарушение вегетативной регуляции работы сердца и сосудов у пациентов, включенных в исследование.

Под влиянием терапии фенофибратом через 6 месяцев у части больных произошли существенные изменения ВРС: увеличилась

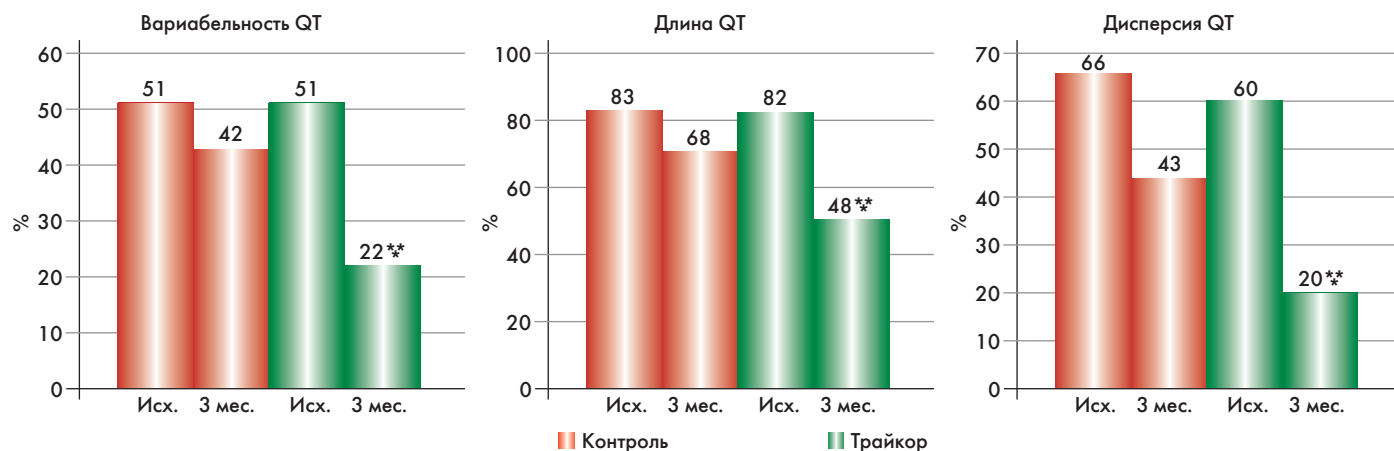


Рис. 1. Динамика параметров интервала QT

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным результатом; ** – $p < 0,05$, сравнение между группами.

Таблица 4

Динамика показателей периферической нейропатии

Показатели	Контрольная группа (стандартная терапия), 38 чел.			Группа пациентов, получающих дополнительно Трайкор, 35 чел.		
	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Начальная ДССМП	-	3 (7,9%)*	12 (31,6%)*	-	8 (22,6%)*,***	18 (51,4%)*,***
Умеренная ДССМП	31 (81,6%)	29 (76,3%)	22 (57,9%)*	28 (80%)	23 (65,7%)*	15 (42,6%)*,***
Выраженная ДССМП	7 (18,4%)	6 (15,8%)	4 (10,5%)*	7 (20%)	4 (11,4%)*	2 (6%)*

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным результатом; ** – $p < 0,05$, сравнение между группами.

общая мощность спектра, доля высокочастотного и низкочастотного компонентов спектра. При этом стало преобладать парасимпатическое влияние в регуляции сердечного ритма. Стандартная терапия достоверно не изменила эти показатели ВРС (табл. 3).

Оценка параметров QT-интервала

Увеличение параметров QT-интервала является предиктором возникновения фатальных желудочковых аритмий. При ДН изменение параметров интервала QT коррелирует с изменениями результатов кардиоваскулярных тестов, оценивающих симпатические и парасимпатические функции [14].

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечались изменения длины, уменьшения вариабельности и дисперсии интервала QT, более выраженные в группе пациентов, получающих фенофибрат: вариабельность интервала QT уменьшилась с 51% до 22%, длина интервала QT – с 82% до 48%, дисперсия – с 60% до 20% (рис. 1).

Влияние терапии фенофибратом на выраженность периферической нейропатии

Среди жалоб, характеризующих сенсомоторную полинейропатию, наиболее часто регистрировались парестезии (57%) и боли в икроножных мышцах и стопах (36%).

Согласно шкале НДС, преобладала умеренно выраженная и тяжелая ДССМП, что связано с длительностью течения СД2 и состоянием компенсации углеводного обмена у пациентов, включенных в исследование.

На протяжении всего периода терапии наблюдалось улучшение субъективного состояния. Все больные отметили уменьшение выраженности болевого синдрома и парестезий. Симптомы, обусловленные ДССМП, регрессировали быстрее, чем симптомы, обусловленные ДАН. Более отчетливая динамика отмечалась в группе пациентов, принимающих фенофибрат. Через 6 месяцев проявления умеренной периферической нейропатии уменьшились на 37,4%, выраженной – на 14% (табл. 4).

Следует отметить, что, как мы и ожидали, применение фенофибрата в течение 6 месяцев у пациентов с СД2 существенно повлияло на липидный обмен: снизился уровень общего холестерина на 18%, ХС ЛПНП – на 12,5%, ТГ – на 31%, повысился уровень ХС ЛПВП на 4,5%.

Переносимость лечения была хорошей. Диспепсия, боли в эпигастрии отмечались у двух пациентов в первой группе и у одного во второй группе, которые купировались самостоятельно. Нежелательные явления, такие как боли в икроножных мышцах, повышение уровня креатинина плазмы, превышения уровня АЛТ и АСТ выше верхней границы нормы в 3 раза и более, превышения уровня КФК выше верхней границы нормы в 2 раза и более, в нашем исследовании не были выявлены ни у одного пациента.

Обсуждение результатов исследования

Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, выявлена диабетическая автономная и периферическая нейропа-

тия, что свидетельствует о высокой распространенности этих осложнений при СД2 и вполне соответствует данным литературы [1]. Положительная динамика параметров состояния автономного и периферического отделов нервной системы получена нами в ходе 6-месячного наблюдения как в группе контроля, так и у пациентов, в комплексном лечении которых использовался фенофибрат. Это еще раз подтверждает тот факт, что базисом лечения микроваскулярных осложнений СД является адекватная гипогликемическая, антигипертензивная и гиполипидемическая терапия [11, 12].

На фоне терапии фенофибратом статистически значимо в сравнении с группой контроля изменились параметры автономной регуляции сердца и сосудов (КВТ, ВРС). Полученные эффекты могут положительно влиять на прогноз, учитывая данные о более высокой смертности, в том числе и внезапной, у пациентов с ДАН. Ewing с соавт. впервые продемонстрировали 56-процентную смертность в течение 5 лет у больных СД с клинической стадией ДАН по сравнению с 15-процентным уровнем смертности среди больных без ДАН [4]. По данным Вейна А.М., больные с СД, осложненным ДАН, погибают в течение 5-7 лет [5].

В 1987 г. Kahn продемонстрировал существование нейропатического удлинения интервала QT. Основная угроза при этом состоит в повышении риска развития вентрикулярной тахикардии. Kempler P. в 1993 г. показал положительную корреляцию между удлинением интервала QT и тяжестью автономной дисфункции при всех типах нейропатии, включая диабетическую форму [1]. В нашем исследовании выявлено более значимое, чем в контрольной группе, позитивное влияние фенофибрата на параметры интервала QT.

О позитивном влиянии фенофибрата на вегетативную регуляцию сердца косвенно свидетельствуют данные исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), в котором фенофибрат к концу второго года применения на 78% ($p = 0,003$) снижал риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 после перенесенного безболевого инфаркта миокарда [12]. Известно, что поражение афферентных висцеральных нервов, идущих от сердечной мышцы, приводит к тому, что ишемия/инфаркт миокарда могут протекать без боли. По данным Kempler P., 24-часовой Holter-мониторинг показал, что «молчащая» ишемия имеется у 64,7% больных с СД, страдающих нейропатией, в то время как у больных с СД, не имеющих нейропатии, она была диагностирована лишь в 4,1% случаев [1].

На фоне терапии фенофибратом более значимо, чем в контрольной группе, нормализуются показатели болевой, тактильной, вибрационной и температурной чувствительности. Следует отметить, что и в исследовании FIELD продемонстрировано уменьшение потребности в ампутациях на 47% на фоне терапии фенофибратом, что, безусловно, является следствием уменьшения выраженности микроваскулярных осложнений СД, в том числе и периферической нейропатии [12]. Это предположение подтверждено в исследовании FREMANTLE [13].

Для анализа возможных механизмов влияния фенофибрата на проявления ДН рассмотрим основные гипотезы развития ДН. Существует несколько патогенетических концепций развития

этого осложнения: сосудистое поражение; активация полиолового шунта и недостаточность миоинозитола; неферментативное гликозирование белков и оксидативный стресс; гипотеза иммунологического повреждения.

Одной из первых гипотез, объясняющих развитие ДН, является гипотеза сосудистого поражения. Она основана на вовлечении в патологический процесс сосудов, обеспечивающих кровоснабжение структур нервной системы — *vasa nervorum*. При СД отмечается утолщение базальной мембраны эндоневральных и интраневральных сосудов. Нарушение микроциркуляции является причиной гипоксии нервов, которая участвует в патогенезе ДН [1]. Ibrahim J. и соавт. с помощью современных методов исследования определили, что у больных с нейропатией насыщение кислородом в сосудах нерва достоверно ниже, чем в контрольной группе, наряду с этим отмечалось достоверное снижение скорости кровотока в сосудах нерва [15]. Большое значение придается увеличению коагулирующей активности крови и усилению адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, играющих большую роль в прогрессировании диабетической микроангиопатии. Расстройство микроциркуляции ведет к дисфункции эндотелия и тромбоцитов, что приводит к снижению продукции NO, неблагоприятно влияющему на кровообращение нерва [15].

Многочисленные исследования показали влияние фенофибратов на состояние микроциркуляции за счет регуляции выживаемости клеток эндотелия и снижения апоптоза [16], подавления активности VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста) [17], подавления активности NFκB (пускового звена в развитии тромбогенной модификации сосудов) [18], снижения фибриногена в плазме и молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1 и VCAM-2) [10].

Большинство исследователей признают **гипотезу активации полиолового шунта и недостаточности миоинозитола** [1, 3]. Процесс ферментативного окисления глюкозы лимитируется ферментом альдозоредуктазой, которая в присутствии НАДФН метаболизирует глюкозу до сорбитола. При гипергликемии возрастает переход глюкозы в сорбитол с 1 до 7–8% [1, 3]. Конечные продукты обмена глюкозы — фруктоза и сорбитол — после метаболизма по сорбитоловому пути накапливаются внутри клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности, способствуя вхождению жидкости в нерв, и вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию. Результаты исследования, проведенного Ganesaratnam K. с соавт., показали, что несколько различных разновидностей молекул фибратов эффективно блокируют альдозоредуктазу, предотвращая нарушение клеточной целостности [20].

В условиях хронической гликемии происходит **гликозирование** структурных белков, что нарушает функцию ткани, частью которой они являются. Процессы гликирования протеинов повышают активность оксидативных факторов, снижают уровень оксида азота. По мнению Stevens M.J., дефицит оксида

азота, являющегося вазодилатором, приводит к вазоконстрикции (в том числе — *vasa nervorum*), усугубляя гипоксию тканей [21]. Фенофибрат улучшает эндотелий-зависимую сосудистую реактивность и снижает окислительный стресс через активацию PPARα-рецепторов, что приводит к улучшению эластических свойств артерий и микроциркуляции за счет блокады выработки эндотелина-1 и ангиотензина II и повышению синтеза NO [16].

В последние годы обсуждается **иммунологическая гипотеза**, основанная на перекрестной реакции антител к инсулину с антителами к фактору роста нервов. Gui R.J.C. с соавт. не исключают возможность вторичного образования аутоантител в результате действия других механизмов, ведущих к воспалительной реакции и повреждению нейронов [22]. Исследования показали, что фенофибрат способен снижать концентрации провоспалительных ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1 в плазме крови [18].

Следует отметить, что положительное влияние на состояние нервных волокон получено и в контрольной группе, где медикаментозная терапия включала антигипертензивные, гипогликемизирующие препараты. Безусловно, контроль АД и компенсация углеводного обмена приводили к улучшению изучаемых нами параметров нервной системы. Кроме того, описано специфическое влияние некоторых антигипертензивных препаратов на состояние нервных волокон. Так, Malik R.A. и соавт. и Kempler P. продемонстрировали в эксперименте, что изменения в нервах могут быть скорректированы применением иАПФ [1, 23].

Влияние терапии фенофибратом в течение 6 месяцев на липидный спектр (снижение уровня общего холестерина на 18%, ХС ЛПНП — на 12,5%, ТГ — на 31% при повышении уровня ХС ЛПВП на 4,5%) ожидаемо и соответствует данным FIELD, в котором на фоне четырех месяцев лечения фенофибратом в сравнении с плацебо наблюдалось снижение концентрации общего холестерина плазмы на 11%, уровня ХС ЛПНП — на 12%, концентрации ТГ — на 29%, а также повышение содержания ХС ЛПВП на 5% [12]. При этом отметим еще раз, что статины получали 30% пациентов контрольной группы и 21% больных, которые получали фенофибрат. Добавление фенофибрат к терапии не оказывало влияния на уровни АД и гликированного гемоглобина, которые были сопоставимы в обеих группах. То есть положительная динамика проявлений ДН не может быть объяснена контролем АД и гликемией.

Таким образом, наше наблюдение показало, что фенофибрат на фоне стандартной терапии у пациентов с СД2 уменьшает степень поражения периферических и вегетативных нервных волокон. Безусловно, в нашем исследовании оценены лишь суррогатные критерии эффективности фенофибрат при ДН. Тем не менее, очевидно, выявленные нами эффекты этого препарата могут существенно влиять не только на качество жизни и отдаленный прогноз.

Литература

1. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kempler. — Springer, 2002. — 208 p.
2. Keresztes K., Tamds Gy, Barna I., Hermdnyi Zs., Vargha P., Istenes L., Kempler P. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension in patients with impaired glucose tolerance // *Diab. Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 50 (Suppl. I). — S83.
3. Watkins P.J., Thomas P.K. Diabetes mellitus and the nervous system / *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1998. — Vol. 65. — P. 620–633.
4. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes // *Diabetes Care.* — 1985. — 8. — P. 491–498.
5. Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — С. 14–390.
6. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Х.М., Подпругина Н.Г., Пироева К.Э. Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии // *Сахарный диабет.* — 2004. — №1. — С. 2–8.
7. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E., Ward J.D., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D.R., Fuller J.H., EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — 352. — P. 341–350.
8. Gregg E.W., et al. Prevalence of lower extremity diseases associated with normal glucose levels, impaired fasting glucose, and diabetes among U.S. adults aged 40 or older // *Diabetes. Res. Clin. Pract.*, 2007. 77(3): P. 485–488.
9. Aulivola B., et al. Major lower extremity amputation: outcome of a modern series // *Arch. Surg.* — 2004. — 139(4). — P. 395–399.
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). — P. 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: P. 905–910.
12. FIELD Study Investigators // *Lancet*. – 2005. – 366 (9500). – P. 1849–1861.
13. T.M.E. Davis et al. Lipid-Lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle diabetes Study // *Diabetologia* 2008; 51: P. 562–566.
14. Willenheimer R.B., Erhardt L.R., Nilsson H., Lilja B., Juul-Moller S., Sundkvist G., Zola B., Khan J.K., Juni J.E. et al. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – 63. – P. 208–214.
15. Jbrahim S., Harris N., Radatz M. et al. Microlighguide spectrophotometric measurement of oxygen saturation and blood flow in human sural nerve // *Diabetologia*. – 1996. – Vol. 39-s.
16. Goetze S., Eilers F., Bungenstock A., Kintscher U., Stawowy P., Blaschke F., Graf K., Law R.E., Fleck E., Grafe M. PPAR activators inhibit endothelial cell migration by targeting // *Akt. Biochem Biophys Res Comm.* ? 2002. ? 293. – P. 1431–1437.
17. Demircan N., Safran B.G., Soyulu M., Ozcan A.A., Sizmaz S. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy // *Eye*. ? 2006. ? 12. – P. 1366–1369.
18. Losada M., Alio J.L. Malondialdehyde serum concentration in type 1 diabetic with and without retinopathy // *Doc. Ophthalmol.* ? 1996–1997. – 93 (3). – P. 223–229.
19. Skra J., Stulc T., Hilgertova J., Weiserova H., Kvasnicka J., Ceska R. Effect of simvastatin and fenofibrate on endothelium in Type 2 diabetes // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Jun 16;493(1-3). – P. 183–189.
20. Ganesaratnam K. et al. *Biochemical Pharmacology*. – 2005. – 70. – P. 1653–1663.
21. Stevens M.J., Lattimer S.A., Kamijo M., van Huysen C., Sima A.A.F., Greene D.A. Osmotically-induced nerve taurine depletion and compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat // *Diabetologia*. – 1993. – 36. – P. 608–614.
22. Чернышова Т.Е., Гурьева И.В., Алтунбаев Р.А., Балаболкин М.И., Трусов В.В., Курникова И.А. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение). – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 108 с.
23. Malik R.A., Williamson S., Carrington A.L., Boulton A.J.M. Effect of angiotensin – converting – enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double – blind controlled trial // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1978–1981.

Ткачева Ольга Николаевна	д.м.н., профессор, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва
Новикова Ирина Михайловна	к.м.н., врач-кардиолог, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва E-mail: doctor_ira@bk.ru
Шарашкина Наталья Викторовна	к.м.н., врач-терапевт, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва
Торшхоева Хяди Магомедовна	к.м.н., врач-эндокринолог, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва
Рунихина Надежда Константиновна	к.м.н., доцент кафедры, ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва

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