

Терапия на дислипидемията с фибрати – монотерапия и комбинирана терапия със статини

Ефективност на фенофибрат

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Сърдечно-съдовата смъртност е водеща причина за смърт в развитите страни. Настоящите терапевтични препоръки акцентират върху понижението на холестерола, свързан с липопротеините с ниска плътност (LDL-хол) като основна стратегия за редукция на сърдечно-съдовия риск (табл. 1).¹⁻⁵ Статините понижават значимо сърдечно-съдовия риск в много ключови проучвания.⁶ Все повече данни потвърждават факта, че и пациентите с диабет, и пациентите без диабет са с риск за развитие на сърдечно-съдов инцидент дори при оптимална статинова терапия – т. нар. **остатъчен сърдечно-съдов риск**.

В проучването Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction

(PROVE IT-TIMI 22) 4162 пациенти с остър коронарен синдром са лекувани с правастатин 40 mg или аторвастатин 80 mg. 10% от пациентите са починали от сърдечно-съдов инцидент по време на 30-месечния период на проследяване, въпреки нивото си на LDL-хол <1.8 mmol/L.⁷ Подобни са резултатите и от проучването Treating to New Targets (TNT), където нивото на резидуалния (остатъчен) риск остава високо при пациентите на терапия с аторвастатин 10 mg или 80 mg.^{8,9} Остатъчният сърдечно-съдов риск зависи поне отчасти от повишеното ниво на триглицеридите и пониженото ниво на HDL-холестерола. Нови данни показваха, че го 50% от пациентите на терапия със статини, които постигат прицелните стойности за LDL-холестерола, имат ниско ниво на HDL-

	Общ холестерол		LDL-хол		не-HDL-хол ^a		Триглицериди ^b		HDL-хол ^b	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Препоръки на NCEP^{1,4}										
Обща популация							150	1.7	40	1.0
0–1 рисков фактор			160	4.1	190	4.9				
Повече от 2 рискови фактора			130	3.4	160	4.1				
Коронарен риск <20%										
Коронарна болест или коронарен рисков еквивалент ¹			100	2.6	130	3.4				
Много висок риск			70	1.8	100	2.6				
Препоръки на ESC^c										
Обща популация	190	4.9	115	3.0			150	1.7	40 (M)	1.0 (M)
Коронарна болест, сърдечно-съдова болест или диабет	175	4.5	100	2.6					45 (W)	1.2 (W)
По избор	155	4.0	80	2.1						

Табл. 1. Терапевтични цели за нивата на общия холестерол, LDL-хол и не-HDL-хол и гранични стойности за триглицеридите и HDL-хол по NCEP и ESC^{1,4}

^a Извън приема на храна не-HDL-хол се изчислява като се извади фракцията на HDL-хол от общия холестерол и служи като вторична цел на терапията на пациенти с повишено ниво на триглицеридите (>200 mg/dL, 2.26 mmol/L).

^b Не са дефинирани специфични терапевтични нива за HDL-хол и триглицеридите на гладно, но тези нива се използват като маркери за повишен сърдечно-съдов риск.

^c Други клинични форми на атеросклеротична болест, захарен диабет или 10-годишен риск за коронарна болест >20%.

ESC – European Society of Cardiology; NCEP – National Cholesterol Education Program.



холестерол.^{10, 11} Повишеното ниво на триглицеридите днес се смята за значим сърдечно-съдов рисков фактор.¹²

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) приема ниското ниво на HDL-хол (<40 mg/dL [1.03 mmol/L] за мъже и <50 mg/dL [1.29 mmol/L] за жени) и високото ниво на триглицеридите (>150 mg/dL [1.69 mmol/L]) като маркери за повишен сърдечно-съдов риск, независимо от нивото на LDL-хол.¹ Смесената дислипидемия се характеризира с повишено ниво на триглицеридите (>50 mg/dL [1.69 mmol/L]) и понижено ниво на HDL-хол (<40 mg/dL [1.03 mmol/L] за мъже, <50 mg/dL [1.29 mmol/L] за жени) с или без повишено ниво на LDL-хол, аполипопротеин (апо) В или не-HDL-хол и е типична за пациентите с диабет тип 2 и/или метаболитен синдром.^{1, 2, 13} Смесената дислипидемия се характеризира и с променен профил на LDL и преобладаване на малките, плътни LDL-частици,¹⁴ които са високо атерогенни.^{2, 15} Статините ефективно понижават нивото на LDL-хол, но имат ограничени ефекти по отношение на триглицеридите и HDL-хол, както и върху размера на LDL-частиците, особено при пациенти със смесена дислипидемия. Все повече данни показват, че терапията на пациенти с повишен сърдечно-съдов риск, метаболитен синдром или диабет трябва да бъде насочена не само към понижаване на нивото на LDL-хол но и към повишаване на нивото на HDL-хол.^{16, 17} Медикаментите с такива терапевтични ефекти имат важна роля за редуцията на сърдечно-съдовия риск.^{18, 19} Няма обаче гаранция, че повлияването на тези параметри ще подобри сърдечно-съдовата прогноза. Освен това, все още няма дефинирани прицелни нива за останалите параметри на липидния профил, освен за LDL.

40 години след въвеждането на първия фибрат в клиничната практика, ролята на фибратите остава недостатъчно изяснена.²⁰ Фенофибрат е един от най-често предписваните липидо-понижаващи медикаменти в света.

И статините, и фибратите имат благоприятни ефекти върху множество липидни и нелипидни параметри.^{21, 22} Комбинацията на статините с фибрати има още по-изразен благоприятен ефект, тъй като тези два класа медикаменти влияят върху различни липидни и нелипидни параметри и имат допълващо се действие.^{22, 23} Потенциалните благоприятни ефекти на фибратите в комбинация със статини са отразени в NCEP ATP III за лечение на пациенти със смесена дислипидемия и коронарна болест на сърцето или коронарни рискови еквиваленти.²⁴

Фармакологични характеристики на фенофибрат

Фенофибрат представлява 2-[4[(4-хлоробензоил) феноксидил]-2-метил-пропанова киселина, 1-метилетилов естер. Хидролизата на естерна връзка превръща фенофибрат в активната му форма – фенофибринова киселина.²⁵ Фенофибрат има липофилна молекула и е трудно да

бъде определена абсолютната му бионаличност поради високата му неразтворимост във вода. Той се свързва във висока степен с протеините (99%), основно с албумин.^{25, 26} При нормални условия фенофибрат не се намира в плазмата в основното си състояние.²⁷ Достига плазмена концентрация за 6–8 часа и стабилна плазмена концентрация за 5 дни. Абсорбцията му се повишава при прием на храна, като полуживотът му е 16 часа.^{25, 26, 28}

От въвеждането на фенофибрат в клиничната практика са предложени няколко фармакологични формули с цел оптимизация на фармакологичните му параметри. Основни недостатъци на оригиналния фенофибрат са ниската му бионаличност и необходимостта да бъде приеман с храна, богата на мазнини.

Механизъм на действие

Ефекти върху липидите

Фенофибрат оказва основните си ефекти върху липидния метаболизъм чрез активацията на рецепторите на пероксисомния пролифератор (PPAR- α) от активната фенофибринова киселина. Активацията на тези рецептори води до модуляцията на няколко ключови гени, регулиращи липидния метаболизъм.^{29, 30} Фенофибрат повлиява метаболизма на триглицеридите и HDL-хол по няколко механизма.

Той регулира плазменото ниво на триглицеридите чрез инхибиция на синтеза им и стимулация на техния клирънс. Фенофибрат индуцира бета-окислението на мастните киселини и понижава наличността на мастни киселини за образуването и секрецията на липопротеини с много ниска плътност (VLDL-хол).^{31, 32} Повишава активността на липопротеин-липазата, която хидролизира триглицеридите на някои липопротеини.³³

Аполипопротеин С е от ключово значение за метаболизма на триглицеридите. Апо С III забавя катаболизма на липопротеините, богати на триглицериди, чрез инхибиция на свързването им към ендотелните клетки и последващата им липолиза от липопротеин-липазата. Фенофибрат понижава експресията на апо С II и апо С III в черния дроб чрез активация на PPAR- α .^{34–36} Редуцията на апо С III е единственият сигнификантен и независим предиктор на фенофибрат-индуцираната промяна на триглицеридите при пациенти със затлъстяване и метаболитен синдром.³⁷

Освен редуцията на триглицеридите, фенофибрат оказва благоприятен ефект и върху нивото на HDL-хол. Основното действие на фенофибрат е стимулирането на синтеза на апо А I и II в черния дроб – основните апопротеини на HDL-хол.³⁸ Фенофибрат модифицира HDL и обратния холестеролов транспорт по няколко пътища. Той повишава нивото на пре- β 1-HDL-хол при пациенти с метаболитен синдром,³⁹ регулира активността на плазменния транспортен протеин на холестерилови естери,^{40, 41} индуцира активността на АТФ-свързващия касет-транспортен (ABCA1),^{42, 43} известен също като регулаторен протеин на холестероловия

ефлукс (CERP), и индуцира активността на чернодробната липаза.³³

Нови клинични данни показваха, че нивото на HDL-хол може да бъде парадоксално понижено след терапия с фенофибрат.^{44, 45} Това се наблюдава при пациенти на комбинирана терапия с фибрат + статин и вероятно при пациенти с ниски изходни нива на HDL-хол. Изследване на 581 пациенти на комбинирана терапия за повече от 1 година показва, че парадоксалната редукция на нивото на HDL-хол е относително рядък феномен.⁴⁵ При около 15% от пациентите се установява умерена редукция на нивото на HDL-хол. Такава редукция на нивото на HDL-хол настъпва основно при пациенти със сигнификантно повишение на нивото на HDL-хол (>50 mg/dL, 1.3 mmol/L) и почти никога не се наблюдава при пациенти с ниско ниво на HDL-хол. Нивото на HDL-хол не се влияе от наличието на диабет или хипертония.⁴⁵

Фибратите понижават и синтеза на холестерол чрез инхибиция на хидрокси-метилглутарил-коА-редуктазата и повишават холестероловата екскреция в жлъчката.^{41, 46, 47} Фенофибрат редуцира нивото на апо В в резултат на редуцирана синтеза и секреция на триглицериди, а не поради директна промяна на продукцията на апо В.³²

Ефекти върху нелипидните параметри

Фенофибрат има благоприятни ефекти и върху някои нелипидни параметри, които са независими от липидните му ефекти.⁴⁸ Добре известно е, че фибратите редуцират нивото на фибриногена. Фибриновата киселина инхибира инхибитор-1 на плазминогеновия активатор и експресията на тъканен фактор върху ендотелните клетки и макрофагите.⁴⁹ Фенофибрат модулира тромбоцитната агрегация и ендотелната дисфункция по механизми, които все още не са напълно изяснени.^{50, 51} Терапията с фенофибрат води до сигнификантно понижение на серумното ниво на високосензитивния С-реактивен протеин.^{49, 52} Той ефективно понижават серумното ниво на интерлевкин-6, така също и плазменото ниво на тромбоцит-активиращия фактор ацетилхидролаза – нов маркер на възпалението.^{52, 53}

Важно е да се отбележи, че фенофибрат може да понижи сигнификантно серумното ниво на пикочната киселина, на алкалната фосфатаза и на гамаглутамил-трансферазата.^{49, 54} Тези ефекти са от клинична значимост при пациенти с чернодробни заболявания.

Нови данни подчертават ефекта на фенофибрат върху глюкозния и въглехидратния метаболизъм. Някои проучвания показваха благоприятен ефект на фенофибрат върху инсулиновата секреция,³⁷ а други не показваха ефективност.⁵⁵

Проучвания, изследващи ефективността на фенофибрат

Фенофибрат в монотерапия

Фенофибрат е показан за терапия на хиперхолестеролемия, комбинирана дислипидемия, остатъчна хиперли-

пидемия, хипертриглицеридемия и смесена хиперлипидемия (съответно тип IIa, IIb, III, IV и V по Frederickson).

Фенофибрат в монотерапия понижават серумното ниво на триглицеридите с 20-50% и повишава нивото на HDL-хол с 10–50%.^{35, 56, 57} Повишението на HDL-хол зависи от изходното ниво на HDL-хол, като е най-голямо при изходно ниво <39 mg/dL (1.03 mmol/L).⁵⁸ Фенофибрат понижават и нивото на LDL-хол с 5–20%.⁵⁹ Отговорът на LDL-хол е директно свързан с изходното ниво на LDL-хол и е в обратна зависимост с изходното ниво на триглицеридите.⁵⁹ В клиничната практика редукцията на триглицеридите е най-изразена при хипертриглицеридемичните фенотипове (до 50%) и е по-ниска при хиперхолестеролемия тип IIa (<30%). Фенофибрат оказва благоприятни ефекти и върху нивата на няколко апо-липопротеина. Той понижават сигнификантно нивата на апо AI и апо AII и редуцира нивата на апо CIII и апо B.³⁵

Фенофибрат повлиява благоприятно разпределението на LDL и HDL. Терапията с фенофибрат води до промяна от преобладаване на малки, плътни, атерогенни LDL частици (LDL 4 и LDL 5) към големи частици (LDL 3).⁴⁰ Големите частици LDL с по-ниска плътност имат повишен афинитет към LDL-рецепторите; установена е асоциация между малките плътни LDL частици и повишения сърдечно-съдов риск. Фенофибрат променя и размера на HDL частиците.⁴⁰ Повишението на размера на HDL-хол е съпроводено с промяна на частиците HDL от големи към малки.^{35, 40, 60} Атерогенните, антиоксидантните и антиапоптозните качества на HDL се дължат основно на малките фракции.^{61, 62} Плазмените нива на малките HDL-субкласове са силен предиктор на антиатеросклеротичния протективен ефект.^{63, 64}

Ефективността на монотерапията с фенофибрат е изследвана в няколко големи клинични и ангиографски проучвания.^{65–69} Проучването Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) е 5-годишно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, изследващо сигурността и ефективността на терапията с фенофибрат 200 mg при 9795 пациенти с диабет тип 2.⁷⁰ Първичен критерий на проучването е коронарната смъртност и нефаталните миокардни инфаркти. Фенофибрат не показва сигнификантна ефективност по отношение на първичния критерий, но редуцира сърдечно-съдовата смъртност, миокардния инфаркт, инсулта и коронарните и каротидните реваскуларизации с 11% (P=0.035). В това проучване фенофибрат редуцира сигнификантно необходимостта от лазерна терапия на ретината (с 30%, P<0.001), честотата на нетравматичните ампутации (с 38%, P<0.011) и прогресията на албуминурията (P<0.002). Трябва да се отбележи, че само 21% от пациентите в това проучване са имали смесена дислипидемия (триглицериди >200 mg/dL [2.25 mmol/L] и HDL-хол <40 mg/dL [1.03 mmol/L] за мъже и <50 mg/dL [1.29 mmol/L] за жени). Фенофибрат понижават нивото на триглицеридите и LDL-хол в умерена степен (съответно с 29% и 12%) и повишава нивото на HDL-хол с 5% за 4 месеца.⁷⁰ По дефиницията



на NCEP ATP III за метаболитния синдром повече от 80% от пациентите в проучването FIELD са страдали от това състояние.⁷¹ Всеки компонент на синдрома, с изключение на обиколката на талията, е асоцииран с повишение на абсолютния 5-годишен сърдечно-съдов риск с поне 3%. Изразената дислипидемия (определена при ниво на триглицеридите >2.3 mmol/L и ниско ниво на HDL-хол) е асоциирана с най-висок риск за сърдечно-съдови инциденти (17.8%). Най-изразен ефект на фенофибрат върху редуцията на сърдечно-съдовия риск е наблюдаван при лица с изразена дислипидемия – 27% (95% CI 9–42%, P<0.005).⁷¹

В по-ранното проучване Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) са изследвани 418 души с диабет тип 2 (изхоген липиден профил: LDL-хол 132 mg/dL [3.4 mmol/L]; TG 221 mg/dL [2.49 mmol/L]; HDL-хол 40 mg/dL [1.03 mmol/L]). Проучването DAIS е 3-годишно, рандомизирано, плацебо-контролирано, ангиографско.⁷² Фенофибрат забавя ангиографската прогресия на коронарната атеросклероза и подобрява липидния профил – понижава нивото на LDL-хол с 6%, триглицеридите с 28% и повишава нивото на HDL-хол със 7%. Забавя прогресията на коронарната атеросклероза с 40% спрямо плацебо и понижава честотата на микроалбуминурията с 54%.

Комбинирана терапия с фибрати и статини

Потвърдено е, че статините са основните и най-ефективни медикаменти за редуция на нивото на LDL-хол дори в ниски дози.⁷³ Статините обаче имат минимален ефект върху повишението на нивото на HDL-хол (5–15%) и понижението на нивото на триглицеридите (7–30%).¹⁹ Фенофибрат оказва минимален ефект върху нивото на LDL-хол, който зависи от изходното ниво на триглицеридите.⁷³ Тези данни показват, че комбинираната терапия с фибрати и статини има допълнителни благоприятни ефекти, особено при пациенти със смесена дислипидемия. Резултатите от няколко краткосрочни проучвания показаха, че комбинацията на фибрати със статини е сигурна и ефективна.^{60, 74–77} Комбинацията от фенофибрат и статин оказва по-добър ефект върху липидния профил и води до изразено повишение на отношението на големите към малките LDL-частици в сравнение със статиновата монотерапия.⁷⁸

Липсват дългосрочни, плацебо-контролирани проучвания за комбинирана терапия с фибрати и статини по отношение на сърдечно-съдовия изход. В проучването Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid изследователите оценяват профилактичния сърдечно-съдов ефект на комбинираната терапия с фибрати и статини при пациенти с диабет тип 2.⁷⁹ 5518 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст 62 години, 31% жени, средно ниво на гликозилирания хемоглобин $\geq 7.5\%$; LDL-хол 60–180 mg/dL [1.55–4.65 mmol/L]; HDL-хол <55 mg/dL [1.42 mmol/L] за жени и чернокожи пациенти и <50 mg/dL [1.29 mmol/L] за всички други групи) са рандомизирани към терапия със симвастатин 20–40 mg дневно + фенофибрат 160 mg или плацебо. Пациентите

са проследени за средно 4.7 години. Изследваните лица са рандомизирани към интензивен или стандартен гликемичен контрол и към интензивен или стандартен антихипертензивен контрол. Гликемичният контрол в ACCORD е прекратен рано поради повишената смъртност в групата на интензивен гликемичен контрол; всички пациенти са преминали към стандартен гликемичен контрол. И в двете групи средното ниво на LDL-хол се е понижило от 100.0 mg/dL (2.59 mmol/L) до около 80.0 mg/dL (2.07 mmol/L). Средното ниво на HDL-хол се е повишило от 38.0 mg/dL (0.98 mmol/L) до 41.2 mg/dL (1.07 mmol/L) в групата на фенофибрат и до 40.5 mg/dL (1.05 mmol/L) в групата на плацебо. Средното ниво на триглицеридите се е понижило от 189 mg/dL (2.13 mmol/L) до 147 mg/dL (1.66 mmol/L) в групата на фенофибрат и до 170 mg/dL (1.92 mmol/L) в групата на плацебо.⁷⁹ Първичният критерий на проучването – тежки фатални или нефатални сърдечно-съдови инциденти, е настъпил със сходна честота в двете групи (2.2% vs 2.4% за година; честотно отношение 0.92; P=0.32).⁷⁹ Честотата на първичния критерий за мъже е 11.2% в групата на фенофибрат vs 13.3% в групата на плацебо, а за жените – 9.1% в групата на фенофибрат vs 6.6% в групата на плацебо (P=0.01). Благоприятен ефект е наблюдаван при пациентите с ниво на триглицеридите в най-високия терцил (>204 mg/dL [>2.30 mmol/L]) и ниво на HDL-хол в най-ниския терцил (<34 mg/dL [<0.88 mmol/L]). Честотата на първичния критерий е 12.4% в групата на фенофибрат vs 17.3% в плацебо-групата. Въпреки че процентът на пациентите, прекъснали терапията поради повишение на степента на гломерулна филтрация, е най-висок в групата на фенофибрат, в тази група се наблюдава и понижена честота на микроалбуминурията (38.2% vs 41.6, P=0.01) и макроалбуминурията (10.5% vs 12.3%, P=0.03) в сравнение с плацебо-групата.⁷⁹

Сигурност и поносимост

Няколко проучвания показаха, че фенофибрат е сигурен и добре поносим медикамент.^{59, 70} Най-честите странични ефекти при терапия с фенофибрат са гастро-интестиналните симптоми (гадене, диария) и мускуло-скелетните симптоми (миалгия и умерено повишение на нивото на креатин-киназата). По-редки нежелани ефекти са кожни реакции, главоболие, уморямост, световъртеж, нарушения на съня и понижено либидо.^{56, 59}

Фенофибрат може да повиши нивото на креатинина и уреята съответно с 12% и 8%, а има съобщения и за повишение респективно до 40% и 36%.⁸⁰ В двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 6-седмично проучване терапията с фенофибрат понижава степента на гломерулна филтрация с по-малко от 20% при пациенти с нормална бъбречна функция в сравнение с плацебо.⁸¹ Бъбречната функция обикновено се връща до изходно ниво след прекъсване на терапията.^{80, 82} Наблюдавано е обаче и постоянно повишение на степента на гломерулна филтрация при трансплантирани пациенти.⁸⁰ Смята се, че фибратите могат да увредят продукцията на вазодилаторни



простагландини по пътя на активация на PPAR- α , при което се потиска експресията на индуцируем COX-2.⁸³

В проучването FIELD са изследвани промените в маркерите на бъбречната функция при 170 пациенти с диабет тип 2. Потвърдено е, че фенофибрат повишава нивото на креатинина и същевременно понижава степента на гломерулна филтрация.⁸⁴ В групата на терапия с фенофибрат няма случаи на бъбречна недостатъчност. Тези данни усложняват клиничното приложение на фенофибрат.

В проучването ACCORD Lipid средното серумно ниво на креатинина се повишава от 0.93 до 1.10 mg/dL (82 до 97 μ mol/L) в групата на фенофибрат през първата година от терапията и остава стабилно след това.⁷⁹ 66 пациенти (2.4%) са прекъснали терапията си с фенофибрат и 30 пациенти (1.1%) са прекъснали приема на плацебо поради понижение на степента на гломерулна филтрация. При последния клиничен преглед 440 пациенти (15.9%) от групата на фенофибрат и 194 пациенти (7.0%) от плацебо-групата са приемали активния медикамент или плацебо в понижена доза поради понижение на степента на гломерулна филтрация.⁷⁹ Клиничната значимост на тези промени в нивото на креатинина и степента на гломерулна филтрация трябва да бъде изследвана допълнително в дългосрочни проучвания на бъбречната функция. Препоръчва се определяне на нивото на креатинина в началото на проучването; рутинното проследяване на креатининовото ниво не е необходимо. При клинично значимо повишение на нивото на креатинина трябва да бъдат изключени други възможни причини и да бъде редуцирана дозата на фибрата или да бъде прекратена терапията с него.

Добре известно е, че фибратите (с изключение на гемфиброзил) могат да индуцират значително повишение в нивото на хомоцистеина.⁸⁵ Смята се, че хомоцистеинът повишава сърдечно-съдовия риск, но клиничната му значимост все още не е изяснена.⁸⁶ ⁸⁷ Предполага се, че повишението на нивото на хомоцистеина е директно свързано с ефектите на фибратите върху серумното ниво на креатинина и степента на гломерулна филтрация и се медира чрез активация на PPAR- α . Повишението на нивото на хомоцистеина води до относителна зазуба на ефективност на фенофибрат в проучването FIELD.⁷⁰ Смята се, че повишението на нивото на хомоцистеина може да редуцира експресията на апо-AI, на което се дължи малкото повишение на HDL-хол, наблюдавано в проучването FIELD.⁸⁸ Фенофибрат е абсолютно противопоказан при пациенти с тежка бъбречна и чернодробна дисфункция, заболяване на жлъчния мехур или отклонения от нормалната чернодробна функция. Най-големият проблем за назначаване на комбинирана терапия с фибрат и статин е рискът за развитие на миопатия. И фибратите, и статините предизвикват миопатия и рабдомиолиза.⁸⁹⁻⁹¹ При отделните фибрати този риск е различен. Гемфиброзил в комбинация със статин е свързан с 15-кратно повишение на

риска от рабдомиолиза в сравнение с фенофибрат, тъй като тези медикаменти се метаболизират от едни и същи ензими.^{92,93} В проучването FIELD не са наблюдавани случаи на рабдомиолиза при 944 пациенти на терапия с фенофибрат и статин.⁷⁰ В проучването ACCORD Lipid повишение на креатин-киназата с повече от 10 пъти над горната граница на нормата е настъпило при 10 пациенти (0.4%) в групата на фенофибрат и при 9 пациенти (0.3%) в групата на плацебо (P=0.83).⁷⁹ Не са наблюдавани случаи на рабдомиолиза.⁷⁹

По данни на FDA фенофибрат може да бъде медикамент на избор за комбинирана терапия със статин. Дългосрочната сигурност на фенофибрат в комбинация със статин е изследвана в редица проучвания и не са наблюдавани случаи на смърт, рабдомиолиза или други тежки нежелани ефекти. Има обаче единични съобщения в литературата, че комбинираната терапия с фенофибрат и статин може да индуцира рабдомиолиза.⁹⁴⁻⁹⁶ Клиницистите трябва да имат предвид, че и други фактори и състояния повишават риска за развитие на миопатия (хипотиреоидизъм, напреднала възраст, бъбречна дисфункция).^{96, 97}

Терапевтични препоръки

Според няколко национални препоръки понижението на нивото на LDL-хол остава основна цел на първичната и вторичната превенция при пациенти с диабет и без диабет.

При пациентите с диабет повишеното ниво на LDL-хол не е основното липидно отклонение, но и Американската сърдечна асоциация (AHA), и Американската диабетна асоциация (ADA) приемат понижението на нивото на LDL-хол като основна мярка в превенцията на сърдечно-съдовата болест. При пациенти с диабет тип 2 прицелното ниво за LDL-хол е <100 mg/dL (2.59 mmol/L), а през 2008 г. ADA препоръчва прицелно ниво за LDL-хол <70 mg/dL (1.81 mmol/L) при пациенти с диабет и сърдечно-съдова болест.²

Няколко национални препоръки разглеждат въпроса за високото ниво на триглицеридите и не-HDL-хол и ниското ниво на HDL-хол, без да достигат до дефинитивни заключения. NCEP ATP III посочва, че при ниво на триглицеридите >200 mg/dL (2.25 mmol/L) основна цел на терапията е LDL-хол, а допълнителна цел – не-HDL-хол (LDL, VLDL-хол, IDL-хол). Целевото ниво за не-HDL-хол е с 30 mg/dL (0.77 mmol/L) по-високо от целевото ниво за LDL-хол. През 2008 г. ADA препоръчва за пациенти с диабет прицелно ниво на триглицеридите <150 mg/dL (1.69 mmol/L) и на HDL-хол >40 mg/dL (1.03 mmol/L) за мъже и >50 mg/dL (1.29 mmol/L) за жени.⁹⁸ АНА предложи при ниво на триглицеридите >200 mg/dL (2.25 mmol/L) постигане на прицелно ниво на не-HDL-хол <130 mg/dL (3.36 mmol/L) без специфициране на точно прицелно ниво за HDL-хол.²

По отношение на вторичната превенция, АНА препоръчва при ниво на триглицеридите 200–499 mg/dL (2.25–5.6 mmol/L) таргетно ниво за не-HDL-хол <130 mg/dL

(3.36 mmol/L) и дори <100 mg/dL (2.59 mmol/L) при пациенти с много висок риск. Това може да бъде постигнато чрез интензивно понижаване на нивото на LDL-хол или чрез добавяне на никотинова киселина или фибрат.³

В осъвременените препоръки на NCEP ATP III се отбелязва ефективността на комбинираната терапия от фибрати и статини при пациенти със смесена дислипидемия и коронарна болест на сърцето или коронарни рискови еквиваленти.²⁴ В монотерапия фенофибрат може да бъде използван за понижаване на нивото на триглицеридите при пациенти с тежка хипертриглицеридемия, за понижаване на общия холестерол, LDL-хол, апо В и триглицеридите при пациенти с първична хиперлипидемия или смесена хиперлипидемия.

Заклучение

Тежестта на сърдечно-съдовата болест продължава да нараства със застаряването на популацията. Статините са основни медикаменти в първичната и вторичната превенция на сърдечно-съдовата болест. Много от пациентите обаче остават с повишен риск, независимо от постигането на таргетното ниво за LDL-хол. Днес е известно, че в патофизиологията на атеросклерозата освен нивото на LDL-хол участват и много други рискови фактори, като атерогенната дислипидемия (повишение на нивото на триглицеридите и понижаване на нивото на HDL-хол), които също трябва да бъдат коригирани.

Фенофибрат е широко използван като хиполипиде-

мичен медикамент. В проучването FIELD фенофибрат не понижи честотата на коронарна смърт и нефатален миокарден инфаркт.⁷⁰ Фенофибрат обаче редуцира сигнификантно честотата на сърдечно-съдовата смърт, миокардния инфаркт, инсулта и коронарната/каротидната ревазуларизация. Освен това, в проучването FIELD се изследва и ефектът на фенофибрат при специфични популации (пациенти с диабет тип 2 и смесена дислипидемия). Въпреки че резултатите от FIELD изглеждат разочароващи, възможността за отсрочване на микросъдовите и макросъдовите усложнения при пациентите с диабет е от изключително значение. Фенофибрат е единственият хиполипидемичен медикамент, който оказва протекция срещу микросъдови инциденти при пациенти с диабет.

Резултатите от проучването ACCORD Lipid показват, че комбинираната терапия с фенофибрат и симвастатин е свързана с понижаване на риска за фатални или нефатални сърдечно-съдови инциденти с 31% при пациентите с атерогенна дислипидемия (повишено ниво на триглицеридите и понижено ниво на HDL-хол) в сравнение с монотерапията със симвастатин. Фенофибрат понижава и честотата на микро- и макроалбуминурията – маркери на диабетната бъбречна болест.⁷⁹

Националните препоръки и експертните органи препоръчват приложението на фибратите като допълнение към стандартната терапия за понижаване на LDL-хол и не-HDL-хол, когато монотерапията със статини е неефективна. Фенофибрат е медикамент на избор за комбинацията на фибрат със статин.

Книгопис

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143–3421.
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30(1):162–172.
3. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113(19):2363–2372.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2):227–239.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2:E1–E40.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267–1278.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495–1504.
8. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29(6):1220–1226.
9. Deedwania P, Barter P, Carmena R, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: Analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368(9539):919–928.
10. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas RH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2007; 100(10):1499–1501.

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