

# Fenofibrate: приложение при дислипидемия, метаболитен синдром и захарен диабет II тип (част III)

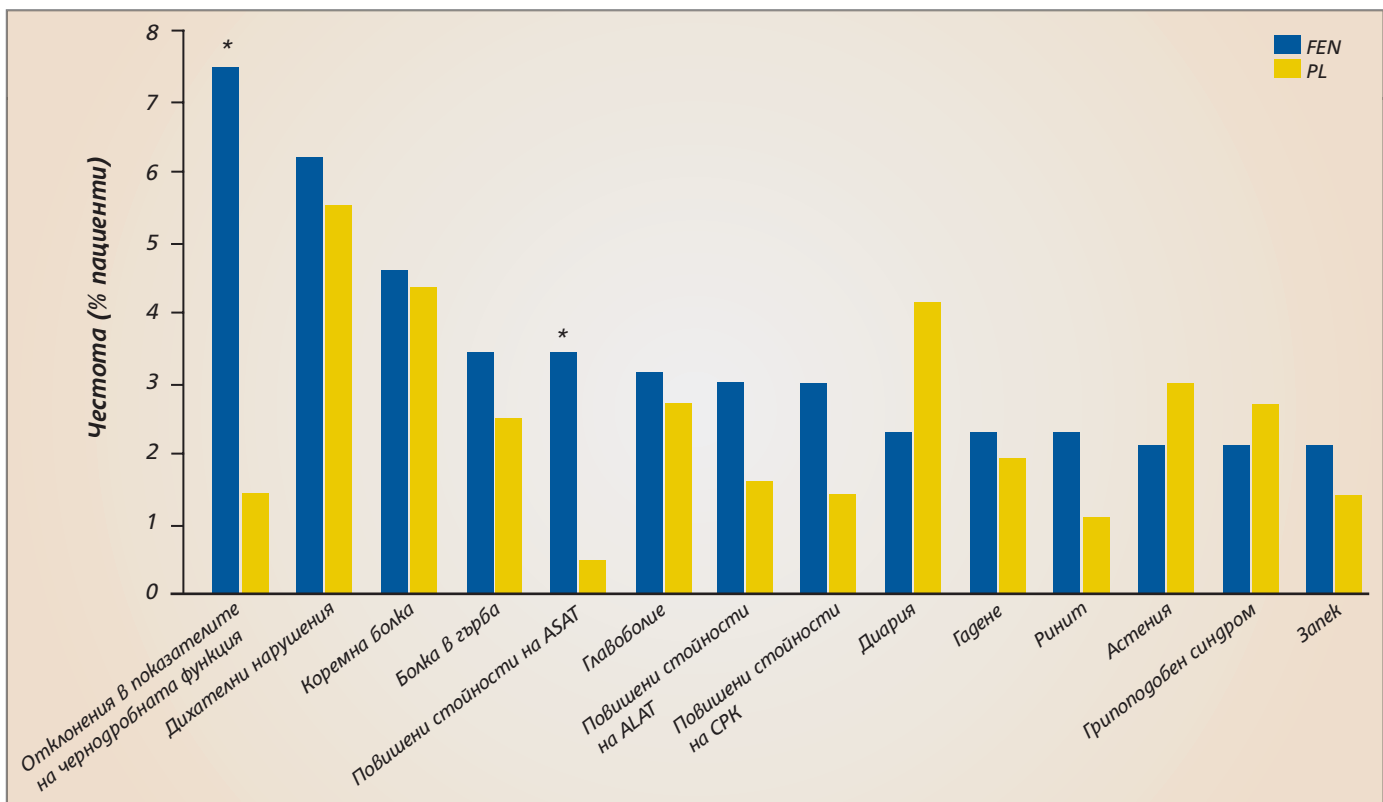
## Поносимост

Информацията за общата поносимост на fenofibrate е получена чрез анализ на пациентните данни (804 пациенти), участващи в рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, дадени в продукто-вото описание на производителя. Данни за нежелани реакции са получени и от голямото проучване FIELD (n=9795). То включва пациенти със захарен диабет тип II, които са проследени около 5 години. В края на проучването 36% от пациентите, третирани с плацебо, и 19% от пациентите, получаващи fenofibrate, са получавали и липидопонижаващи медикаменти, невключени в проучването. Данни за поносимостта на fenofibrate в комбинация с ezetimibe, metformin или статини се предоставят от проучванията, описани в частта „Клинична ефикасност“.

Fenofibrate обикновено се понася добре при лечението на дислипидемията. Анализите показват, че сред най-често срещаните нежелани реакции при лечение с fenofibrate са нарушения в чернодробната функция,

дихателни смущения, коремни болки, болки в кръста, повишени стойности на АСАТ, креатинфосфокиназа (СРК), главоболие, диария, ринит, астено-адинамия, грипозодобен синдром и запек (фиг. 4). От тях единствено нарушенията в чернодробната функция и повишаването на АСАТ се срещат значимо по-често при хората, лекувани с fenofibrate в сравнение с плацебо (фиг. 4). Повишаване на стойностите на серумния креатинин също са описани при лечение с фибрати, включително и при fenofibrate. Подлежащият механизъм на това нарушение не е изяснен въпреки предположенията, че тези медикаменти по-скоро повишават образуването на креатинин, отколкото да влошават бъбречната функция.

При пациентите със захарен диабет тип II, участвали в проучването FIELD, сериозни странични ефекти, счестени като дължащи се на лечението, са били регистрирани при 0,8% от пациентите, получаващи fenofibrate 200 mg дневно, и при 0,5% от пациентите, получаващи плацебо. При групата, получаваща комби-



Фиг. 4. Поносимост на fenofibrate (FEN) при пациенти с дислипидемия. Резултати от анализ на данни от рандомизирани, двойно-слепи, плацебо (PL) контролирани проучвания. Пациентите са получавали FEN в доза, еквивалентна на капсула от 200 mg (n=439) или PL (n=365). Показани са страничните ефекти, извяващи се с честота >2%. Със \* е означена статистически значима разлика спрямо PL (стойността на p не е посочена).

нирана терапия с fenofibrate плюс статин не са наблюдавани случаи на рабдомиолиза. Рабдомиолиза е наблюдавана при трима пациенти на fenofibrate (0,06%) и при един, получаващ плацебо (0,02%). При всички тях е било налице пълно обратно развитие. Отчетени са значимо по-голям брой случаи на белогробен тромбоемболизъм (1,1% срещу 0,7%;  $p=0,022$ ) и на панкреатит (0,8% срещу 0,5%;  $p=0,031$ ) при пациентите, получаващи fenofibrate в сравнение с плацебо, въпреки че честотата на тези състояния е била ниска. Други клинично значими нежелани реакции, регистрирани при <2% от пациентите, са: дълбока венозна тромбоза (1,4% от получаващите fenofibrate пациенти срещу 1,0% от тези, получаващи плацебо), миозит (0,04% срещу 0,02%) и бъбречна недостатъчност, налагаща диализа (0,3% срещу 0,4%). По-малко от 1% от пациентите в двете терапевтични рамена са имали повишени стойности на ALAT в рамките на 3-5 или повече от 5 пъти над горната граница на нормата или повишение на CPK в рамките на 5-10 или повече от 10 пъти над горната граница на нормата. В края на проучването средните стойности на серумния креатинин са били значимо, по-високи в групата получаваща fenofibrate, в сравнение с групата, третирана с плацебо (91 срещу 80  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p<0,01$ ). Стойности на серумния креатинин  $>200 \mu\text{mol/l}$  са били наблюдавани при 2% от пациентите от рамото с fenofibrate и при 1% от пациентите от рамото с плацебо. Повишението на серумния креатинин е било без клинично значение и стойностите са се възвърнали към нормата след спиране на лечението.

Fenofibrate се понася като цяло добре в комбинация с ezetimibe при пациенти със смесена дислипидемия. Нежелани реакции, свързани с лечението, са били докладвани при 11,4% от пациентите, получаващи fenofibrate 160 mg дневно плюс ezetimibe 10 mg дневно, в сравнение с 14,3% от пациентите, получаващи само fenofibrate, 6,4% от пациентите, получаващи само ezetimibe, и 7,8% от пациентите, получаващи плацебо. Не са регистрирани случаи на миопатия, рабдомиолиза или панкреатит. Не са наблюдавани случаи на повишаване на стойностите на CPK до над 10 пъти горната граница на нормата.

Нежелани реакции (главно от страна на гастроинтестиналния тракт) са регистрирани при 44,0-52,8% от пациентите с метаболитен синдром, които са били лекувани с fenofibrate 80 или 160 mg дневно в комбинация с metformin 1000-1700 mg дневно, като не е установена зависимост от дозата. Такива реакции са имали и 34% от пациентите, лекувани само с fenofibrate, 44% от пациентите, приемащи само с metformin, и 38,2% от пациентите, получаващи само плацебо. Сериозни странични ефекти са описани в по-малко от 4% от пациентите във всички терапевтични рамена.

Типовете нежелани реакции при пациентите с първична дислипидемия, получаващи комбинирана терапия с fenofibrate плюс fluvastatin, са били много сходни с тези, които са имали пациентите, които са получавали само fenofibrate. Най-често регистрираните нежелани реакции са били: гастро-интестинални смущения (при 26% от пациентите, получаващи fenofibrate 200 mg дневно, при 6% от пациентите, получаващи fenofibrate 200 mg дневно плюс fluvastatin 20 mg дневно, и при 24% от пациентите, приемащи fenofibrate 200 mg дневно плюс fluvastatin 40 mg дневно), нежелани реакции от страна на скелетната мускулатура (напр. миалгия) [съответ-

но при 24%, 17% и 15%] и диштелни смущения (съответно при 15%, 11% и 24%). Не са наблюдавани значими междугрупови разлики по отношение на промените в серумните нива на креатинин, ASAT, ALAT, алкалната фосфатаза, CPK и миоглобин в сравнение с изходните им стойности. Промените в показателите на черногробната функция и мускулните ензими са били преходни и са претърпели пълно обратно развитие след спиране на лечението при 56 пациенти, получавали комбинирана терапия с fenofibrate 200 mg дневно плюс atorvastatin 10 mg дневно. Не са наблюдавани случаи на рабдомиолиза или клинична изява на миопатия при 403 пациенти, получаващи fenofibrate 160 mg дневно плюс simvastatin 20 mg дневно в групо проучване.

При пациенти с метаболитен синдром или захарен диабет тип II комбинираната терапия с fenofibrate плюс simvastatin, fluvastatin, atorvastatin или rosuvastatin не е свързана с клинично значими промени в нивата на CPK. Миалгия е наблюдавана в 1,8-3,3% от пациентите, приемащи fenofibrate плюс rosuvastatin, и при нито един от пациентите, получаващи fenofibrate плюс atorvastatin ( $n=40$ ).

Съществуват опасения относно възможността за развитие на рабдомиолиза при пациентите, лекувани с фибрат, особено в комбинация със статин. Едно ретроспективно проучване докладва два пъти увеличение на риска от рабдомиолиза при комбинираната терапия фибрат плюс статин в сравнение с монотерапия с фибрат. Има описани случаи на рабдомиолиза при пациенти на монотерапия с fenofibrate, както и при такива, получаващи fenofibrate и статин в комбинация. Развитието на миопатия също се описва рядко при пациенти на монотерапия с fenofibrate или на комбинирана терапия с fenofibrate плюс rosiglitazone.

Лечението с fenofibrate се асоциира с по-нисък риск от рабдомиолиза в сравнение с gemfibrozil според резултатите от едно ретроспективно проучване на нежеланите реакции в две бази данни на Агенцията по храна и лекарства (Food and Drug Agency, FDA) в САЩ (между януари 1999 и декември 2002). Честотата на мускулно засягане (изключени са случаите на изразена рабдомиолиза) е била 15,7 на милион прескрипции при gemfibrozil в сравнение с 8,8 на милион прескрипции при fenofibrate (отношение на рисковете (odds ratio [OR]) 1,78, 95% доверителен интервал 1,43-2,22). Честотата на рабдомиолиза също е била по-висока при gemfibrozil, отколкото при fenofibrate (59,6 срещу 5,5 на милион прескрипции) [OR 10,84; 95% доверителен интервал 8,44-13,95]. В това проучване е имало 68 случая на рабдомиолиза при пациенти, получаващи fenofibrate, и 1304 случая при пациентите на терапия с gemfibrozil (общо са били регистрирани 3161 случая на нежелани реакции, при които като вероятен предизвикващ медикамент е посочен fenofibrate или gemfibrozil). 24% от пациентите на терапия с fenofibrate са получавали и cerivastatin, 12% са получавали друг статин и 64% не са получавали статин. Съответните резултати при групата, приемала gemfibrozil са 89%, 10% и 1%.

Приложението на fenofibrate плюс статин се асоциира с по-редки случаи на рабдомиолиза в сравнение с комбинацията gemfibrozil плюс статин според резултатите от друго ретроспективно проучване на една от базите данни на FDA, спомената по-горе (между януари 1998 и март 2002). Регистрирани са 4,5 случая на раб-

гомиолиза на милион предписания при комбинацията fenofibrate плюс статин в сравнение с 87 случая на милион предписания при комбинацията gemfibrozil плюс статин. От всичките 606 случая на рабдомиолиза, 14 (2%) са били асоциирани с комбинацията fenofibrate плюс cerivastatin и 533 (88%) са били свързани с комбинацията gemfibrozil плюс cerivastatin. Механизмите, които е възможно да обуславят по-високата честота на това усложнение при комбинацията gemfibrozil плюс cerivastatin, се дискутират по-долу.

### Дозировка и приложение

Както беше споменато, съществуват няколко лекарствени форми на fenofibrate – капсули, таблетки с микропокритие, съдържащи микронизиран fenofibrate (предлагат се в Европа), и NFE таблетки, съдържащи наночастици fenofibrate (предлагат се в САЩ, Франция и Канада, очаква се и въвеждането им в други страни).

В Европа fenofibrate е одобрен за лечение на хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, самостоятелно или в комбинация (т.е. при дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV и V по Fredrickson, за справка вижте табл. 1) при възрастни пациенти, които не отговарят на диетолечение и други нефармакологични подходи. Fenofibrate е одобрен също така за употреба при пациенти с вторична хиперлипидемия, която не се подобрява, въпреки овладяването на подлежащото състояние (напр. при диабетици с дислипидемия). Препоръчаната дневна доза на таблетките с микропокритие е 160 mg, приеман с храната. За капсулите микронизиран fenofibrate препоръчаната начална доза е три капсули от 67 mg на ден (в отделни приеми) или една капсула от 200 mg еднократно дневно. При по-тежки случаи дозата може да се увеличи на една капсула от 267 mg при по-тежките случаи. Капсулите трябва да се прилагат едновременно с храната. NFE таблетките от 48 и 145 mg могат да се прилагат независимо от храната.

Повече информация относно противопоказанията, предпазните мерки, лекарствените взаимодействия и дозирането при някои групи пациенти може да бъде получена от производителя и местния представител на фирмата.

### Място на fenofibrate при лечението на първична дислипидемия, метаболитен синдром и захарен диабет тип II

Липидопонижаващата терапия не се прилага самостоятелно при пациенти с дислипидемия. Така например, едно скорошно проучване в САЩ, обхващащо над 6500 пациенти без клинично изяви сърдечно-съдови заболявания, показва, че при около 30% от изследваната популация е налице дислипидемия и само половината от тези пациенти са получавали липидопонижаваща терапия. Освен това, друго проучване (n>7000) сочи, че при добро здравно обслужване <25% от пациентите с диабет имат нива на LDL-Хол <2,6 mmol/l (таргетно ниво според препоръките).

Групите медикаменти, които се използват за лечение на дислипидемия, са статини, фибрати, йонообменни смоли, никотинова киселина, както и по-нови агенти като блокерт на холестероловата абсорбция ezetimibe. Ползата от статините по отношение на редуцирането на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност е ясно показана в големи клинични проучвания и тези медикаменти са обикновено средствата на първи избор за

понижаване на LDL-Хол. Статините имат по-слабо изразен ефект върху нивата на TG и HDL-Хол, което означава, че дори и с оптимална статинова терапия някои пациенти (напр. тези със смесена дислипидемия) имат остатъчен риск, който може да бъде допълнително редуциран. Така например подгруповият анализ на един мета-анализ на 14 проучвания установява, че терапията със статин намалява риска от голямо коронарно събитие само с 22% при пациентите със захарен диабет. Освен това, когато пациентите, включени в едно голямо статиново проучване (45), се класифицират според наличието на ниски или високи нива на HDL-Хол, се установява, че статините намаляват риска при пациентите с нисък HDL-Хол до нива, които са налице при пациенти с по-високи стойности на HDL-Хол и които са получавали плацебо. Тази находка е от особено значение при пациенти с атерогенна дислипидемия и ниски HDL-Хол нива, каквито са диабетичите.

Фибратите активират PPAR $\alpha$ . Както беше споменато, fenofibrate действа като пълен PPAR $\alpha$ -агонист, докато gemfibrozil е непълен PPAR $\alpha$ -агонист. Fenofibrate предимно подобрява нивата на TG и HDL-Хол при пациенти с първична дислипидемия, както сочат проучванията върху ефикасността на монотерапията с fenofibrate при тези пациенти.

Фибратите и статините регулират липидните нива посредством различни механизми (табл. 4) и, както се очаква, резултатите от проучванията сочат, че fenofibrate и статините променят различни показатели на липидния профил (виж „Сравнения с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статини)“). Следователно комбинираната терапия може да е още по-полезна, особено при пациенти със смесена дислипидемия. Според проучванията, комбинацията fenofibrate плюс статин, води до по-изразено подобрене на липидния профил, отколкото монотерапията с всеки от двата медикамента при пациенти с първична дислипидемия, включително и при тези със смесена дислипидемия (виж „Проучвания при комбинирано лечение със статини“). Все още не е изяснено дали тази комбинация ще има положителен ефект върху клиничните резултати при тези пациенти. В момента се разработват фиксирани комбинации, като например fenofibrate/simvastatin, за лечение на дислипидемия. Тези комбинации имат предимството, че намаляват броя на приеманите таблетки и имат потенциал да осигурят по-стриктен прием от пациента. Въпреки, че комбинираната таблетка има по-висока производствена цена, се смята че по-ефективното намаление на липидните нива може да намали честотата на сърдечно-съдовите събития и в крайна сметка да доведе до по-малки разходи за болнично лечение. Тази хипотеза трябва да бъде потвърдена в големи проучвания. Комбинираната терапия с fenofibrate плюс ezetimibe или colesvelam също е ефективна при пациенти с първична дислипидемия.

Fenofibrate има благоприятен ефект върху някои рискови фактори с нарастващо значение (напр. ApoB, ApoA1, фибриноген и CRP) при пациенти с дислипидемия. Оказва се, че намалението на липидните нива не обяснява изцяло благоприятния ефект на фибратите, наблюдаван в клиничните проучвания (например в проучването VA-HIT промените в липидните нива обуславят само 23% от благоприятния ефект на терапията с gemfibrozil). Следователно, плейотропните ефекти, свързани с активацията на PPAR $\alpha$ , е възможно да до-

принасят за клиничната ефикасност на фибратите. Нивото на хомоцистеин (още един рисков фактор с нарастващо значение) се повишава при лечение с fenofibrate при пациенти с дислипидемия. Резултатите от проучването DAIS показват, че повишението на нивото на хомоцистеина при лечение с фенофибрат не намалява благоприятния му ефект върху прогресията на фокалната коронарна атеросклероза.

Както беше споменато, захарният диабет или метаболитният синдром повишава риска от ИБС. Въпреки че промените в стила на живот са от изключителна важност за контрола и на двете състояния, медикаментозното лечение има огромна роля. В частност, липидопонижаващата терапия, насочена към повлияване на атерогенната дислипидемия, присъства и при двете състояния, спомага за намаляването на риска от ИБС.

Резултатите от подгруповите анализи на големи проучвания за първична и вторична профилактика със статини са противоречиви. Терапията със статини значимо намалява коронарния риск при някои от тях (напр. 4S, CARE, HPS), но не и при други, като LIPID и ASCOT. Разликите в резултатите могат да бъдат обяснени отчасти чрез разликите в базовите характеристики на пациентите от отделните популации (напр. изходния коронарен риск). Освен това, концепцията за остатъчния риск също би могла да даде едно възможно обяснение (т.е. пациентите с диабет могат да имат повишени нива на ТГ и ниски нива на HDL-Хол въпреки лечението със статини). Atorvastatin намалява общия сърдечно-съдов риск в проучване за първична профилактика, проведено при пациенти със захарен диабет тип II (проучването CARDS). Това намаляване на общия сърдечно-съдов риск при лечение с atorvastatin не се репродуцира в други проучвания като ASPEN (проучване при пациенти със захарен диабет тип II и нива на LDL-Хол под прицелните според препоръките) или в проучването 4D (при пациенти със захарен диабет тип II, които са на хронична диализа).

Потенциалната полза от терапията с фибрати при пациенти с метаболитен синдром или захарен диабет се демонстрира от подгруповите анализи на проучвания при първичната профилактика (HHS) и при вторичната профилактика (VIP и VA-HIT). Данните от 18-годишно проследяване при проучването HHS показват, че пациентите с рискови фактори за метаболитен синдром (напр. висок индекс на телесната маса, високи нива на ТГ и ниски нива на HDL-Хол) имат най-голяма полза от ранното включване на терапия с gemfibrozil. В проучването VIP bezafibrate намалява заболяемостта на метаболитния синдром и забавя прогресията на инсулиновата резистентност. Във VA-HIT gemfibrozil намалява честотата на повторните събития в по-голяма степен при наличието на диабет и инсулинова резистентност, отколкото при отсъствието на тези състояния при пациенти с ИБС и ниски нива на HDL-Хол.

Клиничните проучвания показват, че монотерапията с fenofibrate оказва благоприятен ефект върху атерогенната дислипидемия при пациентите с метаболитен синдром чрез редуция на нивата на ТГ, тенденцията към повишаване на HDL-Хол и стимулиране продукцията на по-големи и по-леки LDL-частици. Fenofibrate има благоприятни ефекти и върху провъзпалителните и протромботичните фактори при тези

пациенти. Освен това комбинацията fenofibrate плюс статин подобрява липидния профил в по-голяма степен в сравнение с монотерапия с fenofibrate. Следователно, комбинираната терапия е привлекателна алтернатива за оптимално повлияване на атерогенната дислипидемия при пациенти с метаболитен синдром.

Пероралното антидиабетно средство metformin се използва широко за лечение на захарен диабет тип II. Интензивният гликемичен контрол с metformin намалява риска от усложнения, свързани със захарен диабет тип II в проучването UKPDS. Резултатите от едно проучване с комбинирана терапия metformin плюс fenofibrate при пациенти с метаболитен синдром показва, че при пациентите, които получават комбинираната терапия, има по-голяма вероятност за нормализиране на биохимичните показатели в сравнение с тези, които получават само един от двата медикамента. В момента се разработва фиксираната комбинация fenofibrate плюс metformin в една таблетка за лечение на метаболитни смущения; тя ще се предлага за двукратно (fenofibrate/metformin 80/500 mg, 80/850 mg или 80/1000 mg) или трикратно (54/850 mg) дневно приложение. Такава лекарствена форма може да е от изключителна полза при пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет, предвид необходимостта пациентите да получават различни медикаменти за повлияване на различните метаболитни нарушения (напр. липидопонижаващи средства, антихипертензивни средства, антидиабетни средства).

Според препоръките наличието на тип II захарен диабет е еквивалентно на наличието на ИБС като рисков фактор (т.е. захарният диабет тип II носи риск от възникване на ИБС, който е равен на риска от коронарно събитие при пациенти с предшестваща ИБС). Също така, нивата на протромботичните и провъзпалителните фактори са по-високи при пациенти със захарен диабет, което допълнително повишава риска от ИБС.

Плацебо-контролираното проучване FIELD е най-голямото проучване до момента, разглеждащо клинични параметри при пациенти с диабет тип II. То изследва приложението на fenofibrate при пациенти със захарен диабет тип II, които нямат ясни индикации за започване на липидопонижаваща терапия. Това проучване в основната си част касае първичната профилактика, тъй като над 75% от пациентите не са имали предшестващи сърдечно-съдови заболявания. Според резултатите fenofibrate не намалява смъртността от ИБС и честотата на коронарните събития, въпреки че е налице редуция на честотата на нефаталния миокарден инфаркт и общите сърдечно-съдови събития (виж „Ефекти върху макросъдовите усложнения“). Както беше споменато, фактът, че повече пациенти, получаващи плацебо, са получавали и терапия със статини, може да маскира част от благоприятния ефект на fenofibrate. Допълнителните подгрупови анализи показват по-големи редуции на честотата на общите сърдечно-съдови събития и коронарните събития при пациенти без предшестваща история за сърдечно-съдови заболявания, отколкото при тези с предшестващи такива, което показва, че fenofibrate може да е от изключително значение при пациенти със захарен диабет с малка давност и без предшестващи сърдечно-съдови заболявания.

Интересна е находката, че fenofibrate забавя прогресията на албуминурията и намалява нуждата от ретикулна лазерна хирургия в проучването FIELD. Това е първото голямо проучване, което показва благоприятен ефект на липидопонижаващата терапия върху честотата на микросъдовите усложнения. Механизмът, по който се реализира този ефект, не е изяснен все още. Има данни, че той не може да се обясни с промени в метаболитния контрол (тъй като нивата на HbA1c са били практически непроменени по време на проучването) или с промени в придружаващото лечение или АН (наблюдавано е незначително понижено систолното и диастолното АН с 5 mmHg при лечение с fenofibrate в сравнение с 3 mmHg при плацебо). Тези плейотропни ефекти на fenofibrate (напр. благоприятния му ефект върху възпалението и ендотелната дисфункция при пациенти със захарен диабет тип II) могат да бъдат едно от възможните обяснения за благоприятното повлияване на микроангиопатията при проучването FIELD. За потвърждаване на тези първоначални резултати са необходими допълнителни проучвания.

Статините остават липидопонижаващите средства на избор за намаляване на коронарните събития при пациенти със захарен диабет тип II. Както беше споменато обаче, дори и при лечение със статини е вероятно тези пациенти да имат остатъчен риск. Следователно, комбинираното лечение с фибрат при пациенти с тип II захарен диабет може да осигури допълнително намаляване на риска. Затова се предполага, че основното приложение на фибратите при диабетици е в комбинация със статин. В момента в ход е едно проучване, което сравнява ефекта на fenofibrate плюс simvastatin спрямо монотерапията със simvastatin върху честотата на сърдечно-съдовите събития при пациенти със захарен диабет тип II (проучването ACCORD). Това рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово проучване включва 10000 диабетици и ще оценява ефектите на интензивния гликемичен контрол, липидопонижаващата терапия и стриктния контрол на АН върху честотата на сърдечно-съдовите събития. По отношение на липидопонижаващото лечение, ACCORD ще даде отговор на въпроса дали в контекста на добър гликемичен контрол подобряването на нивата на TG и HDL-Хол посредством добавянето на fenofibrate към терапията със simvastatin ще намали допълнително честотата на сърдечно-съдовите събития.

В други проучвания, монотерапията с fenofibrate се свързва с подобрение в показателите на липидния профил в сравнение с изходните стойности при пациенти с диабетна дислипидемия. Освен това, комбинираната терапия с fenofibrate плюс статин повлиява благоприятно атерогенната дислипидемия в по-голяма степен от монотерапията при тези пациенти (виж „Проучвания при захарен диабет тип II“).

Според съвременните препоръки приложението на фибрат е показано при: пациенти с ИБС, които имат ниско ниво на LDL-Хол и атерогенна дислипидемия; в комбинация със статин при повишено ниво на LDL-Хол и атерогенна дислипидемия, както и при пациенти с много високи нива на TG (за да се намали риска от развитие на остър панкреатит). Последните препоръки на Американската сърдечна асоциация/Американския колеж по кардиология подкрепят приложението на

фибрати за намаляване на нивата на не-HDL-Хол след редукция на LDL-Хол със съответни медикаменти. По отношение на повлияването на атерогенната дислипидемия при метаболитен синдром, препоръките посочват не-HDL-Хол като вторична цел на лечението при пациенти с високи нива на TG (табл. 2). Статините във високи или умерени дози в комбинация с фибрати са приемливи алтернативи при повишени нива на не-HDL-Хол, след като е достигнато прицелното ниво на LDL-Хол. Препоръките както на NCEP, така и Американската асоциация по диабет препоръчват фибратите като опция при пациенти с диабетна дислипидемия, които имат нисък LDL-Хол и атерогенна дислипидемия. Комбинацията от фибрат и статин е опция при пациенти с диабетна дислипидемия, при които е необходимо да се редуцира нивото на LDL-Хол. Европейските препоръки са за таргетно ниво на LDL-Хол от <2,5 mmol/l и под 4,5 mmol/l за общия холестерол. Изборът на лечебен подход трябва да се води предимно от нивата на HDL-Хол и TG, както и от тези на LDL-Хол.

Fenofibrate се понася относително добре при лечението на дислипидемията. Комбинираната терапия (напр. фибрат плюс статин) понастоящем не е широко използвана. Една от причините за това биха могли да бъдат опасенията за безопасността на това лечение, особено по отношение на възникване на нежелана реакция от страна на скелетната мускулатура. Рискът от такъв страничен ефект, обаче, изглежда нисък при пациенти, лекувани с fenofibrate плюс статин, особено в сравнение с пациенти, получаващи gemfibrozil плюс статин. Освен това, проучването FIELD показва, че комбинираната терапия с fenofibrate и статин се понася отлично от пациенти със захарен диабет тип II. Въпреки ниската честота на изява, белодробен емболизъм и панкреатит са наблюдавани в значимо по-голям брой пациенти, получаващи fenofibrate, в сравнение с плацебо. Случаи на панкреатит са описани в литературата при пациенти, получаващи фибрати, а риск от развитие на белодробен емболизъм не е установяван до момента за fenofibrate.

Разликата в честотата на нежелани реакции от страна на скелетната мускулатура между fenofibrate и gemfibrosil, прилагани в комбинация със статини, може да бъде обяснена чрез различния потенциал на двата медикамента за лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво. Fenofibrate най-общо няма ефект върху фармакокинетиката на статините. Въпреки че fenofibrate се свързва с лека към умерена инхибиция на CYP2C9, фармакокинетиката на статините, метаболизирани от този изоензим (напр. fluvastatin и rosuvastatin) не се променя в клинично значима степен. За gemfibrosil обаче има данни, че инхибира глюкуронирането на статините и води до намалената им екскреция и повишената им концентрация. Gemfibrosil инхибира също така CYP2C8 (cerivastatin, repaglinide и rosiglitazone са субстрати на този изоензим). Тези механизми могат да обяснят миотоксичния ефект, наблюдаван при комбинацията статин и gemfibrosil. Затова се препоръчва gemfibrosil да бъде избягван, когато се налага да се използва комбинация от статин и фибрат. Според някои препоръки комбинацията от статин и фибрат трябва да се използва, само ако бъбречната функция е нормална. Също така някои препоръки изискват да се избягват медикаментите, които биха повишили нивата на статина или фибрата, да се из-

Клас медикамент	Механизъм на действие	Основни ефекти върху липидните нива
Фибрати (напр. fenofibrate, gemfibrosil, bezafibrate)	Агонист на PPAR $\alpha$ : повишена липолиза и плазмен клирънс на атерогенните, богати на ТГ липопротеини, намалена синтеза на ТГ чрез редукция на свободните мастни киселини, повишено образуване на ApoAI и ApoAII (основните протеини на HDL), увеличен обратен транспорт на холестерол и увеличена продукция на по-големи и по-леки LDL-частици	LDL-Хол: ↓ с 5-20% HDL-Хол: ↑ с 10-35% ТГ: ↓ с 20-50%
Инхибитори на HMG-CoA-редуктазата (lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin)	Инхибират HMG-CoA-редуктазата, като намаляват синтеза на холестерола, намаляват холестероловото съдържание на черния дроб, увеличават броя на хепаталните LDL-рецептори (up-regulation) и намаляват серумните нива на LDL-Хол	LDL-Хол: ↓ с 18-55% HDL-Хол: ↑ с 5-15% ТГ: ↓ с 7-30%
Инхибитори на холестероловата абсорбция (ezetimibe)	Потискат чревната абсорбция на холестерола	LDL-Хол: ↓ 18% HDL-Хол: ↑ с 4% ТГ: ↓ с 5%
Йонообменни смоли (секвестранти на жлъчните киселини – colestivelam, colestipol, cholestyramine )	Свързват жлъчните киселини в червата, като по този начин стимулират конверсията на холестерола в черния дроб в жлъчни киселини. Намаленото холестеролово съдържание в черния дроб води до увеличаване на експресията на LDL-рецептори и последваща редукция на нивата на LDL-Хол	LDL-Хол: ↓ с 15-30% HDL-Хол: ↑ с 3-5%
Никотинова киселина	Инхибира липопротеиновата синтеза, намалява чернодробната синтеза на VLDL-частици и инхибира периферната мобилизация на свободни мастни киселини. Променя състава на LDL-частиците от малки и плътни към по-големи и леки	LDL-Хол: ↓ с 5-25% HDL-Хол: ↑ с 15-35% ТГ: ↓ с 20-50%

Табл. 7. Механизъм на действие и основни ефекти върху липидите на липидопонижаващите медикаменти. Apo – апо-липопротеин, HDL – липопротеини с висока плътност, HDL-Хол – холестерол, свързан с липопротеините с висока плътност, LDL – липопротеини с ниска плътност, LDL-Хол – холестерол, свързан с липопротеините с ниска плътност, ТГ – триглицериди, VLDL – липопротеини с много ниска плътност.

следват изходните нива и редовно да се проследяват стойностите на СРК, трансминазите и креатинина. Препоръчва се също възрастните хора да бъдат наблюдавани особено внимателно.

По отношение на поносимостта на групи липидопонижаващи средства, ezetimibe се понася добре, като най-честите нежелани реакции в плацебо-контролираните проучвания са били: болки в кръста, артралгия, диария, синусит и коремни болки (явяващи се при 3,0 до 4,1% от получаващите ezetimibe). Употребата на никотинова киселина е ограничена от по-честата изява на нежелани реакции: флъш, хипергликемия, хиперурикемия, гастроинтестинални смущения и хепатотоксичност. При йонообменните смоли най-често се изявяват гастроинтестиналните смущения като запек, коремни болки, метеоризъм и гадене. Не са регистрирани системни нежелани реакции.

В заключение, fenofibrate подобрява липидните нива (особено нивата на ТГ и HDL-Хол) при пациенти с първична дислипидемия. Поради ефектите си върху липидния профил, той е изключително подходящ при атерогенна дислипидемия, която често се наблюдава при пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип II. Fenofibrate повлиява благоприятно липидния профил при тези пациенти, като променя и състава на LDL-частиците, увеличавайки относителния дял на по-големите и по-леки частици. Още по-изразено подобрене на липидния профил се наблюдава, когато fenofibrate се приложи в комбинация със статин или ezetimibe в сравнение

с монотерапията с тези медикаменти. Според проучването DAIS fenofibrate значимо забавя ангиографската прогресия на фокалната коронарна атеросклероза при пациенти със захарен диабет тип II. По отношение на клиничните резултати, не се наблюдава значимо намаление на риска от коронарен инцидент при пациенти със захарен диабет тип II според проучването FIELD. Приемането на fenofibrate се свързва със сигнификантна редукция на риска от общи сърдечно-съдови събития, най-вече чрез превенция на нефаталния миокарден инфаркт и коронарната реваascularизация. Подгруповите анализи показват значимо намаление на общите сърдечно-съдови събития и коронарните инциденти при пациенти без предшестващо сърдечно-съдово заболяване, което определя потенциалната роля на медикамента за първична превенция при пациенти със захарен диабет тип II с малка давност. Отчетен е и благоприятен ефект на fenofibrate върху микроангиопатията в проучването FIELD. Fenofibrate като цяло се понася добре, както като монотерапия, така и в комбинация със статин. Комбинираната терапия fenofibrate плюс статин се свързва с нисък риск от рабдомиолиза; в проучването FIELD не са наблюдавани такива случаи при пациентите, лекувани с тази комбинация. Fenofibrate е ценен липидопонижаващ медикамент с особена роля при пациенти с атерогенна дислипидемия.

**Реферирано по: G. M. Keating, K. F. Croom: Fenofibrate: A Review, Drugs 2007; 67 (1) Реферирал: g-p Васил Трайков**