

Контрол на дислипидемията с комбинирана терапия с фенофибрат и симвастатин

Холиб – нова фиксирана комбинация за лечение на смесената дислипидемия

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Мултифакторната интервенция е важна препоставка за редукция на риска от настъпване на сърдечно-съдови усложнения при лицата с висок риск. Статините остават ключови медикаменти в терапията на дислипидемията, а добавката на фибрат, както е фенофибрат, може да осигури допълнителна редукция на сърдечно-съдовия риск. Фенофибрат има и редица допълнителни ефекти, освен липидопонижаващото си действие, медирано чрез активацията на PPAR α -рецепторите.

Приложението на фибратите е индицирано за лечение на хипертриглицеридемия на гладно, но ефектът им по отношение на атеросклеротичната сърдечно-съдова болест не е напълно изяснен. Европейското ръководство за лечение на дислипидемията¹ препоръчва контрола на LDL-холестерола като лечебна цел на сърдечно-съдовата профилактика (клас I) и употребата на статини, прилагани до най-високата препоръчана или толерирана доза за достигане на прицелните нива на LDL-холестерола (клас I). Препоръчва се триглицеридите да се използват в анализа за профилактика само при налични високи нива (клас IIa) и HDL-холестеролът не се препоръчва като цел на лечението (клас III). Целта на терапията се свежда до постигане на прицелните стойности на LDL-холестерола съобразно рисковия профил на пациентите. Статините са първи избор на терапия, но при непоносимост могат да бъдат заменени с други медикаменти, на-

маляващи LDL-холестерола, а при непостигане на прицелните стойности с максимални или толерирани дози е уместна комбинация на два липидопонижаващи медикамента. Фибратите са избор на фармакотерапия при установена хипертриглицеридемия (клас I) и могат да се комбинират със статин (клас IIa). При изходно нисък HDL-холестерол няма предпочитани медикаменти от клас I, препоръчва се никотиновата киселина (клас IIa) и се твърди, че статини и фибрати повишават нивата на HDL-холестерола в еднаква степен и могат да се прилагат (клас IIb), както и че ефикасността на фибратите може да се атенюира при пациенти със захарен диабет тип 2 (клас IIb). Комбинираната медикаментозна терапия на смесените дислипидемии може да включва комбинацията от статин и фибрат, препоръчва се проследяване на болните за миопатия и комбинацията с гемфиброзил е забранена.

Независимо от доказаните ползи от приложението на статини при широк спектър от болни с дислипидемии, провеждани са редица проучвания с фибрати, с дизайн, сходен с този на статинови проучвания. Проучванията на монотерапията с фибрати представиха противоречиви резултати, въпреки че мета-анализ показва умерена, но не сигнификантна полза, особено за нефаталния миокарден инфаркт². Различни изследователски групи съобщават за благоприятни ефекти на фибратите

на фона на статинова терапия върху липидните нива на гладно³⁻⁷, но в липидното рамо на проучването Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD Lipid) комбинираната терапия с фенофибрат и симвастатин не подобрява прогнозата за атеросклеротичната сърдечно-съдова болест в сравнение с монотерапията със симвастатин⁸ в цялата популация на проучването. Подгрупа пациенти от тази популация обаче – тези с дислипидемия в началото на проучването (със стойности в най-горния терцил за триглицеридите и в най-долния терцил за HDL-холестерола), могат да имат полза от комбинираната терапия с фенофибрат и симвастатин⁸.

Дислипидемията при пациенти с диабет тип 2 се характеризира с високо плазмено ниво на триглицеридите и ниско ниво на HDL-холестерола⁹. Наличието на дислипидемия води до повишена честота на атеросклеротична сърдечно-съдова болест при тези болни¹⁰.

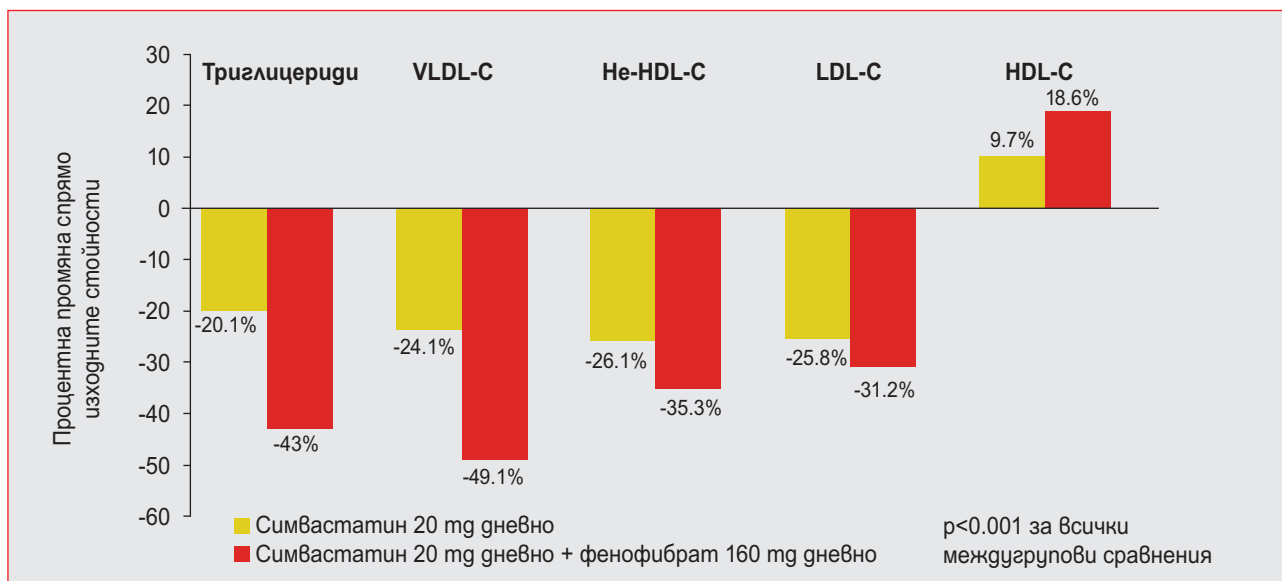
Големи мета-анализи показаха, че плазменото ниво на триглицеридите на гладно е независим предиктор за развитие на бъдеща атеросклеротична болест, особено при жени^{11, 12}, въпреки че разполагаме с данни, че нивото на триглицеридите на гладно не е предиктор за атеросклеротична сърдечно-съдова болест след ажустирание за HDL- и не-HDL-холестерола¹³. Различни проучвания потвърдиха значението на повишеното ниво на триглицеридите на гладно и след хранене^{14, 15} като предиктор на атеросклеротичната сърдечно-съдова болест. В тези проучвания нивото на триглицеридите след хранене остава независим предиктор за атеросклеротичните инциденти дори след ажустирание за други рискови фактори като HDL-холестерол. Съществуват малко проучвания, изследващи връзката между постпрандиалната липидемия и сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с диабет тип 2¹⁶, с противоречиви резултати по отношение на постпрандиалното ниво на триглицеридите като предиктор на сърдечно-съдовата болест.

Въпреки постигането на прицелните стойности на LDL-холестерола в някои проучвания, се установява, че персистира висок сърдечно-съдов риск поради наличието и на други рискови фактори. Така се създава концепцията за „остатъчния риск“, която анализира възможността за корекция на рисковите фактори с цел допълнително намаляване на сърдечно-съдовия риск. В анализите са включени както триглицеридите, така и HDL-холестерола като фактори, повлияващи остатъчния риск.

Микронизираният фенофибрат е проучван задълбочено през последните 20 години¹⁷⁻¹⁹ и за него е известно, че намалява триглицеридите с 40–50%, повишава синтеза на HDL-холестерола до 38%, намалява общия холестерол с 12–30% и LDL-холестерола до 35%, но и засилва обратния транспорт на холестерола, намалява малките плътни LDL-частици²⁰, потиска възпалението. Сравнен със статините, той редуцира нивата на триглицеридите по-мощно^{17, 21, 22} и повишава нивата на HDL-холестерола по-значимо^{17, 23, 24}. В сравнение със симвастатин, фенофибрат повлиява целия липиден профил¹⁷.

Комбинираната терапия фенофибрат и статин е тествана в няколко проучвания. Тяхната цел е да се установи степента на промяна на параметрите на липидния профил. Проучването SAFARI доказва, че комбинацията на фенофибрат със симвастатин е полезен терапевтичен подход за повлияване на липидния профил при смесена дислипидемия²⁵. Проучването е многоцентрово (САЩ), рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано, 18-седмично, чиято цел е да се определи дали комбинирана терапия със симвастатин + фенофибрат е по-ефективна за намаляване на повишените нива на триглицеридите в сравнение с монотерапия със симвастатин и да се оцени безопасността и поносимостта на комбинираната терапия. Включени са пациенти с комбинирана хиперлипидемия, които получават монотерапия със симвастатин (20 mg/ден) или симвастатин 20 mg + фенофибрат 160 mg в продължение на 12 седмици след 6 седмици диета и плацебо период. След 12-седмична терапия триглицеридите намаляват с 43.0% (при комбинирана терапия) и 20.1% (при монотерапия със симвастатин) (разлика в лечението -23.6%, $p < 0.001$). LDL-холестеролът намалява респективно с 31.2% и 25.8% (разлика в лечението -5.4%, $p < 0.001$) и HDL-холестеролът се повишава съответно с 18.6% и 9.7% (разлика в лечението 8.8%, $p < 0.001$) (фиг. 1). Не са наблюдавани свързани с лекарството сериозни нежелани лекарствени реакции. Комбинираната терапия със симвастатин 20 mg + 160 mg фенофибрат при пациенти със смесена дислипидемия води до допълнително подобрене на всички липидни параметри в сравнение със симвастатин 20 mg и се понася добре. По този начин тази комбинирана терапия е благоприятна терапевтична възможност за лечение на комбинираната дислипидемия.

Доказателства от проучвания като SAFARI дават основание да бъде разработена комбинирана форма, съдържаща фенофибрат и симвастатин.



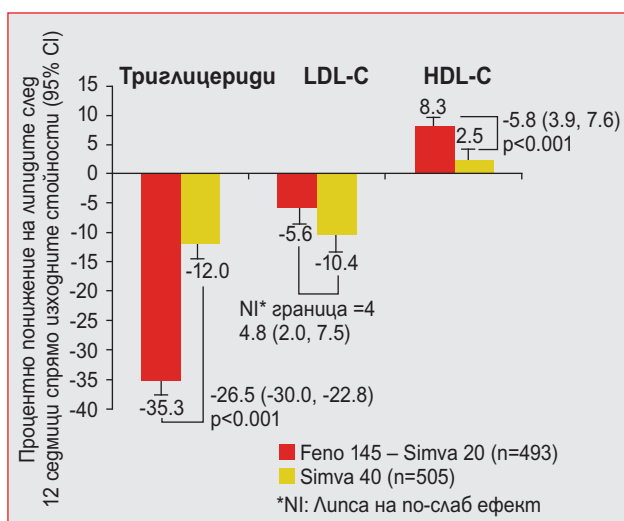
Фиг. 1. Комбинирането на фенофибрат със симвастатин подобрява всички липидни параметри

Разработването на фиксирана комбинирана форма налага провеждане на някои изследвания при пациенти с комбинирана дислипидемия. Безопасността и ефективността на фиксираната комбинация са тествани в специална програма от проучвания, сравняващи резултатите на комбинацията с монотерапия със статин.

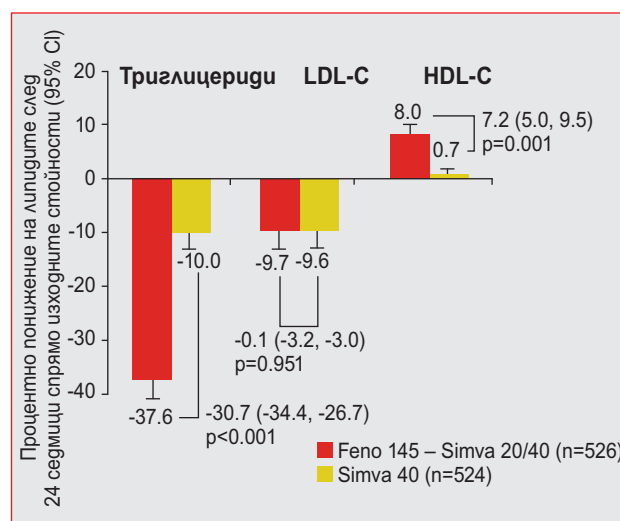
Проучването CFEN 0501 Study²⁶ цели да докаже превъзходство на комбинацията фенофибрат 145 мг + симвастатин 20 мг над симвастатин 40 мг върху процентната промяна на триглицеридите и HDL-холестерола и не по-лоши резултати върху промяната на LDL-холестерола след 12-седмична терапия (фиг. 2). Проучването CFEN 0502 Study²⁷ има за цел да докаже превъзходството на

фенофибрат 145 мг + симвастатин 40 мг над симвастатин 40 мг върху промяната на триглицеридите, HDL-холестерола и LDL-холестерола след лечение от 12 седмици.

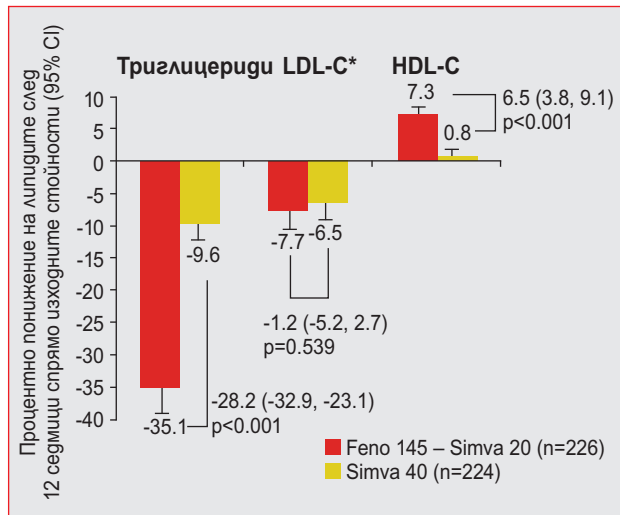
CFEN 0501 установява, че намалението на LDL-холестерола е по-значимо в групата със симвастатин 40 мг, вероятно поради по-високата доза статин, в сравнение с комбинацията (само 20 мг) и че не се установяват по-лоши резултати за комбинираната терапия по отношение на редуцията на LDL-холестерола. Намалението на LDL-холестерола е еквивалентно в двете групи, но фенофибрат + симвастатин 20/40 мг не постига вторичната цел на по-значимо намаление на LDL-холестерола vs. симвастатин 40 мг (фиг. 3).



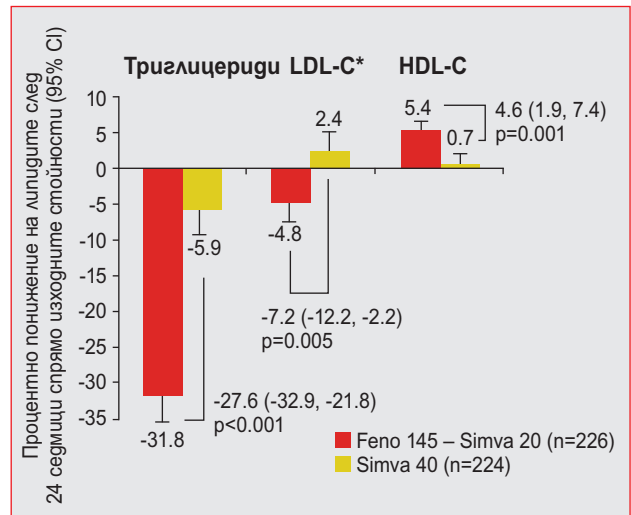
Фиг. 2. Процентно намаление на липидите след 12-седмична терапия (първична крайна цел) с фенофибрат 145 мг + симвастатин 20 мг vs. симвастатин 40 мг



Фиг. 3. Процентно намаление на липидите след 24-седмична терапия (основна вторична цел) с фенофибрат 145 мг + симвастатин 20 мг vs. симвастатин 40 мг



Фиг. 4. Процентна промяна на липидните нива след 12 седмици (първична крайна цел) с фенофибрат 145 мг + симвастатин 40 мг vs. симвастатин 40 мг. Значима редукция на триглицеридите и повишаване на HDL-холестерола при еднаква промяна на LDL-холестерола след 12-седмична терапия



Фиг. 5. Процентна промяна на липидните нива след 24 седмици (основна вторична крайна цел). Фенофибрат 145 мг + симвастатин 40 мг значимо подобрява триглицеридите, HDL-холестерола и LDL-холестерола след 24-седмична терапия vs. симвастатин 40 мг

Резултатите от проучването CFEN 0502 са представени на фиг. 4 и 5.

Други две проучвания (CFEN 0503, CFEN 0504) сравняват комбинираната терапия с монотерапия с аторвастатин и с правастатин²⁸. CFEN 0503 доказва, че след 12-седмично лечение фенофибрат 145 мг + симвастатин 20 мг е по-добър от аторвастатин 10 мг при намаляване на триглицеридите и повишаване на HDL-холестерола и след 24-седмично лечение превъзходството на фенофибрат 145 мг + симвастатин 20/40 мг над аторвастатин 10/20 мг при намалението на триглицеридите и повишаването на HDL-холестерола се запазва. CFEN 0504 доказва, че след 12-седмично лечение фенофибрат 145 мг + симвастатин 20 мг е по-добър от правастатин 40 мг при намаляване на триглицеридите и повишаване на HDL-холестерола и след 24-седмично лечение превъзходството на комбинацията над правастатин 40 мг при намалението на триглицеридите и повишаването на HDL-холестерола се запазва, докато намалението на LDL-холестерола се подобрява.

Извън конвенционалните ефекти върху липидните параметри, комбинираната терапия е изследвана и по отношение на постпрандиалните липидни параметри.

По-ранни клинични проучвания, сравняващи ефективността на терапията с фибрати и статини в сравнение с монотерапията със статини, не са

изследвали постпрандиалните нива на триглицеридите. В подгрупа на проучването ACCORD Lipid е проследен ефектът на комбинираната терапия с фенофибрат 145 мг + симвастатин по отношение на понижението на постпрандиалната хиперлипидемия в сравнение с терапията с плацебо и симвастатин²⁹. Основен резултат от проучването е сигнификантната разлика в отговора на постпрандиалната дислипидемия между групите на фенофибрат + симвастатин и плацебо + симвастатин. Този резултат е изненадващ, тъй като няколко по-ранни проучвания показаха сигнификантно понижение на постпрандиалното ниво на триглицеридите при монотерапия със статини, а едно проучване показва, че в това отношение статините са толкова мощни, колкото и гемфиброзил³⁰. Дисоциацията между постпрандиалните отговори на триглицеридите и апоВ48 за целия обхват на стойностите на триглицеридите на гладно е съпоставима с двойния модел, при който: 1) фенофибрат активира отстраняването на триглицеридите от хиломикроните чрез стимулация на синтеза на липопротеинлипазата в мастната тъкан³¹ и потискане на синтеза и секрецията на апоСIII в черния дроб^{32, 33}; 2) ускорената липолиза стимулира клирънса на липопротеините, богати на триглицериди, в тънкото черво, ако нивото на липопротеините, богати на триглицериди, е повишено сигнификантно в началото на проучването, което е типично за пациентите с диабет тип 2⁹. Бе установено, че плазмените нива на апоСIII и не-HDL-

апоСIII се понижават през деня в групата на пациентите на терапия с фенофибрат + статин в сравнение с терапията с плацебо + симвастатин, което е в съответствие с ускорената липолиза в групата на комбинирана терапия³⁴. Терапията фенофибрат + симвастатин понижава постпрандиалните нива на триглицеридите при всички пациенти в сравнение с терапията плацебо + симвастатин. Нивото на атерогенните частици апоВ48 се понижава само при пациенти с повишени плазмени нива на триглицеридите на гладно.

В основното проучване ACCORD Lipid пациентите с дислипидемия, определена като изходно ниво на триглицеридите в най-горния терцил и ниво на HDL-холестерола в най-долния терцил, се повлияват добре от терапията с фенофибрат. Това наблюдение, заедно с редукцията на нивото на триглицеридите на гладно, асоциирана с терапията с фенофибрат при пациентите с дислипидемия в сравнение с другите пациенти на терапия с фенофибрат, посочва възможността за по-изразена фенофибрат-медицирана редукция на постпрандиалните нива на триглицеридите в дислипидемичната група с потенциален благоприятен ефект върху сърдечно-съдовата прогноза.

Съществува значително противоречие по отношение на ефекта на фибратите в терапията на дислипидемията за превенция на атеросклеротичната сърдечно-съдова болест³⁵. Резултатите от проучването ACCORD Lipid, в което са проследени само нивата на плазмените липиди на гладно, като цяло са негативни. Преспецифициран подгрупов анализ на ACCORD Lipid показва, че при пациенти с нива на триглицеридите >200 mg/dL и нива на HDL-холестерола <35 mg/dL терапията с фенофибрат понижава сърдечно-съдовата смъртност и честотата на нефаталните миокардни инфаркти и нефаталните инсулти⁸. Подгрупови анализи на монотерапевтичните режими с няколко фибрата, включително и Helsinki Heart Study³⁶, потвърждават благоприятните ефекти на фибратите при пациенти със сигнификантна дислипидемия^{8, 37}. Нови данни показваха, че нивото на триглицериди-

те на гладно и след хранене е добър предиктор на сърдечно-съдовия риск^{14, 15} и че терапията с фенофибрат може да подобри прогнозата на пациентите с постпрандиална хиперлипидемия.

Холиб – нова фиксирана комбинация от фенофибрат + симвастатин

Холиб (Cholib®) е показан като допълнителна терапия към диетата и физически упражнения при възрастни пациенти с висок сърдечно-съдов риск, със смесена дислипидемия, за намаляване на триглицеридите и повишаване на нивата на HDL-холестерола, когато нивата на LDL-холестерола са адекватно контролирани със съответната доза на симвастатин в монотерапия. Медикаментът повишава HDL-холестерола, намалява триглицеридите и LDL-холестерола. Предлага се като филмирани таблетки, съдържащи фенофибрат 145 mg/симвастатин 20 mg и фенофибрат 145 mg/симвастатин 40 mg.

Медикаментът съдържа фенофибрат и неактивен лактон симвастатин, които се хидролизират до активните метаболити фенофибринова киселина и симвастатин бета-хидроксикиселина съответно. Комбинацията се абсорбира, когато се приема с или без храна. Фенофибриновата киселина се отделя основно в урината, а симвастатин киселина се екскретира основно с фекалиите. Комбинираната терапия е биоеквивалентна на съвместното приложение на моно-компонентите по отношение на активните части на фенофибрат и симвастатин.

Противопоказания поради лекарствени взаимодействия

Не бива да се комбинира с мощни инхибитори на CYP 3A4: itaconazole, ketoconazole, fluconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV-протеазни инхибитори (e.g. nelfinavir), nefazodone. Други противопоказани комбинации са с danazol, ciclosporin, gemfibrozil и други статини и фибрати.

Книгопис

1. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
2. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-1884.
3. Roth EM, McKenney JM, Kelly MT, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and fenofibric acid combination therapy versus simvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: a randomized, doubleblind study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:175-186.

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