

ПРОБЛЕМЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ



Pre-Sessions Symposia: November 3
Exhibits: November 4–6
Sessions: November 4–7
Orlando, Florida



Learn and Live.

Программа очередного конгресса Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association) включала более 4000 докладов. Это мировое событие позволило затронуть все аспекты кардиологии в трех разделах: фундаментальная наука, клиническая наука, эпидемиология и профилактика. В ответ на постоянно растущую потребность медиков во внедрении научных достижений в практическую работу с пациентами, организаторы конгресса 2007 года предоставили специальное время для проведения междисциплинарных заседаний. В этом отношении проблемы липидного обмена являются образцом взаимодействия ученых и врачей-практиков.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ Данные по исследованию FIELD

В исследовании сравнивалась частота возникновения сердечно-сосудистых явлений (инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, реваскуляризация коронарной и сонной артерий) у 4 895 пациентов, страдающих диабетом 2-го типа, получавших фенофибрат (200 мг в день) и у 4 900 пациентов, получавших плацебо, в зависимости от параметров метаболического синдрома.

Пациенты, включенные в исследование FIELD, классифицировались в соответствии с определяющими метаболический синдром критериями американской рабочей группы NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III — Национальной образовательной программы по холестерину, группа лечения взрослых): ЛПВП-холестерин < 40 мг/л у мужчин и меньше 50 мг/л у женщин, триглицеридемия ≥ 150 мг/л, окружность живота ≥ 102 см у мужчин и 88 см у женщин, артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или прием противогипертензивных препаратов. Для сопоставления с другими клиническими испытаниями, проводимыми с фибратами, была принята в расчет ярко выраженная дислипидемия, определяемая низким уровнем ЛПВП-холестерина и сопутствующая триглицеридемии ≥ 200 мг/л.

Результаты пятилетнего наблюдения показывают, что у пациентов группы, получавшей плацебо, каждый параметр метаболического синдрома (за исключением окружности живота) повышает риск возникновения сердечно-сосудистых явлений. Ярко выраженная дислипидемия и повышенное артериальное давление являются лучшими предиктивными факторами сердечно-сосудистого риска. Риск выше у пациентов с низким уровнем ЛПВП-холестерина и одновременно триглицеридемией ≥ 200 мг/л.

По заключению профессора Рассел Скотта, в этой же группе пациентов фенофибрат оказывается более эффективным и способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Скотт Р. и др. (г. Сидней, Австралия); от имени исследовательской группы FIELD.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ Исследование FIELD привлекает внимание к фенофибрату

На сегодня диабетическая ретинопатия остается основной причиной снижения и потери зрения. Строгий гликемический баланс, а также понимание других факторов риска, а именно липидных нарушений, необходимы для снижения риска появления ретинопатии или замедления ее развития.

Диабет продолжает развиваться как эпидемия и представляет собой серьезную и быстро возрастающую угрозу для здоровья населения в мировом масштабе. В настоящее время в мире насчитывается 246 миллионов людей, страдающих диабетом, и по эпидемиологическим прогнозам их число достигнет 380 миллионов к 2025 году. Диабет 2-го типа (более 90% больных) сегодня представляет собой основную угрозу для здоровья населения. Ее серьезность объясняется высоким риском развития сопутствующих диабету осложнений:

- макроваскулярные осложнения (инфаркт миокарда, периферическая артериопатия, нарушение мозгового кровообращения);
- микроваскулярные осложнения (ретинопатия, нефропатия, невропатия), тяжесть которых не перестает возрастать, несмотря на терапевтический прогресс [1].

Число больных диабетом во всем мире, страдающих от повреждений глаз (ретинопатия, макулярный отек) составляет более 50 миллионов. У большей части пациентов существенно снижается зрение уже после 10 лет развития диабета. Диабетическая ретинопатия остается на сегодня основной причиной снижения и потери зрения в развитых странах. Она ответственна за 80% случаев потери зрения среди больных диабетом [2]. На момент выявления диабета 2-го типа приблизительно у 20% больных обнаруживается ретинопатия, а через 8–10 лет развития болезни ее обнаруживают уже у половины страдающих диабетом пациентов. Более отдаленный риск для последних представляет макулярный отек, являющийся самой частой причиной окончательного снижения остроты зрения.

Начинающаяся диабетическая ретинопатия, как правило, не сопровождается какими-либо функциональными симптомами. Ее можно обнаружить благодаря регулярному офтальмологическому обследованию (исследование глазного дна и флуоресцентная ангиография), проводимому с момента диагностирования диабета или во время ежегодного офтальмологического контроля каждого больного.

Патогенез

Первым патологическим изменением при ретинопатии является утолщение базальной мембраны капилляров сетчатки, сопровождаемое сокращением числа перицитов (вспомогательных клеток капилляров сетчатки) и клеток эндотелия.

За этим следует ухудшение кровотока в сетчатке, расширение капилляров, образование микроаневризм и, наконец, закупорка капилляров сетчатки.

Расширение и закупорка капилляров сетчатки — первые видимые патологические изменения при диабетической ретинопатии. Последние сопровождаются функциональными изменениями — причиной возникновения двух взаимосвязанных явлений: повышенной проницаемости капилляров, ведущей к помутнению сетчатки, и, одновременно, закупорки капилляров, которая приводит к ишемии сетчатки. Закупорка и помутнение развиваются параллельно, при этом помутнение преобладает в центральной части сетчатки, а желтое пятно и закупорка поражают ее периферию.

При обширной ишемии сетчатки реактивное разрастание вновь образованных сосудов, связанное с выработкой факторов роста, в том числе ЭФРС (эндотелиальный фактор роста сосудов) и FGFII (Fibroblast Growth Factor — Фактор роста фибробластов), происходит по поверхности сетчатки, а затем проникает в стекловидное тело. Коллагеновые волокна стекловидного тела становятся основой для разрастания вновь образованных сосудов и создания ими зон витреосетчаточного заякоривания, в связи с чем могут возникать явления натяжения, ответственные за кровотечения и отслоение сетчатки.

Если говорить о желтом пятне, скоплении жидкости во внеклеточном пространстве сетчатки, обычно скрытом, то оно ведет к образованию макулярного отека с появлением побочных хрупких экссудатов при оседании плазматических липопротеинов в толще сетчатки.

Классификация

Первой стадией диабетической ретинопатии является непролиферирующая ретинопатия, развивающаяся в тяжелую непролиферирующую (или предпролиферирующую) ретинопатию, характеризующуюся обширной ишемией сетчатки, которая затем ведет к пролиферирующей диабетической ретинопатии. При пролиферирующей ретинопатии наблюдается разрастание вновь образованных сосудов по поверхности сетчатки и/или на диске зрительного нерва [3]. С развитием ретинопатии существенно возрастает риск образования макулярного отека. Макулярный отек обнаруживается у половины пациентов, страдающих пролиферирующей ретинопатией [4, 5]

Специфическое лечение подразумевает применение лазерной фотокоагуляции и, в особо запущенных случаях (тяжелая осложненная пролиферирующая ретинопатия, макулопатия), эндоокулярной хирургии (витрэктомии) или новых методов лечения (инъекции внутрь стекловидного тела препаратов против VEGF (бевасизумаб, ранибизумаб и т.д.)).

Лазерная фотокоагуляция, показанная при лечении пролиферирующей диабетической ретинопатии, позволяет предупредить или замедлить потерю зрения.

Однако, она эффективна лишь отчасти и нередко сопровождается уменьшением зрительного и периферического поля с затруднением сумеречного зрения, или другими побочными эффектами. Строгий гликемический баланс и учет факторов риска сопутствующих диабетической ретинопатии (артериальная гипертензия, гиперлипемия, избыточный вес) приобретают большое значение для предупреждения и замедления развития поражений сетчатки глаза.

Тем не менее, даже интенсивная многофакторная терапия (исследование STENO-2) не позволяет полностью предупредить развитие диабетической ретинопатии, в связи с чем возникает вопрос о важности учета других потенциальных факторов риска, в частности концентрации холестерина и триглицеридов.

В международное исследование FIELD [6] под руководством профессора Энтони Кича (университет г. Сиднея, Австралия) и др., целью которого являлось определение долгосрочного эффекта гиполипидемической терапии фенофибратом, активатором PPAR-alpha, на развитие диабетической ретинопатии, участвовали 65 научных центров, методом слепой выборки получавших фенофибрат или плацебо. В исследование были включены 9 795 больных диабетом 2-го типа (скомпенсированным: HbA1c=6,9%), в возрасте от 50 до 75 лет, стаж диабета которых составлял около 5 лет. Результаты исследования FIELD свидетельствовали об относительном снижении случаев инфаркта миокарда и смертности из-за коронарной недостаточности при приеме фенофибрата в сравнении с плацебо ($p=0,16$).

Методом слепой выборки пациенты получали фенофибрат 200 мг в день или плацебо и наблюдались в течение последующих 5 лет с частотой приемов у врача, составлявшей 4 раза за 6 месяцев.

При каждом посещении врача собиралась информация, касающаяся возникающих при диабете осложнений, в частности диабетической ретинопатии и показаний к применению лазерной терапии.

Потребность в применении лазерной терапии чаще возникала у пациентов, хуже контролирующих уровень сахара и давление, а также у пациентов, имевших какое либо другое клиническое микроваскулярное осложнение, но никак не зависела от концентрации липидов в плазме (общий холестерин, ЛПВП-холестерин, ЛПНП-холестерин, триглицериды).

Снижение потребности в применении лазерной терапии

Клинические исследования показали, что, по сравнению с плацебо, фенофибрат значительно сокращает необходимость первого применения лазерной терапии для лечения диабетической ретинопатии: 238 пациентов (4,9%) в группе, получавшей плацебо, 164 пациента (3,4%), в группе, получавшей фенофибрат (HR 0,69, CI 0,56–0,84, $p=0,0002$), что соответствует снижению абсолютного риска на 1,5% (0,7–2,3). При приеме фенофибрата относительное снижение потребности в первом применении лазерной терапии было сравнимо у пациентов с макулопатией (31%; $p=0,002$) и у пациентов с пролиферирующей ретинопатией (30%; $p=0,015$), что свидетельствовало о снижении абсолютного риска на 1,1% и 0,7% соответственно. Защитный эффект про-

явился уже после восьми месяцев терапии и усилился в течение последующих 5 лет.

Для изучения воздействия фенофибрат на развитие диабетической ретинопатии было проведено дополнительное офтальмологическое исследование. В него были включены 1 012 участников исследования FIELD, прошедших несколько последовательных офтальмологических обследований. Стадия и тяжесть ретинопатии устанавливались с помощью стандартных снимков глазного дна, сделанных как в начале, так и во время проведения исследования, по критериям шкалы ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study — Исследование раннего лечения диабетической ретинопатии).

Восемьсот пятьдесят пациентов (421 в группе, получающей плацебо, 429 в группе, получающей фенофибрат) находились под наблюдением вплоть до окончания исследования. У приблизительно 80% пациентов не было выявлено ранее существующей диабетической ретинопатии (≤ 15 баллов по шкале ETDRS), они, соответственно, имели слабую перспективу на последующее применение лазерной терапии.

Основной критерий дополнительного исследования — прогрессирования двух показателей стадии ретинопатии — в обеих лечебных группах различался незначительно: 57 пациентов (12,3%) в группе, получающей плацебо и 46 пациентов (9,6%) в группе, получающей фенофибрат.

Однако, у пациентов, имевших ранее существующую ретинопатию, различие было существенным: у трех пациентов, принимавших фенофибрат, было отмечено прогрессирование двух показателей стадии ретинопатии по ETDRS, в противоположность 14 пациентам (14,6%), в группе, принимавшей плацебо. Напротив, число пациентов без ранее обнаруженной ретинопатии, у которых было выявлено прогрессирование двух показателей стадии ретинопатии по ETDRS, совпало в обеих группах: 43 пациента (11,7%) в группе, получающей плацебо и 43 пациента (11,4%) в группе, получающей фенофибрат.

Фенофибрат не оказал влияния на снижение риска возникновения ретинопатии, на появление или развитие тяжелых экссудатов, а также на снижение остроты зрения. Комбинированный критерий оценки (развитие ретинопатии по двум показателям стадии ретинопатии по ETDRS, появление макулярного отека и, как минимум, один сеанс лазерной терапии) был значительно ниже в группе, принимавшей фенофибрат, по сравнению с группой, принимавшей плацебо (HR 0,66, 95% CI 0,47–0,94; $p=0,022$).

Результаты исследований показали, что фенофибрат в сочетании с противодиабетической терапией, а также лечением других факторов риска значительно снижает потребность в лазерной фотокоагуляции при диабетической ретинопатии и замедляет развитие ранее существующей ретинопатии у больных диабетом 2-го типа.

Влияние на клетки эндотелия?

Механизмы действия фенофибрата, вероятно не связанные с изменением концентрации липидов в плазме на сегодняшний день не изучены в достаточной мере. Возможно, фенофибрат, активатор PPAR- α , регулирует выживаемость клеток эндотелия и, предупреждая их апоптоз, улучшает зависящую от эндотелия реакци-

онную способность сосудов, а также, благодаря своему противовоспалительному и противоокислительному воздействию, замедляет развитие ретинопатии и снижает потребность в лазерной терапии.

По словам профессора Энтони Кича, руководителя исследования FIELD, «*впервые широко доступный гиполлипемический препарат (фенофибрат) оказался способным уменьшить связанные с диабетом поражения глаз — основные причины потери зрения среди взрослого населения в развитых странах. Результаты исследования FIELD особенно важны с учетом того факта, что результаты недавних исследований, посвященных лечению диабетической ретинопатии, не смогли оправдать наших ожиданий*».

Сообщения проф. Пола Митчелла, университет г. Сиднея (Австралия), проф. Энтони Кича, руководителя исследования FIELD, университет г. Сиднея (Австралия), проф. Жан-Шарля Фрюшара, главы отдела изучения атеросклероза, института Пастера, г. Лилля, INSERM (Institut National de la Santé et des Recherches Médicales — Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований) и университета г. Лилля, президента Международного Общества изучения атеросклероза (Франция), проф. Вирджил Брауна, президента Американского Совета Клинической Липидологии (США), проф. Франка Сакса, профессора медицины Гарвардской Медицинской Школы (США).

1. Gaede P et coll. N England J Med 2003; 348(5):383–393.
2. Fonds DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetes Care 2004; 27: 2540–53.
3. Aiello LM et coll. Joslin's Diabetes Mellitus, 2005, 4th edition, chapter 54: 905–910.
4. Wong TY et coll. Am J Ophthalmol 2006; 141: 446–55.