

Ефекти на фибратите Върху сърдечно-съдовия изход

Д-р Борислав Георгиев,¹ д-р Петър Дяков,² доц. Нина Гочева¹

¹Университетска национална кардиологична болница

²Катедра по здравна политика и мениджмънт, Факултет по обществено здраве, Медицински университет, София

Сърдечно-съдовата болест е водеща причина за преждевременната заболяемост и смъртност по света.¹ През последните няколко десетилетия се натрупаха много доказателства за ролята на липидите в генезата на съдовата болест, включително за ефектите на отделните липидни фракции. Медикаментозната стратегия за понижаване на нивото на холестерола, свързан с липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерола), е ефективна интервенция, базирана на приложението на статини^{2,3} – медикаменти, редуциращи значително риска от коронарна болест на сърцето, инсулта и смъртността. Въпреки това остатъчният риск за настъпване на други сърдечно-съдови инциденти остава висок, което налага разработването на допълнителни ефективни превантивни стратегии.

Терапевтичните стратегии, насочени към други основни компоненти на липидния профил, имат по-слаб ефект. Въпреки че няколко проучвания показваха връзката между нивото на HDL-холестерола и триглицеридите и съдовия риск,^{4,5} интервенциите, повишаващи нивото на HDL-холестерола и понижавачи нивото на триглицеридите, не показват убедителни ползи. Фибратите, агонисти на алфа-рецепторите на пероксизомния пролифератор (PPAR), са обект на изследвания от повече от 40 години⁶⁻⁸ и са осо-

бено ефективни по отношение на повишението на нивото на HDL-холестерола и понижението на нивото на триглицеридите,⁹ а също така и на LDL-холестерола и хиломикроните остатъци. Ефективността им по отношение на съдовите инциденти обаче все още не е изяснена напълно. Въпроси относно токсичността на първите фибрати¹⁰ и риска от рабдомиолиза,¹¹ особено при приложение на гемфиброзил в комбинация със статини, допълнително ограничиха приложението им в клиничната практика.

През последните години бяха проведени няколко големи проучвания с фибрати. Въпреки че някои от тях показаха благоприятни ефекти, други не демонстрираха ефективност, което е причина за липса на сигурност на евентуалните им протективни сърдечно-съдови ефекти и техният мащаб, а така също и за затруднения в интерпретацията на клиничните резултати. Проучването ACCORD¹² не съобщава за благоприятни ефекти на фенофибрат, което повдига въпроса за ползата от този медикамент.

В списание *Lancet* тази година бе публикуван литературен обзор, обхващащ данни от 1555 статии, 27 от които в пълен текст.¹³ В обзора са включени проучвания с общо 45 058 пациенти, като пет проучвания съобщават за 2870 големи сърдечно-съдови инциденти,

в 15 проучвания се съобщава за 3880 смъртни случаи и в 16 проучвания са установени 4552 коронарни инциденти. Част от проучванията, изследващи терапията с фибрати в сравнение с терапията с други класове медикаменти или сравняващи фибратите с други медикаменти, не са оригинални изследвания. Популациите на проучванията варират от 81 до 10 627 участници. Годишната честота на големите сърдечно-съдови инциденти варира между 1.2 и 3.3%, а за коронарните инциденти – между 0.4% и 5.2%. Всички включени в анализа на публикацията са мултицентрови проучвания и са проведени в САЩ, Канада, Европа, Океания и Централна Америка. Седем проучвания изследват ефектите на клофибрат, четири – безофибрат, три – фенофибрат, три – гемфиброзил и едно – етофибрат. Проучванията с клофибрат са проведени основно между 1971 и 1978 г. с изключение на проучването на Hanefeld et al.,¹⁴ публикувано през 1991 г. Двете най-нови големи проучвания са изследвали ефектите на фенофибрат.^{12,15} Средната възраст на участниците в проучванията варира между 46 и 68 години. В осем от проучванията са включени само мъже, а в шест от проучванията са включени предимно пациенти с диабет. Вторичната превенция е основна цел на 11 проучвания, първичната превенция – на 4 проучвания, а останалите

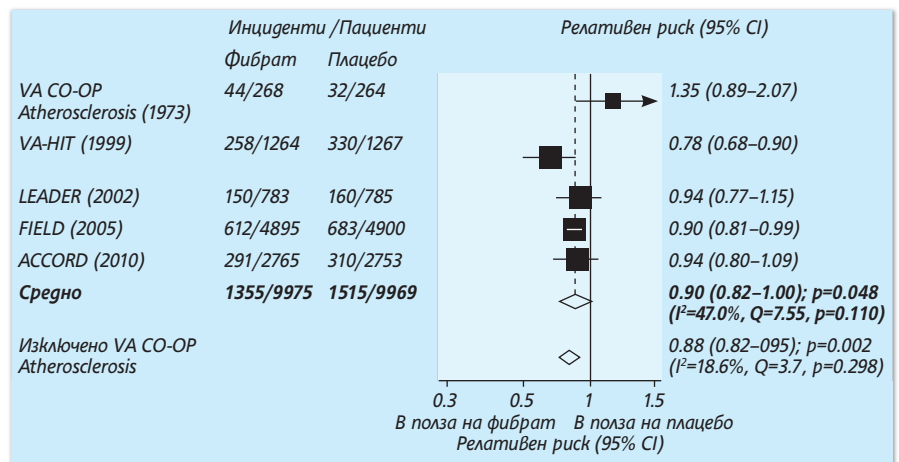
включват пациенти с и без предходна анамнеза за сърдечно-съдова болест. Осем проучвания имат специфични изисквания към липидния профил на участниците си.

Данните за ключови индикатори за качеството на проучванията са оскъдни, особено по отношение на процеса на рандомизация и техниките на анализ. Процентът на пациентите, завършили проучванията, също варира значително – от 19% до 100%. Данни за ефектите на фибратната терапия върху големите сърдечно-съдови инциденти са налични от 5 проучвания,^{12, 15-17, 18} включващи 19 944 пациенти и 2870 сърдечно-съдови инциденти (фиг. 1). Терапията с фибрати води до понижение на общия риск за голям сърдечно-съдов инцидент с 10% в сравнение с плацебо. Установена е хетерогенност в степента на ефекта във включените проучвания, дължаща се основно на проучване на атеросклерозата¹⁸ – VA CO-OP Atherosclerosis, включващо изключително участници с предходна сърдечно-съдова болест. Анализ на чувствителността, изключващ проучването VA CO-OP Atherosclerosis, показва сходна ефективност – понижение на артериалното налягане с 12% е понижение на I² стойността с 18.6% (фиг. 1).

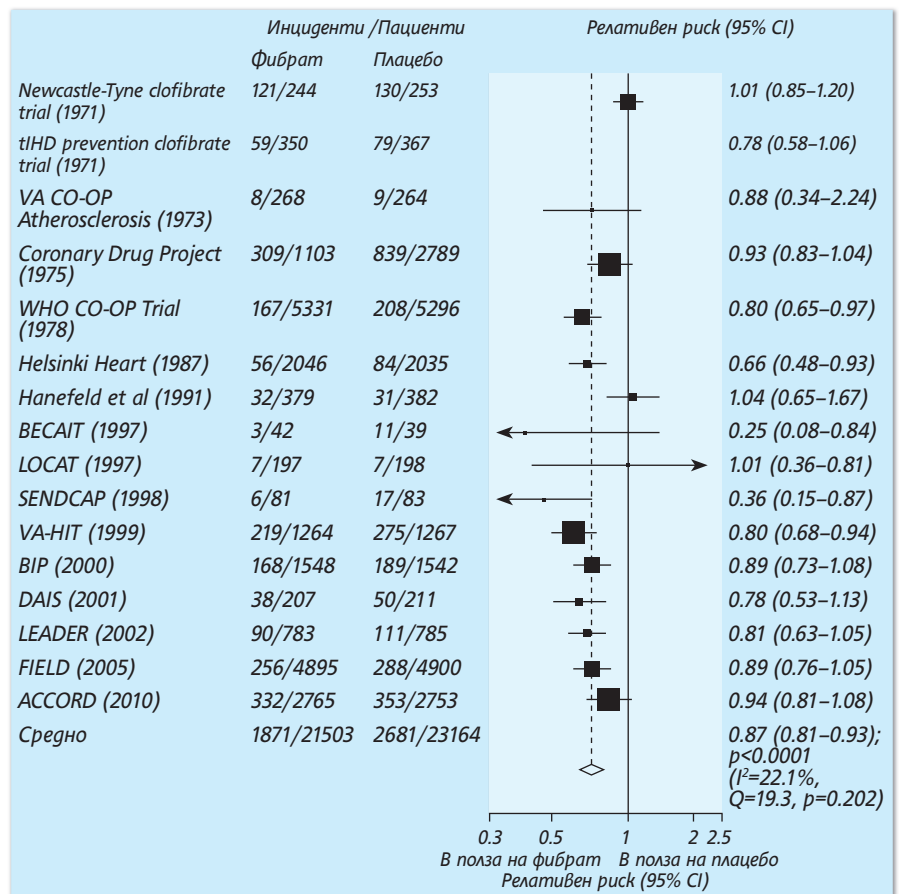
Данните за коронарните инциденти са изведени от 16 проучвания,^{8, 12, 15-17, 19, 20, 22-29} включващи 44 667 участници с регистрирани 4552 коронарни инциденти. Терапията с фибрати редуцира риска за настъпване на коронарен инцидент с 13% без данни за хетерогенност (фиг. 2). Десет проучвания,^{8, 12, 15, 16, 22-25, 30} включващи 42 131 участници с 2485 нефатални коронарни инциденти, показват редукция на риска с 19% (без данни за хетерогенност на ефекта; фиг. 3). Тринадесет проучвания съобщават за 1740 смъртни случая, без данни за ефект на терапията (фиг. 3). Ефектите върху коронарната реваскуларизация се съоб-

щават от 4 проучвания^{15, 16, 21, 22} с 15 834 участници и 1737 инцидента, като терапията с фибрати сигнификантно понижава риска (фиг. 3). Кумулативен мета-анализ на данните от всички проучвания на коронарната смъртност показва изразен благоприятен ефект на терапията с фибрати по отношение на риска от коронарен инцидент. Осем проучвания, включващи 27 021 участници, съобщават за 1391 инсулта без данни за про-

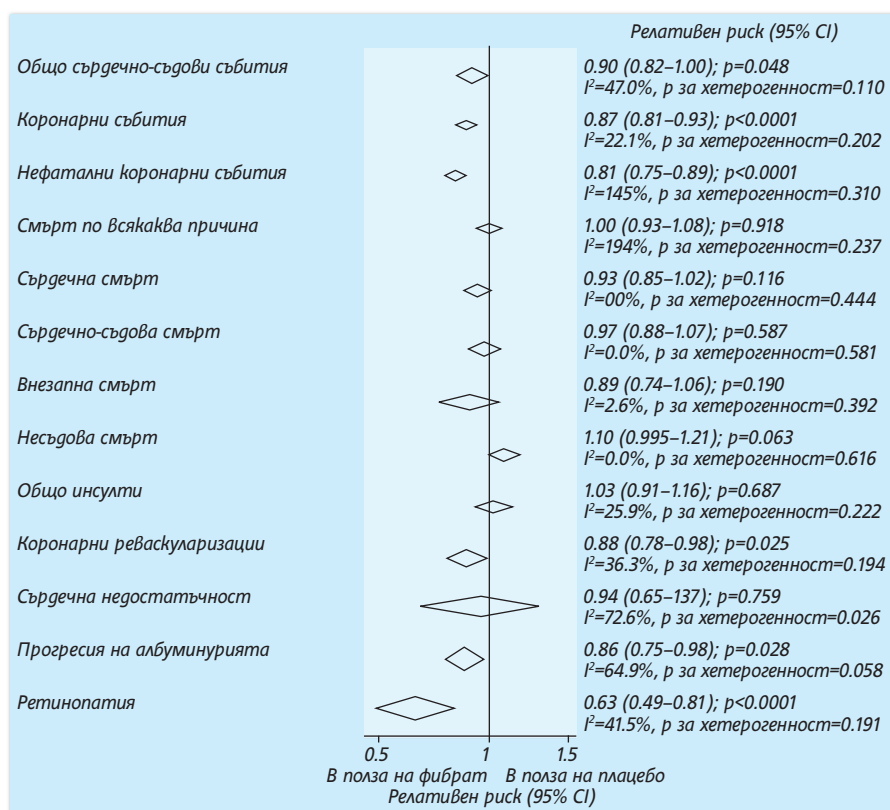
ективен ефект на фибратите по отношение на риска от инсулт (фиг. 3). Рискът от сърдечна недостатъчност е изследван в 3 проучвания,^{12, 16, 18} включващи 8581 участници с регистрирани 584 инцидента на сърдечна недостатъчност; терапията с фибрати не оказва ефект върху риска от сърдечна недостатъчност (фиг. 3). Има обаче данни за сигнификантна хетерогенност в резултатите от тези три про-



Фиг. 1. Ефект на фибратите върху риска от големи сърдечно-съдови събития



Фиг. 2. Ефект на фибратите върху риска от коронарни събития



Фиг. 3. Обобщение на резултатите за ефекти върху релативния риск

учвания, която се дължи основно на включването на проучването VA CO-OP Atherosclerosis. Анализ на чувствителността, изключващ това проучване, показва редуция с 18% на риска от сърдечна недостатъчност (95% CI 4–30, p=0.012) със стойност за I² 0.0% (p=0.79 за хетерогенност). 16 проучвания, включващи 44 813 участници, съобщават за 3880 смъртни случая, като шест от проучванията предоставят диференцирани данни за съдовата смърт (22 066 участници, 1545 случая на съдова смърт), а 5 проучвания дават диференцирани данни за внезапната смъртност (12 277 участници и 596 случая на внезапна смърт). Не бе установен ефект на терапията с фибрати по отношение на общата смъртност, съдовата смъртност и внезапната смъртност; отбелязана беше тенденция към повишение на риска от не-съдова смъртност, макар и не-сигнификантна (фиг. 3).

Три проучвания съобщават данни за прогресията на албуминурията, включваща 15 731 участници и 3859 инцидента.^{12, 15, 31} Тера-

пията с фибрати редуцира риска от прогресия на албуминурията с 14% (фиг. 3). Две проучвания предоставят данни за диабетната ретинопатия при 10 091 пациенти и 492 инциденти.^{32, 33} Фибратите редуцират риска за диабетна ретинопатия с 37% (фиг. 3).

Данните за ефекта на фибратната терапия върху липидните нива са изведени от 4 проучвания. Фибратите понижават нивото на общия холестерол, на LDL-холестерола и триглицеридите и повишават нивото на HDL-холестерола. Гемфиброзил е по-ефективен по отношение на нормализирането на липидните нива в сравнение с фенофибрат и клофибрат.

Няколко проучвания съобщават за странични ефекти. Четири проучвания предоставят данни за общите странични ефекти (17 413 участници и 225 инциденти), като не установяват повишение на риска за сериозни медикамент-зависими нежелани ефекти (RR 21%, 95% CI 9–61; p=0.19).^{12, 15, 17, 18} Фибратната терапия не повишава сигнификантно и риска от раб-

домиолиза (15 313 участници и 12 инциденти; 35%, –59 до 439; p=0.42), мускулни аномалии (22 713 участници и 3639 инциденти; 0%, –1 до 2; p=0.69), стомашно-чревни нарушения (18 359 участници и 6477 инциденти; 8%, –1 до 18; p=0.08; I²=60.3%, p=0.019 за хетерогенност), и жлъчни нарушения (27 828 участници и 3948 инциденти; 19%, –11 до 60; p=0.24; I²=66.8%, p=0.019 за хетерогенност). Фибратната терапия е асоциирана с повишение на нивото на креатинина >115 μmol/L (повишение на относителния риск с 99%, 95% CI 46–270; p<0.0001; I²=53.0%, p=0.12 за хетерогенност).

Подгрупов анализ е извършен за коронарната болест, на която се пада най-висока честота сред инцидентите. Установен е повишен ефект в проучванията, посочващи по-високо изходно ниво на триглицеридите (p=0.030), но не е наблюдавана хетерогенност на ефекта в проучвания с различни средни изходни стойности на нивото на HDL-холестерола (p=0.47). При инвариантна мета-регресия фибратната терапия има по-изразен благоприятен ефект при подобрение на нивата на триглицеридите (p=0.026). Нито дозата на медикамента, нито съпричастността към рандомизираната терапия са сигнификантно асоциирани с благоприятно повлияване на коронарните инциденти (съответно p=0.61 и p=0.68).

Публикуваният в *Lancet* мета-анализ, включващ повече от 45 000 пациенти с широк кръг изходни характеристики, показва, че терапията с фибрати може да редуцира риска за настъпване на големи сърдечно-съдови инциденти, основно чрез благоприятния ефект на фибратите върху коронарните инциденти. Някои проучвания обаче не потвърдиха такъв благоприятен ефект на фибратите.^{12, 15}

Степента на пропорционалната редукция на риска е по-умерена от тази, постигната с групи ме-

дикаменти, повлияващи липидните нива, артериалното налягане и коагулацията и клиничната значимост на този ефект е обект на дискусии. Реалната клинична стойност на терапията с фибрати зависи от пропорционалната редукция на риска и от абсолютното ниво на риск на лекуваната популация. В популациите с висок риск пропорционалната редукция на риска от 10–15% ще доведе до добра пропорционална редукция на риска. Предизвикателството тук е дефиницията на тази група в клинични условия.

Проучванията, включващи индивиди с високи средни изходни нива на триглицеридите, съобщават сигнификантно по-висока пропорционална редукция на риска – резултати, които потвърждават резултатите от подгруповите анализи на няколко проучвания. Въпреки че този обзор не установява такъв ефект въз основа на средните изходни нива на HDL-холестерола, подгруповите анализи на някои проучвания показват сигнификантна хетерогенност в терапевтичния ефект спрямо изходните липидни нива, с повишена пропорционална редукция на риска при индивиди с най-ниски изходни нива на HDL-холестерола.^{12, 15, 34} Проучването ACCORD и други ранни проучвания¹⁶ показаха, че индивидите с ниски нива на HDL-холестерола и високи нива на триглицеридите са тези, при които е постигната най-голяма пропорционална редукция на риска. В проучването ACCORD само 20 участници са се нуждаели от терапия в продължение на 5 години за превенция на един сърдечно-съдов инцидент. За съжаление, наличните данни за този мета-анализ не позволяват допълнителна оценка на тази субпопулация и този въпрос може да стане основа за провеждане на ново рандомизирано проучване. Този обзор дефинира благоприятните ефекти на терапията с фибрати при пациенти с висок риск и ус-

танови значителен благоприятен ефект. Терапевтичният подход, базиран на оценка на изходния абсолютен риск (по начин, подобен на този преди назначаване на липидо-понижаваща или антихипертензивна терапия), е свързан с чист благоприятен ефект.

Проучването ACCORD¹² е единственото проучване с фонова статинова терапия и поради това проучването е от съществено значение за клиничната практика. ACCORD не показва ясни благоприятни ефекти, вероятно поради фонвата терапия със статини. ACCORD обаче няма достатъчна статистическа мощност за детекция на ефект от такава степен. Без ясни данни, че резултатите от ACCORD се различават от тези на другите проучвания с фибрати, няма никакво основание да се очаква, че фибратите нямат благоприятен ефект.

Четири представители на класа фибрати са изследвани в проучванията, включени в този мета-анализ. Бе установена сигнификантна зависимост между степента на понижение на нивото на триглицеридите по време на терапията и редукцията на риска. Въпреки наличието на малко данни за относителната ефективност на други медикаменти върху липидните нива, медикаментите с най-изразени ефекти върху липидните нива имат и най-изразен протективен ефект. Тези резултати показват, че мощните PPAR α -агонисти имат по-мощен чист ефект, а така също, че други класове медикаменти, които имат значителен благоприятен ефект върху нивата на HDL-холестерола и триглицеридите, могат да имат профилактичен ефект по отношение на коронарната болест. Въпреки че анализът показва, че степента на благоприятния ефект може да зависи от изходните нива на липидните фракции и тяхното понижаване по време на проследяването,

протективните ефекти не са ограничени до пациентите с тежки нарушения на нивата на HDL-холестерола и триглицеридите. Мощните PPAR α -агонисти могат да имат и важна роля в превенцията при широка популация пациенти, както статините и антихипертензивните медикаменти, и благоприятен ефект при пациенти с висок съдов риск без значима дислипидемия.

В този мета-анализ основният наблюдаван благоприятен ефект е свързан с превенцията на коронарната болест и необходимостта от сърдечна реваскуларизация. Не бе установен благоприятен ефект по отношение на инсулта, нито по отношение на фаталните инциденти. Въпреки че съществуват няколко потенциални механизми, по които тези медикаменти могат да повлияят размера и състава на атеросклеротичната плака, диференцираният ефект върху фаталните и нефаталните инциденти не може да бъде разглеждан като резултат от тези механизми. Отсъствието на какъвто и да е благоприятен ефект по отношение на инсулта вероятно е изненадващо, но може да бъде индикатор за добре установената роля на повишеното артериално налягане в патогенезата на инсулта и факта, че част от инсултите се дължат на кръвоизливи или емболизъм и следователно не могат да бъдат повлияни от понижаване на липидните нива. Подобни данни предпоставят и проучвания за понижаване на нивото на LDL-холестерола със статини, в които ефективността по отношение на инсулта е вариабилна. Тези диференциални ефекти могат да обяснят защо проучването VA CO-OP, включващо участници с налична мозъчно-съдова болест и следователно с особено висок риск от последващ инсулт, се различава по отношение на ефектите върху комплексния сърдечно-съдов критерий.

Фибратната терапия редуцира прогресията на албуминурията. Ефектите върху бъбречната функция трябва да бъдат допълнително проучени, въпреки че фибратите повишават нивото на креатинина и данните от проучването FIELD³⁵ показват, че фибратите забавят дългосрочната загуба на бъбречната функция при хора с диабет, дори при пациенти с повишени нива на креатинина. Ефектът на тези промени върху риска за настъпване на нежелан бъбречен изход, като хемодиализа, остава неизяснен. Има данни за редукция на диабетната ретинопатия при пациенти на терапия с фибрати³⁶ и такъв благоприятен ефект бе установен и в настоящия анализ.

Предимства на този мета-анализ са големият обем налични данни, широкият кръг изследвани клинично важни състояния и прецизността в набирането на основните резултати. Ограничението на мета-анализа са резултат от публикуваните данни, при които липсва възможност за пълноценно изследване на ефектите в подгрупите. Различните дефиниции, използвани в отделните проучвания, не могат да бъдат съгласувани напълно, а при дефинициите на изхода бе необходимо вариране с цел групиране на типовете инциденти.

Този мета-анализ не разглежда механизмите на действие на PPAR α -агонистите. Тези медикаменти повишават експресията на HDL-протеини (AI, AII), повлияват обратно транспортните фактори на холестерола (ABCA1, SR-BI) и факторите за липидно ремоделиране (липопротеин-липаза). Освен това те имат и противовъзпалителни качества. Всички тези фактори могат да доведат до забавяне на прогресията на заболяванията с особено благоприятен ефект върху състава на атеросклеротичната плака.

Въпреки че анализът установява, че значимите ползи зависят ед-

новременно от изходните стойности на липидните параметри и резултатите в хода на лечението, протективната роля не се ограничава само до лицата с тежки нарушения в концентрациите на HDL-холестерола и триглицеридите. Мощните PPAR α -агонисти могат да профилират болестността при голяма група болни на терапия със статини и антихипертензивна терапия, както и да доведат до ползи при висок из-

ходен съдов риск без дислипидемия. Авторите заключават, че фибратите намаляват сърдечно-съдовите заболявания чрез профилактика на коронарните събития. Силата на ефекта е умерена, но при високо-рисковите лица и тези с комбинирана дислипидемия може да се постигне клинично значима редукция на риска. Съвременните фибрати са безопасни и добре поносими и изглежда имат своето място в кардиопротекцията.

Литература

- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269–76.
- Packard C. Improving outcomes through statin therapy—a review of ongoing trials. *Eur Heart J* 2004; 6 (suppl A):A28–31.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340–46.
- Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981; 141:1128–31.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213–19.
- Acheson J, Hutchinson EC. Controlled trial of clofibrate in cerebral vascular disease. *Atherosclerosis* 1972; 15:177–83.
- The Coronary Drug Project Research Group. The coronary drug project. Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. *JAMA* 1972; 220:996–1008.
- WHO Cooperative trial committee of principal investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978; 40:1069–118.
- Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:185–97.
- Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004; 94:935–38.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585–90.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al, for the ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563–74.
- Min Jun, Celine Foote, Jicheng Lv, Bruce Neal, Anushka Patel, Stephen J Nicholls, Diederick E Grobbee, Alan Cass, John Chalmers, Vlado Perkovic. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 29 May 2010; (Vol. 375), Issue 9729, 1875 – 1884. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60656-3.
- Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, et al. Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14:308–17.
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849–61.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341:410–18.
- Meade T, Zuhrie R, Cook C, et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1139.
- The Veterans Administration Cooperative Study Group. The treatment of cerebrovascular disease with clofibrate. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study of Atherosclerosis, Neurology Section. *Stroke* 1973; 4: 684–93.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.