

## ВЛИЯНИЕ ФЕНОФИБРАТА И РОЗУВАСТАТИНА НА ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**INFLUENCE OF THE FENOFIBRAT  
AND ROZUVASTATIN ON PARAMETERS  
OF A LIPIDIC PROFILE AND INDICATORS  
OF ENDOTHELIAL REACTIVITY  
AT THE PATIENT WITH AN IDIOPATHIC  
HYPERTENSIA AND A DIABETES  
MELLITUS 2 TYPES**

**N. Koriagina  
V. Zhelobov  
A. Avdeev**

*Summary.* This article presents a clinical case. A 59-year-old patient with hypertensive disease and type 2 diabetes mellitus received combined lipid-lowering therapy with rosuvastatin and fenofibrate. While receiving fenofibrate and rosuvastatin, there was a positive effect on the lipid spectrum, endothelial function, as well as a decrease in the manifestations of anxiety-depressive syndrome.

*Keywords:* diabetes mellitus, fenofibrate, arterial hypertension.

**Корягина Наталья Александровна**

*Д.м.н., профессор, Пермский государственный  
медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,  
главный терапевт Минздрава Пермского края  
nina11-85@mail.ru*

**Желобов Владимир Геннадьевич**

*Д.м.н., Пермский государственный медицинский  
университет им. академика Е. А. Вагнера  
zhelobov.vg@psma.ru*

**Авдеев Алексей Викторович**

*К.м.н., доцент, Пермский государственный  
медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера  
svenav@mail.ru*

*Аннотация.* В данной статье представлен клинический случай. Пациентка, 59 лет, с гипертонической болезнью и сахарным диабетом второго типа получала сочетанную гиполипидемическую терапию розувастатином и фенофибратом. На фоне приема фенофибрата и розувастатина отмечалось положительное влияние на липидный спектр, эндотелиальную функцию, а также снижение проявлений тревожно-депрессивного синдрома.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, фенофибрат, артериальная гипертензия.

### Актуальность

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти у женщин старше 65 лет, но в амбулаторной практике данный вопрос часто недооценивается. Недостаточная диагностика сердечно-сосудистой патологии, а также атипичная клиническая картина у женщин приводят к недостаточно эффективной терапии [1]. В клинической практике были показаны преимущества совместного применения ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазы (статинов) и активаторов рецепторов пролиферации пероксисом  $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ) (фибраты), обусловленные синергией плейотропных эффектов. Наряду с выраженным гиполипидемическим эффектом обоих агентов, оба агента обладают противовоспалительными, антиоксидантными и антитромботическими свойствами, что влияет на регуляцию роста и миграции клеток гладкой мускулатуры и в итоге улучшает эндотелиальную функцию [2–5]. Эти эффекты могут объяснить, почему

статины эффективны в снижении сердечно-сосудистых событий в группах высокого риска без повышенного уровня ЛПНП, включая пациентов с сахарным диабетом второго типа [6] и, по-видимому, именно у респондентов с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [7], тогда как фибраты эффективны у пациентов с высоким уровнем триглицеридов, сочетании с метаболическим синдромом [8]. Уровень ЛПНП является также прогностическим показателем риска развития инсульта при сахарном диабете (СД) второго типа, поэтому для пациентов с сочетанием нескольких факторов риска (артериальная гипертензия (АГ), СД и дислипидемия) особенно актуально проведение профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

### Клинический случай

Пациентка Д., 59 лет, учитель, обратилась с жалобами на повышенную утомляемость при умственной работе, снижение работоспособности, головные боли,

головокружение, шум в ушах, дискомфорт в области сердца на фоне повышения артериального давления до 170/100 мм рт. ст. Кроме того, отмечает раздражительность, ухудшение памяти, плохое настроение, нарушение сна в предутренние часы. В анамнезе заболевания данные жалобы беспокоят в течение 5 лет. В 2012 году установлен диагноз гипертонической болезни. В феврале 2015 года у был диагностирован СД 2 типа, о чем говорят записи в единой информационной системе здравоохранения, рекомендована медикаментозная терапия гликлазидом. Лечение АГ осуществлялось нерегулярно, эпизодически принимала каптоприл. Последний год жалобы имели устойчивый характер, значительно усилились в течение последних 2–3 месяцев. В связи с ухудшением самочувствия по настойчивой рекомендации врача начала постоянно принимать эналаприл 10 мг дважды в день. Несмотря на проводимую терапию, артериальное давление (АД) сохранялось на уровне 150–160 мм рт.ст. и дополнительно был назначен индапамид 2,5 мг однократно утром. В анамнезе жизни известно, что пациентка курит в течение 10 лет (5–10 сигарет в день), иногда употребляет алкоголь, часто подвержена стрессовым влияниям. Семейный анамнез отягощен — мать страдала АГ, умерла от острого нарушения мозгового кровообращения в 45 лет. При объективном осмотре зафиксировано АД 178/96 мм рт. ст., ЧСС 76 уд./мин. Рост 160 см, вес 100 кг, индекс массы тела — 39 кг/кв. м. Перкуторно: левая граница сердца смещена влево на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Аускультативно: тоны звучные, ритмичные, акцент II тона над аортой. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги; симптомы Ортнера, Кера отрицательные. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Лабораторные и инструментальные методы диагностики: ЭКГ: ритм синусовый, 85 уд./мин, единичная левожелудочковая экстрасистолия, признаки гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова-Лайона 39 мм). Суточное мониторирование АД: среднее АД — 167,44 и 94,29 мм рт. ст. ЭхоКГ: гипертрофия левого желудочка, расширения полостей сердца и снижения сократимости не отмечено (таблица 1). Допплерография сонных артерий: комплекс интима-медиа повышенной эхогенности с диффузным нарушением дифференциации на слои 0,11–0,12 см. В области общей сонной артерии по задней стенке бляшка (стенозирование просвета на 25%). В области устья внутренней сонной артерии небольшая бляшка (стенозирование просвета примерно на 20%). Осмотр окулиста: начальный гипертензивный ангиосклероз сетчатки. Общие анализы крови и мочи: в пределах нормы. Биохимический анализ крови: 6,2 ммоль/л; креатинин 87 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД IPI — 67 мл/мин/1,73кв.м.

На основании жалоб, объективного и инструментального обследования установлен диагноз: «Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, высокий риск осложнений. Гипертрофия левого желудочка. Гипертоническая ангиопатия сетчатки глаз. СН I ст., ФК I с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсированный».

Индивидуальный фатальный риск по таблице SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) для данной пациентки составил более 6%. Назначено лечение: модификация образа жизни (отказ от курения, алкоголя, исключение стрессовых ситуаций, диета с ограничением жиров животного происхождения и соли, умеренные динамические физические нагрузки, нормализация массы тела). Медикаментозная терапия — лозартан 100 мг с индапамидом 2,5 мг 1 таблетка утром под контролем АД, бисопролол 5 мг утром под контролем ЧСС; розувастатин 10 мг вечером, продолжить прием гликлазида.

При проведении пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии в апреле 2017 года показатель эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) составил 10,01%, при этом в динамике имелась положительная динамика с улучшением эндотелиальной функции (таблица 1).

На фоне терапии пациентке также провели оценку тревожно-депрессивного синдрома с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Интересно отметить, что на фоне базисной терапии установлена выраженная динамика показателей, особенно после добавления фенофибрат (таблица 3).

## Обсуждение

У пациентов с диабетом нарушенный ангиогенез уменьшает кровоток [7]. Фенофибрат у пациентов с диабетом защищает от микрососудистых осложнений. Исследование ACCORD подтверждает идею о том, что добавление фенофибрат к статину может принести пользу пациентам с дислипидемией на фоне диабета второго типа. По результатам исследования комбинированная терапия симвастатином и фенофибратом привела к снижению макрососудистых событий (относительного риска СС3) в группе пациентов с атерогенной дислипидемией (ТГ  $\geq 2.3$  ммоль/л и ХС-ЛВП  $\leq 0,9$  ммоль/л) на 31%. При этом в исследовании была показана хорошая переносимость комбинированной терапии [8]. Результаты другого крупномасштабного исследования — FIELD также показали снижение риска на 27% на фоне терапии фенофибратом у пациентов со смешанной атерогенной дислипидемией. В группе фенофибрат частота развития нефатального ИМ достоверно снизилась на 24% ( $p=0,01$ ), количество случаев реваскуляризации на 21% ( $p=0,035$ ) [9] Доказа-

Таблица 1. Результаты ультразвукового обследования сердца и сосудов пациентки Д. в динамике

Показатель	Апрель 2017 г., до начала терапии	Июнь 2017 г., 2 месяца терапии розувастатин 10 мг/сут	Сентябрь 2017 г., 2 месяца терапии розувастатин 10 мг/сут + фенофибрат 145 мг/сут
ЛП, мм	38	39	39
КДР ЛЖ, мм	56	56	55
КСР ЛЖ, мм	37	37	36
ФВ ЛЖ, %	62	62	63
ТМЖП, мм	12	12	12
ТЗСЛЖ, мм	11	11	11
Диаметр исходный плечевой артерии, мм.	0,37	0,36	0,36
Диаметр плечевой артерии реактивная гиперемия, мм.	0,41	0,42	0,44
%, прироста (ЭЗВД)	10,01	12,35	14,95

Примечание. ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР — конечно-систолический размер; ФВ — фракция выброса; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки, ЭЗВД — эндотелий зависимая вазодилатация.

Таблица 2. Изменения показателей биохимического анализа крови пациентки Д., в динамике

Показатель	Апрель 2017 г., до начала липидснижающей терапии	Июнь 2017 г., 2 месяца терапии розувастатин — 10 мг/сут	Сентябрь 2017 г., 2 месяца терапии розувастатин — 10 мг/сут + фенофибрат 145 мг/сут
Глюкоза, ммоль/л	7,64	6,7	5,8
Общий ХС, ммоль/л	7,80	5,61	4,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,95	3,81	2,40
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10	1,20	1,39
Триглицериды, ммоль/л	3,22	2,58	1,34
Креатинин, мкмоль/л	87	85	81
АСТ, Е/л	34	63	22
АЛТ, Е/л	32	84	28
СРБ, мг/дл	1,84	1,75	1,30

Таблица 3. Изменения показателей тревожно-депрессивного синдрома у пациентки Д., в динамике на фоне базисной терапии

Показатель	Апрель 2017 г., до начала липидснижающей терапии	Июнь 2017 г., 2 месяца терапии розувастатин — 10 мг/сут	Сентябрь 2017 г., 2 месяца терапии розувастатин — 10 мг/сут + фенофибрат 145 мг/сут
Тревога, баллы	14	9	7
Депрессия, баллы	9	8	7

но, что лечение фенофибратом увеличивает плотность капилляров и влияет на функцию эндотелия, за счет влияния на прогениторные клетки [4,9].

В представленном клиническом случае у пациентки Д. на фоне приема розувастатина и фенофибрата отмечалось значительное изменение в положительную сторону показателя триглицериды с 3.22 ммоль/л до 1.34 ммоль/л. Помимо собственно гиполипидемиче-

ского действия на фоне совместного применения препаратов отмечалась потенциальная синергия плеiotропных эффектов: противовоспалительных свойств, что подтверждается уменьшением СРБ и улучшение эндотелиальной функции.

Стратегия снижения триглицеридов приводит в дополнительному снижению сердечно-сосудистого риска даже при достигнутом уровне ЛПНП [8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корягина Н.А., Петрищева А. В. Эффективность небиволола при лечении женщин с ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2014;(12):71–75.
2. Tugwood O., Issemann I., Anderson R. G. et al. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene// EMBO. 1992; 11: 433–439.
3. Schoonjans K., Martin G., Staels B. et al. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions//Curr. Opin. Lipidol. 1997; 8: 159–166.
4. Tie L, Chen LY, Chen DD, Xie HH, Channon KM, Chen AF: GTP cyclohydrolase I prevents diabetic-impaired endothelial progenitor cells and wound healing by suppressing oxidative stress/thrombospondin-1. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014; 306: E1120–1131.
5. Zhou J, Ni X, Huang X, Yao J, He Q, Wang K, Duan T: Potential Role of Hyperglycemia in Fetoplacental Endothelial Dysfunction in Gestational Diabetes Mellitus. Cell Physiol Biochem 2016; 39:1317–1328.
6. Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1563–1574.
7. Deng Y1, Han X1, Yao Z2,1, Sun Y1, Yu J1, Cai J1, Ren G1, Jiang G1, Han F2. PPAR $\alpha$  Agonist Stimulated Angiogenesis by Improving Endothelial Precursor Cell Function Via a NLRP3 Inflammasome Pathway/Cell Physiol Biochem. 2017;42(6):2255–2266. doi: 10.1159/000479999. Epub 2017 Aug 16.
8. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1563–74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282. Shinnakasu A1, Yamamoto K1, Kurano M1, Arimura H1, Arimura A1, Kikuti A1, Hashiguchi H1, Deguchi T1, Nishio Y1. The Combination Therapy of Fenofibrate and Ezetimibe Improved Lipid Profile and Vascular Function Compared with Statins in Patients with Type 2 Diabetes. J Atheroscler Thromb. 2017 Jul 1;24(7):735–748. doi: 10.5551/jat.39446. Epub 2017 Apr 27.
9. FIELD study investigators. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. 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; 366(9500):1849–61.

© Корягина Наталья Александровна (nina11-85@mail.ru),

Желобов Владимир Геннадьевич (zhelobov.vg@psma.ru), Авдеев Алексей Викторович (svenav@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Пермь