

Микронизираният фенофибрат – механизъм на действие и терапевтични възможности

Д-р Борислав Георгиев, г-р Вера Байчева, г-р Максим Хазан
Национална кардиологична болница

Микронизираният фенофибрат е фибрат, индициран за лечение на дислипидемията. Вече е налична и таблетна форма от 160 мг, осигуряваща по-добра бионаличност от широко прилаганата капсула, съдържаща 200 мг. Липидомодифициращият профил на таблетка 160 мг и капсула 200 мг, прилагани еднократно дневно, се характеризира с намаляване на LDL-холестерола и общия холестерол и със значима редукция на плазмените триглицериди и повишаване на HDL-холестерола. Неговият ефект върху нивата на триглицеридите и на HDL-холестерола е по-мощен от този на статините, а комбинирането му със статин носи допълнителни ползи за намаляване на плазмените нива на LDL-холестерола и общия холестерол. Приложението му при болни с диабет подобрява липидния профил (проучване DIAS), а чрез ангиографски изследвания е доказано, че забавя прогресията на коронарната атеросклероза.

Доказана е и неговата полза при болни с метаболитен синдром, вторични дислипидемии (посттрансплантационни и при лечение с протеазни инхибитори). Микронизираната форма на фенофибрат значително редуцира нежеланите чернодробни и мускулни странични ефекти.

Дислипидемията са хетерогенна група от липидни нарушения. Повишените нива на серумен холестерол, LDL-холестерол и триглицериди и намалените нива на HDL-холестерол са важни рискови фактори за коронарна болест на сърцето¹. Епидемиологични данни и резултатите от големи клинични проучвания сочат, че корекцията на липидните параметри при налична дислипидемия са от особена важност за намаляване на смъртността от исхемична болест на сърцето (ИБС). Оптимизирането на липидния профил е важно както за първичната, така и вторичната профилактика на ИБС.

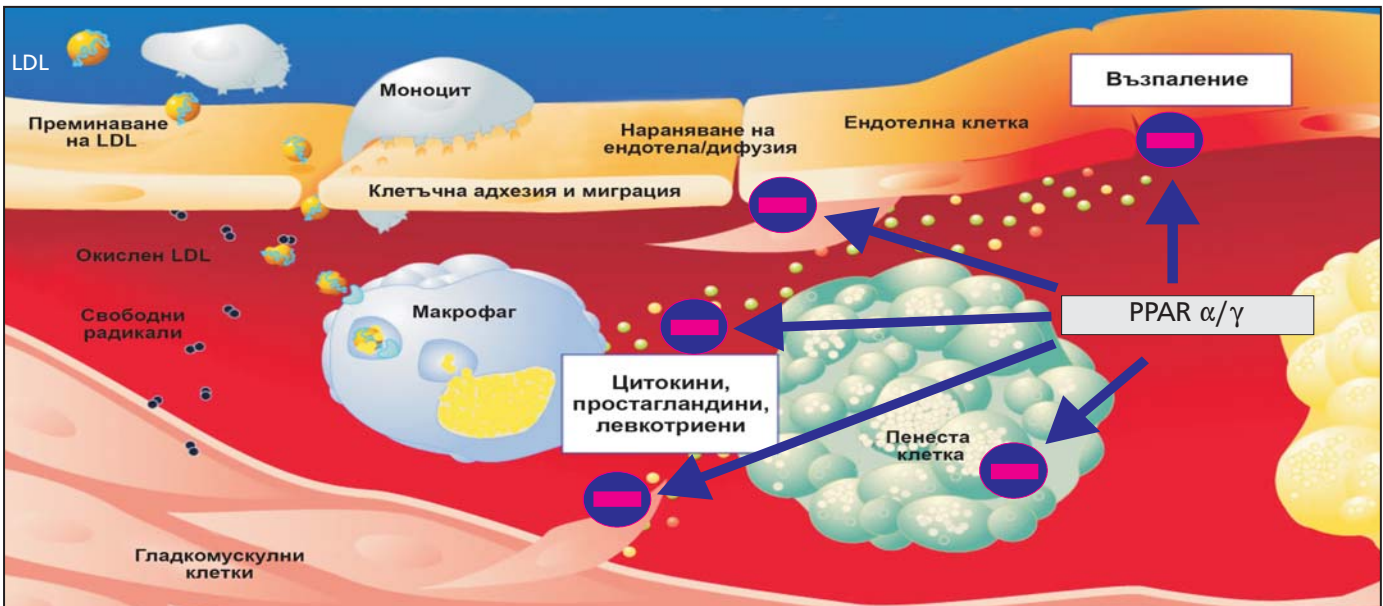
Фенофибрат се употребява в клиничната практика от 1975 г.². Бионаличността на стандартната форма е подобрена чрез микронизиране и се прилага в Европа от 1992 г. Напоследък бионаличността на медикамента се подобри чрез местването на таблетна форма на микронизиран фенофибрат, като бионаличността се повиши с 25%, което даде възможност за намаляване на прила-

ганата дозата в таблетната форма. В България се работи с капсулната форма на микронизиран фенофибрат (Lipanthyl 200 mg), но е регистрирана и таблетка микронизиран фенофибрат 160 мг. Микронизираният фенофибрат (Lipanthyl) е утвърден, освен за лечение на хиперхолестеролемия, и за повишаване на HDL-холестерола.

Изследванията върху механизмите на повлияване на дислипидемията сочат, че липидомодифициращият ефект на медикамента се медира чрез активирането на пероксизомни пролифератор-активиращи рецептори (PPAR) (фиг. 1, 2). PPAR са лигандно-активирани транскрипционни фактори, които контролират генната експресия. Фенофибрат активира PPAR α , който регулира редица гени, включени в липидния метаболизъм, включително и тези за ApoCIII, ApoAI, ApoAII и за липопротеинлипазата (LPL)³. Масните киселини и техните деривати (простаноиди) са ендогенни лиганди за PPAR α -рецепторите. Чрез въздействие върху чернодробен нуклеарен фактор 4 намалява нивото на ApoCIII, което води до повишаване на активността на LPL. Засиленият метаболизъм на VLDL води до увеличаване на HDL, който се увеличава също и под въздействието на PPAR α -медиацията синтез на ApoAI и ApoAII. Също така се засилва и обратния HDL-медиран холестеролов



Фиг. 1. Lipanthyl® активира специфичен рецептор в клетъчното ядро, познат като пероксизомни пролифератор-активиращ рецептор алфа (PPAR α)¹³⁻²³



Фиг. 2. Атеросклероза и Възпаление

транспорт⁴. Фенофибрат съдейства и за бета-окислението на мастните киселини в черния гроб чрез синтеза на ацил-коензим А-синтетаза и чрез други гени, отговорни за митохондриалното и пероксизомното бета-окисление^{5, 6, 7}. По този начин се намалява нивото на свободните мастни киселини, необходими за синтеза на триглицеридите⁷. Известна е ролята на малките плътни LDL в процесите на атерогенезата. Фенофибрат намалява дела на малките плътни LDL-частици за сметка на по-големи LDL-частици с по-голям афинитет към клетъчните LDL-рецептори⁸⁻¹¹.

Активаторите на PPAR α спомагат за извличането на холестерола от макрофагите на човек чрез стимулиране на АТФ-свързваща касета, подклас А, член 1 (ABCA1). Този транспортер се включва в контрола на ApoA1-медираното извличане на холестерол от макрофагите. Счита се също така, че фенофибрат медира чрез PPAR α -очистващите рецептори клас В тип 1 (SR-B1) и техните човешки хомолози CD-36 и LIMP II аналог 1 (CLA-1). Тези рецептори по клетъчната повърхност са с висок афинитет към HDL-холестерола и участват в селективния захват на холестероловите естери от HDL в черния гроб и стероидогенните тъкани¹².

Повишаването на нивата на фибриногена и на инхибитора на плазминогеновия активатор 1 (PAI-1) корелират с повишен атерогенен риск. Редица проучвания доказват, че фенофибрат намалява плазмените нива на фибриногена при лица с нормолипидемия и дислипидемия. Фибриноген-понижаващият ефект на фенофибрат е по-изразен от този на статините.

Експериментални наблюдения установяват противвъзпалителни ефекти на фенофибрат върху съдовите клетки, като се намалява експресията на адхезионни молекули и на проинфламаторни цитокини. Известно е значението на CRP в патогенезата на атеросклерозата и се знае, че CRP може да причини експресия на адхезионни молекули, в частност на моноцитен хемоатрактантен про-

теин 1 (MCP-1). Фенофибрат блокира експресията на MCP-1 в култура на човешки ендотелни клетки. В експериментално проучване е установено, че фенофибрат 200 мг дневно значимо понижава плазмените нива на CRP в сравнение с аторвастатин. Той също така намалява производството на интерлевкин-6 при хиперлипидемични пациенти.

Статините подобряват ендотелната функция и в съпоставително изследване върху ендотелните ефекти на статините и на фенофибрат се установява, че тези медикаменти еднакво повлияват ендотелната функция. Установено е също така, че микронизираният фенофибрат понижава нивата на пикочна киселина и повишава нивата на хомоцистеина.

В хода на лечение с фенофибрат се наблюдава ниска степен на лекарствени взаимодействия. Възможно е потенциране на ефекта на кумарин-подобните антикоагуланти и да се наблюдава удължаване на протромбиновото време.

Книгопис

1. Jellinger PS: The American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis. *Endocr Pract* 2000; 6 (2): 1-52
2. Guichard JB, Blouquin P, Quing Y: A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin* 2000; 16 (2): 134-8
3. Schoonjans K, Martin G, Staels B et al: Peroxisome proliferators-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997 June; 8 (3): 159-66
4. McPherson R, Agnani G, Lau P et al: Role of Lp A-I and Lp A-I/A-II cholesteryl ester transfer protein-mediated neutral lipid transfer: studies in normal subjects and in hypertriglyceridemic patients before and after fenofibrate therapy. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 1996; 16: 1340-6
5. Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H et al: Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferators response element in the C promoter. *J Biol Chem* 1995; 270 (33): 19269-76

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