

УДК 616.12-005.4; 616.13-004.6 (575.2) (04)

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНОФИБРАТА У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ

*С.А. Махмутходжаев, Т.М. Мураталиев*

Рассматривается назначение фенофибратов больным коронарной болезнью сердца (КБС) с дислипидемиями IIb и IV типов. Отмечено достоверное снижение концентрации триглицеридов (ТГ) и ЛПОНП и возможное использование фенофибратов при дислипидемиях, сопровождающихся гипертриглицеридемией.

*Ключевые слова:* коронарная болезнь сердца; дислипидемия; триглицериды; фенофибрат.

В последние годы в лечении дислипидемий достигнут большой прогресс. Совершен ряд фундаментальных открытий, позволивших разработать принципиально новые фармакологические подходы в лечении дислипидемий и атеросклероза. Из исследований в области фундаментальной липидологии последних лет явилось открытие пероксомальных пролифератор-активируемых нуклеарных рецепторов альфа, бета и гамма (PPARS), которые играют большую роль в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, в регуляции факторов воспаления, стимуляции липопротеиновой липазы и во многих других важных метаболических процессах. Активаторы PPARS-рецепторов являются ключевым звеном в механизме действия фибратов [1]. Фибраты – это группа препаратов, влияющих на обмен липидов. По влиянию на уровень общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) они уступают статинам, по воздействию на триглицериды (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – превосходят их [2]. Убедительные данные о независимой связи гипертриглицеридемии с коронарной болезнью сердца (КБС) получены при мета-анализе шести крупных проспективных исследований с общим числом включенных 46 413 мужчин и 10 864 женщин [3, 4]. Эта взаимосвязь позволяет предположить, что повышение уровней ТГ может быть использовано для прогнозирования сердечно-сосудистого риска и может быть целью профилактических вмешательств. По данным регистра NHANES, среди 5610 лиц в возрасте старше 20 лет гипертриглицеридемию выявили у 33,1 %, при этом только 2,6 %

принимали препараты, направленные, в первую очередь, на снижение уровня ТГ [5].

Из препаратов этого класса доказательную базу имеет препарат третьей генерации “Фенофибрат”. Он выпускается в виде микронизированных капсул.

Целью настоящего исследования явилось изучение гиполипидемической эффективности препарата “Фенофибрат” (Шанхай Эсифарм Фармсеутикалс Ко) у больных КБС с дислипидемиями (со IIb и IV типами гиперлипидемий), а также оценка его безопасности и индивидуальной переносимости.

**Материал и методы.** Обследован 21 больной КБС со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II и III функционального класса (ФК). Диагноз КБС был верифицирован наличием перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и/или данными селективной коронароангиографии. Возраст обследуемых колебался в пределах 39–65 лет (средний возраст – 54,35±7,27 лет). Трехмесячное исследование завершили 20 больных, один пациент был исключен из исследования из-за развития побочных эффектов препарата.

Среди обследованных у 10 (50 %) больных диагностированы II и у 10 (50 %) – III ФК ССН. Длительность заболевания у данных пациентов колебалась от 3 до 17 лет. У 7 (35 %) больных на ЭКГ определялись рубцовые изменения миокарда, у 12 (60 %) больных отмечалась артериальная гипертензия и у 9 (45 %) был выявлен сахарный диабет. Фенофибрат в дозе 200 мг/сутки был назначен в течение трех месяцев всем больным с гиперлипидемией IIb и IV типов, некорректируемой гиполипидемической диетой в течение

не менее 6 недель, в сочетании с базовой антиангинальной терапией. Больные не принимали липидкорректирующие препараты за два месяца до исследования.

Для оценки влияния фенофибрата на уровень липидов крови, в венозной крови, полученной из локтевой вены, определяли спектр последних до и после 3-месячного курса лечения фенофибратом. Венозную кровь у пациента брали после 12-часового голодания. Показатели липидов – общий холестерин (ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ) – изучали на биохимическом автоанализаторе “Synchron Clinical System CX4” (фирмы “Beckman”, США). Определяли также атерогенный индекс ХС (ОХ–ХС ЛПВП/ХС ЛПНП).

Индивидуальная переносимость при 3-месячной терапии оценивали по динамике клинических проявлений, которые пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самоконтроля. Особое внимание уделялось оценке особенностей и времени возникновения побочных эффектов, связанных с применением препарата.

Статистическую обработку накопленных данных проводили стандартными методами вариационной статистики (Statsoft, Statistica, 2001). За достоверные различия принимались значения  $P < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В начале исследования исходный уровень общего ХС у пациентов в среднем составил  $5,67 \pm 1,12$  ммоль/л, ХС ЛПВП –  $0,94 \pm 0,17$  ммоль/л, ХС ЛПНП –  $2,75 \pm 1,369$  ммоль/л, триглицеридов –  $4,82 \pm 2,71$  ммоль/л. Надо отметить, что у 6 (30 %) больных содержание общего ХС не выходило за пределы нормы ( $< 5,2$  ммоль/л), у 9 (45 %) определялся погранично высокий уровень общего ХС ( $> 5,2$ – $6,2$  ммоль/л) и у 5 (25 %) уровень

общего ХС соответствовал высокому риску ( $> 6,2$  ммоль/л). Исходные нормальные значения ХС ЛПНП ( $< 2,6$  ммоль/л) зарегистрированы у 10 (50 %): субоптимальный уровень (2,60–3,39 ммоль/л) – у 3 (15 %), погранично-высокий (3,4–4,1 ммоль/л) – у 5 (25 %), высокий (4,2–4,89 ммоль/л) – у 1 (5 %) и очень высокий ( $\geq 4,9$  ммоль/л) – у 1 (9,52 %) испытуемых. Что касается концентрации ХС ЛПВП, то относительно низкие значения ( $< 1,0$  ммоль/л) найдены у 10 (50 %) больных, а у остальных 10 (50 %) анализируемый показатель оказался в пределах нормы. Высокое содержание ХС ЛПВП ( $\geq 1,55$  ммоль/л) у обследуемых пациентов не встречалось. Показатели содержания ТГ у всех больных были выше нормы ( $> 1,69$  ммоль/л), из них у 1 (5 %) обнаружен погранично-высокий уровень (1,69–2,25 ммоль/л), высокий (2,26–5,64 ммоль/л) – у 12 (60 %), и очень высокий ( $> 5,64$  ммоль/л) – у 7 (35 %) пациентов. Таким образом, оценка исходного уровня показателей липидного спектра показала, что у всех обследуемых (100 %) имеются проявления дислипидемии.

После 3-месячного приема пациентами фенофибрата произошли изменения со стороны всех показателей липидного спектра (табл. 1).

Так, общий ХС снизился на 8 %, уровень ЛПВП повысился на 13 %, также отмечалось небольшое увеличение ЛПНП на 13 %, тем не менее, все эти изменения были недостоверными ( $p > 0,05$ ). Что же касается концентраций ТГ и ЛПОНП, через три месяца отмечено отчетливое снижение этих показателей на 52 и 51 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Эти изменения ТГ и ЛПОНП подтверждают данные, полученные в ряде крупных многоцентровых исследований, о положительном действии фенофибратов в коррекции дислипидемий, сопровождающихся гипертриглицеридемией [3, 5]. Отмечено также

Таблица 1

Динамика уровня липидов крови у больных с КБС в процессе 3-месячного лечения фенофибратом

Показатель	Сроки исследования		% изменения
	до лечения	после лечения	
Общий ХС, ммоль/л	$5,67 \pm 1,12$	$5,23 \pm 0,92$	- 8,0
ТГ, ммоль/л	$4,82 \pm 2,71$	$2,32 \pm 1,1$	- 52,0*
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,94 \pm 0,17$	$1,07 \pm 0,23$	+ 13,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,75 \pm 1,36$	$3,01 \pm 0,74$	+ 12,0
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$2,16 \pm 1,19$	$1,05 \pm 0,5$	- 51,0*
АИ, усл. ед	$5,14 \pm 1,22$	$4,04 \pm 1,07$	- 21,0**

Примечание: АИ – атерогенный индекс, \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,005$ ; здесь и в последующих табл.: ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, АИ – атерогенный индекс.

Таблица 2

Уровень липидов крови у больных с гиперлипидемией IIb типа в процессе 3-месячного лечения фенофибратом

Показатель	Сроки исследования		Изменения, %
	до лечения	после лечения	
Общий ХС, ммоль/л	6,03 ± 1,06	5,41 ± 0,97	- 10,3
ТГ, ммоль/л	5,15 ± 2,98	2,45 ± 1,2	+ 52,0*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95 ± 0,19	0,99 ± 0,17	+ 4,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 1,49	3,19 ± 0,82	+ 6,3
ХС ЛПОНП, ммоль/л	2,29 ± 1,31	1,11 ± 0,55	- 51,5*

Примечание: \* – p < 0,003.

Таблица 3

Уровень липидов крови у больных с гиперлипидемией IV типа в процессе 3-месячного лечения фенофибратом

Показатель	Сроки исследования		Изменения, %
	до лечения	после лечения	
Общий ХС, ммоль/л	4,59 ± 0,32	4,65 ± 0,43	+ 1,3
ТГ, ммоль/л	3,85 ± 1,47	1,94 ± 0,69	- 49,6*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,90 ± 0,07	0,92 ± 0,08	+ 2,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,03 ± 0,35	2,85 ± 0,33	+ 40,0*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,75 ± 0,67	0,88 ± 0,31	- 50,0*

Примечание: \* – p < 0,003.

достоверное снижение атерогенного индекса (p < 0,005), что указывает на благоприятное воздействие фибратов в профилактике и лечении атеросклеротических проявлений у больных КБС. Выявлена положительная динамика изменений липидных показателей после 3-месячного лечения у пациентов со IIb и IV типами гиперлипидемий (табл. 2 и 3).

Как видно из табл. 2 в группе больных со IIb типом гиперлипидемии общий ХС снизился на 10,3 %, несколько возрос уровень ЛПНП (на 6,3 %). Также отмечался рост уровня ЛПВП – через три месяца он увеличился на 2,2 %, однако все эти изменения были не достоверными (p > 0,05). Как и ожидалось, благоприятное действие препарат оказал на ТГ и ХС ЛПОНП. Через три месяца после приема фенофибрата выявлено статистически значимое снижение ТГ и ЛПОНП на 52 и 51,5 % соответственно (p < 0,003). Несколько иная картина наблюдалась в группе больных с IV типом гиперлипидемии (табл. 3).

У больных с IV типом общий ХС повысился незначительно – на 1,3 %, уровень ЛПВП по сравнению с исходными данными также увеличился лишь на 2,2 %, все эти изменения не были статистически достоверными (p > 0,05). Если снижение ТГ и ХС ЛПОНП (на 49,6 и 50 %,

p < 0,003) было предсказуемо, то значительное повышение ХС ЛПНП (на 40 %) было несколько неожиданным. По данным литературы, применение фибратов при изолированной гипертриглицеридемии (ГЛП IV типа) может сопровождаться парадоксальным повышением уровня общего ХС в крови [5, 7]. Фибраты через активацию PPAR-α подавляют экспрессию гена апопротеина СIII, увеличивают экспрессию гена липопротеин-липазы и белка, переносящего жирные кислоты. Влияние на синтез липопротеин-липазы и апопротеина СIII увеличивает катаболизм богатых ТГ липопротеинов, в то время как увеличение окисления жирных кислот снижает образование ЛОНП [8, 9]. Этот механизм обеспечивает снижение концентрации ТГ, что, в свою очередь, способствует уменьшению концентрации мелких плотных ЛНП и увеличению доли ЛНП обычного размера. Избежать этого эффекта можно, добавив к терапии небольшие дозы статинов [5, 10, 11].

**Безопасность и переносимость лечения фенофибратом.** Переносимость 3-месячного лечения фенофибратом была хорошей. Лишь в одном случае зарегистрированы побочные явления в виде диспепсических расстройств (диарея, тошнота) в самом начале лечения и потребовалась отмена препарата. В остальных случа-

ях побочных явлений не было отмечено. В связи с возможным влиянием препарата на функцию печени были исследованы печеночные трансаминазы до и через три месяца лечения, существенных сдвигов этих показателей за период наблюдения не отмечено.

Таким образом можно сделать следующие выводы:

1. Трехмесячное лечение фенофибратом способствует достоверному снижению концентрации ТГ на 52 % и ЛПОНП на 51 % у больных КБС с IIb и IV типом гиперлипидемии.
2. Фенофибрат может быть рекомендован как препарат первой линии для коррекции гипертриглицеридемии у больных с КБС.
3. Учитывая хорошую переносимость и благоприятное влияние фенофибрата, а также отсутствие побочных эффектов, можно рекомендовать его больным с гипертриглицеридемией с целью вторичной профилактики КБС.

#### Литература

1. *Elisaf M., Tsimichodimos V., Bairaktari E., Siamopoulos K.C.* Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999. Vol. 34(1). 60–63.
2. *Frost R.J., Otto C., Geiss H.C. et al.* Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia // *Am J Cardiol.* 2001. Vol. 87. 44–8.
3. *Kornitzer M., Dramaix M., Vandenbroek M.D. et al.* Efficacy and tolerance of 200 mg micronised fenofibrate administered over a six month period in hyperlipidemic patients: an open Belgian multicenter study // *Atherosclerosis.* 1994. Vol. 110:(suppl). S49–S54.
4. *Morrison A., Hokanson J.E.* The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease // *Vascular Health and Risk Management.* 2009. Vol. 5. 89–95.
5. *Chapman M.J., Bruckert E.* The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy // *Atherosclerosis.* 1996. Vol. 124(Suppl.).S21–28.
6. *Kirchgässler K.U., Schmitz H., Bach G.* Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronized fenofibrate 200mg in a drug monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia // *Clin Drug Invest.* 1998. Vol. 15. 197–204.
7. *Packard C.J.* Overview of fenofibrate // *Eur Heart J.* 1998. Vol. 19. A62–A65.
8. *Feher M.D., Caslake M., Foxton J. et al.* Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate // *Diabetes Metab Res Rev.* 1999. Vol. 15(6). 395–399.
9. *Idzior-Walus B., Sieradzki J., Rostworowski W./ et al.* Effects of comiconized fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X // *Eur J Clin Invest.* 2000. Vol. 30(10). 871–878.
10. *Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Athyrou V.V. et al.* Atorvastatin and micronized fenofibrate, alone and in combination, in type-2 diabetes mellitus with combined hyperlipidemia // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 3(suppl). 70.
11. *Derosa G., Mugellini A., Ciccarelli L. et al.* Efficacy of fluvastatin together with fenofibrate in hypercholesterolemic, type 2 diabetic subjects compared to monotherapy // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 3(sup). 100.
12. *Ford E.S., Li C, Zhao G., Pearson W.S., Mokdad A.H.* Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults; *Archives of Internal Medicine* // 2009. Vol. 169. 572–578.