

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

Проф. О. Н. КОВАЛЕВА, канд. биол. наук Н. А. КРАВЧЕНКО

ADVANTAGES OF COMBINATION DRUG THERAPY IN CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA IN METABOLIC SYNDROME AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. N. KOVALIOVA, N. A. KRAVCHENKO

Харьковский национальный медицинский университет

Показана необходимость комбинированной терапии статины/фибрата для контроля нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме и диабете.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиполлипидемическая терапия, статины, фибраты.

The necessity of combined therapy with statins/fibrates for control of lipid metabolism disorders at metabolic syndrome and diabetes mellitus is shown.

Key words: metabolic syndrome, hypolipidemic therapy, statins, fibrates.

Повышенный уровень триглицеридов (ТГ) является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС). Некоторые ремнанты богатых ТГ липопротеидных частиц также обладают атерогенными свойствами [1]. Преобладание этих частиц в плазме является предиктором будущих коронарных событий у пациентов с ИБС независимо от других факторов риска [2]. Смешанный тип дислипидемии — липидный квартет, включающий гипертриглицеридемию, высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), преобладание маленьких плотных частиц ЛПНП и аккумуляция ремнантных липопротеидных частиц с высоким содержанием ТГ или высокий уровень аполипопротеина (а)В,— в настоящее время является самым большим «конкурентом» среди факторов риска по сравнению с уровнем ХС ЛПНП и другими липидными факторами риска атеросклероза, ИБС, метаболического синдрома (МС).

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (АТР-III) для того, чтобы влиять на дислипидемию у пациентов с МС и диабетом 2-го типа (Д2), предлагает следующие рекомендации по изменению образа жизни: снизить потребление насыщенных жиров и продуктов с высоким содержанием ХС, снизить массу тела и увеличить физические нагрузки [2]. Если изменение образа жизни не приводит к желаемым результатам у пациентов с высоким риском атеросклероза или при атерогенных дислипидемиях, то в этом случае необходимо медикаментозное лечение.

Для достижения целевых уровней липидных фракций комбинированная терапия, включающая

фибрата и статины, признана целесообразной при дислипидемиях, характерных для МС. Статины контролируют уровень ХС ЛПНП, в то время как уровни ХС ЛПВП и ТГ, которые при МС и Д2 не соответствуют норме, корректируются фибратами. В этом случае фибраты необходимы для нормализации названных показателей, и в результате комбинированной терапии достигаются лучшие результаты, чем при монотерапии статинами. Комбинация препаратов статины/фибрата необходима для контроля всех нарушений липидного обмена у пациентов с МС и диабетом [3–5].

Результаты последних расширенных испытаний фибратов (BIP — Bezafibrate Infarction Prevention study, HHS — Helsinki Heart Study, VAHIT — Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial и FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) подтверждают гипотезу, что применение фибратов у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) и Д2 и/или МС может быть достаточно эффективным. Однако у разных препаратов этого класса может быть несколько различающийся спектр эффектов [6–9].

Другие терапевтические стратегии, направленные на модификацию уровня липидов плазмы, включают использование ниацина, эзетимиба, секвестрантов желчной кислоты и ингибиторов белка, переносящего эфиры ХС Cholesterol Ester Transport Protein (СЕТР). Кроме того, фибраты, которые являются агонистами ядерных α -рецепторов, активируемых пролифератором перокси-сом Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α), демонстрируют выгодные плейотропные эффекты, связанные с метаболизмом глюкозы и чувствительностью к инсулину. Поскольку

фибраты, ниацин, эзетимиб и статины регулируют липидный обмен различными механизмами, комбинированная терапия, основанная на безопасности и эффективности препаратов, может быть предложена с учетом желательных для пациента результатов при сочетанной дислипидемии в качестве альтернативного варианта монотерапии статинами [9–13].

СТАТИНЫ: ЖЕЛАЕМОЕ И ВОЗМОЖНОЕ

Гиполипидемический эффект статинов связан с предупреждением ИБС [10] (таблица).

Имеется опыт применения гиполипидемической терапии у больных сахарным диабетом (СД) и МС.

В исследованиях Provastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) и Aggressive Lipid Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) пациенты с диабетом составляли всего 30% [12]. Многими исследованиями показано снижение прогрессии и числа кардиоваскулярных событий у пациентов с диабетом или нарушением толерантности к глюкозе на фоне приема статинов [5, 10]. Эффективность снижения ХС ЛПНП розувастатином у пациентов с Д2 сравнивали с таковой аторвастатином. Было установлено, что через четыре недели у 65% пациентов, принимавших розувастатин, были достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП (< 2,5 ммоль/л) по сравнению с 33% пациентов, принимавших аторвастатин. Механизм, лежащий в основе этих статистически значимых отличий, неясен. Возможно, эффект связан с отличиями в метаболизме препаратов печенью. Аторвастатин отличается относительной липофильностью, розувастатин — относительной гидрофильностью, и роль ферментов Р450 в его метаболизме незначительна. Нарушение функции изоформ Р450 при диабете как в условиях эксперимента, так и в клинических исследованиях было описано в работах [5, 10–12].

Но все же стратегия гиполипидемической терапии при МС и Д2 направлена не только на снижение уровня ХС ЛПНП, как это имеет место при применении статинов. Другие гиполипидемические препараты, такие как фибраты, могут выступать в качестве альтернативы в терапии пациентов с атерогенным липидным профилем, типичным для МС, который характеризуется повышенным уровнем ТГ, сниженным уровнем ХС ЛПВП и преобладанием в кровотоке маленьких плотных частиц ЛПНП. В настоящее время применение статинов в качестве монотерапии даже в оптимальных дозах и при достижении целевых уровней ХС ЛПНП все еще является недостаточно эффективным у пациентов со смешанным атерогенным профилем дислипидемии при высоком риске коронарных событий. Проведен анализ результатов ряда исследований относительно применения гиполипидемических препаратов (не относящихся к статинам или при комбинированной стратегии) у пациентов со смешанным атерогенным профилем дислипидемии [9, 11, 13–15].

ФИБРАТЫ: НОВЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ NHS, VIP И FIELD

Производные фибриковой кислоты, такие как гемфиброзил, безафибрат и фенофибрат, эффективны при гипертриглицеридемии. Препараты этого ряда способны снижать уровень ТГ на 50% и повышать уровень ХС ЛПВП более чем на 20% (таблица). Комплексный механизм действия фибратов включает модуляцию активности PPAR α в печени, которая сопровождается снижением секреции ЛПНП печенью и повышением липолиза плазменных ТГ. Фибраты снижают количество маленьких плотных частиц ЛПНП и обычно хорошо переносятся, но есть сведения об их гепато- и миотоксичности [11, 16–18].

Через PPAR α фибраты существенно влияют на синтез нескольких аполипопротеинов и актив-

Эффективность фармакотерапии в коррекции дислипидемий, характерных для метаболического синдрома и диабета 2-го типа

Терапия	Снижение уровня ТГ, %	Изменение уровня ХС ЛПНП, %	Повышение уровня ХС ЛПВП, %	Возможные побочные эффекты препарата
Статины	20–40	18–55 ↓	5–15	Миалгия, рабдомиолиз, повышение уровня ферментов печени
Фибраты	40–60	5–30 ↑	15–25	Рабдомиолиз в комбинации гемфиброзила со статинами
Ниацин	30–50	5–25 ↓	20–30	Покраснения кожи, зуд, ухудшение гликемического контроля, повышение уровня ферментов печени
Секвестранты жирных кислот		15–26 ↓		Нарушение желудочно-кишечной функции, запор
Ингибиторы СЕТР JTT-705 Торцетрапид		7 ↓	34 46–106	Не вызывают существенных побочных эффектов в монотерапии и при комбинированной терапии
Тиазолидиндионы	14		16	Отеки, застойная сердечная недостаточность

ность ферментов метаболизма липопротеинов, а также на экспрессию некоторых генов, вовлеченных в фибринолиз и воспаление. Эти свойства фибратов обеспечивают позитивные изменения, связанные с улучшением катаболизма богатых ТГ липопротеинов, ведут к существенному повышению уровня ХС ЛПВП, которое сопровождается изменениями в размере и плотности частиц ЛПНП: от маленьких плотных до больших менее плотных ЛПНП, богатых эфирами ХС. Эти свойства фибратов являются особенно важными на фоне драматического роста количества лиц с ожирением, диабетом и МС — состояниями, связанными с низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем ТГ и маленьких плотных частиц ЛПНП, липидным профилем, при котором фибраты могут быть наиболее эффективны [17, 18]. Однако разные препараты этой группы несколько различаются по своим эффектам. Анализ полученных данных показывает, что гемфиброзил и безафибрат оказывали оптимальный эффект в случае МС и при других состояниях ИР.

Несмотря на то, что клинических испытаний фибратов проведено меньше, чем статинов, есть доказательства того, что применение первых снижает риск сердечно-сосудистой заболеваемости, особенно в случае нефатального инфаркта миокарда (ИМ) [17]. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости на фоне приема двух препаратов этого ряда — гемфиброзила и безафибрата — было более явно выражено у пациентов с симптомами, сходными с МС [9].

Окончательные итоги результатов клинических испытаний эффективности применения статинов и фибратов еще не подведены. Однако при лечении пациентов с ожирением, ИР и МС предпочтение отдают фибратам. При этом достигаются целевые уровни ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП и ТГ.

Гемфиброзил. В исследовании VANIT, которое включало 30 % пациентов-диабетиков, гемфиброзил снижал случаи возникновения основных сердечно-сосудистых событий на 22 % [9, 16]. Сокращение сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения гемфиброзила было более явно выражено среди пациентов, у которых присутствует более трех признаков МС.

Исследования NHS, проводимые в течение 18 лет, показывают, что у пациентов, принимавших гемфиброзил, происходит снижение риска смертности при ИБС более чем на 23 % по сравнению с группой, принимавшей плацебо. В случае сочетания высокого значения индекса массы тела и высокого уровня ТГ отмечены самые существенные сокращения риска смертности от ИБС на фоне применения гемфиброзила — на 71 %, в то время как сокращение смертности от других причин — на 33 % [8, 9].

Фенофибрат. Последнее исследование FIELD по оценке влияния фенофибрата на сердечно-сосудистые события при Д2 [6, 9, 18, 19] было рандомизированным, двойным-слепым, плацебо-контро-

лируемым и включало 9795 пациентов в возрасте 50–75 лет с Д2, которым не назначали статины. Первичной конечной точкой была смерть от ИБС или нефатальный ИМ. Конечными точками в исследуемых подгруппах были сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, коронаротромбоз и состояние сонных артерий). После пяти лет приема фенофибрата пациенты имели незначительное 11 %-ное сокращение случаев первичной конечной точки — нефатального ИМ или смерти от кардиоваскулярных причин (на 5,2 % для группы, принимавшей фенофибрат, по сравнению с 5,9 % для группы, принимавшей плацебо, $p = 0,16$). Фенофибрат снижал случаи для большинства других конечных точек макрососудистой болезни, включая нефатальный ИМ, на 24 % ($p = 0,01$), коронарную реваскуляризацию на 21 % ($p = 0,003$) и все реваскуляризации на 20 % ($p = 0,001$). Фенофибрат оказывал наиболее значительный эффект у пациентов, не имевших предшествующей ИБС. В этой первичной популяции предупреждения (78 % общей популяции) фенофибрат снижал первичные случаи коронарных событий на 25 % ($p = 0,014$) и случаи всех сердечно-сосудистых событий на 19 % ($p = 0,004$). Кроме того, фенофибрат неожиданно показал статистически достоверное снижение нескольких конечных точек, подтверждая тем самым микрососудистые эффекты препарата, включающие сокращение показаний для лазерной терапии (5,2 % против 3,6 %, для 30 %-ного сокращения; $p = 0,0003$) и снижение альбуминурии (абсолютное сокращение на 2,5 % и регресс на 1,2 %; $p = 0,002$).

FIELD-исследованием учитывалась терапия статинами или другими гиполипидемическими препаратами, которые были добавлены к гемфиброзилу после рандомизации или в группе, принимавшей плацебо. Среднее использование других гиполипидемических препаратов (главным образом статинов) составило 17 % у пациентов, принимавших плацебо, и 8 % у пациентов, принимавших фенофибрат ($p < 0,0001$). Существенные различия отмечены также в использовании других препаратов, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) ($p = 0,003$), бета-блокаторы ($p = 0,01$), диуретики ($p = 0,006$), и проведении процедур реваскуляризации кровеносных сосудов ($p = 0,003$), преимущественно у пациентов группы плацебо. К концу исследования применение статинов составило 36 % у пациентов, принимавших плацебо, и 19 % — у принимавших фенофибрат. Иницирование терапии статинами и другой вторичной профилактической терапии (аспирин, ИАПФ и бета-блокаторы) в более высоких дозах было у пациентов с предшествующей историей ИБС. Дополнительная терапия статинами показала явное сокращение всех сердечно-сосудистых событий [6, 9, 18–19].

Результаты оценки эффективности терапии фенофибратом, установленные FIELD-исследованием и связанные с изменением липидного

спектра, были значительно ниже ожидаемых для ХС ЛПВП — отмечено всего 5%-ное повышение по сравнению, например, с 18%-ным увеличением этой фракции липидов, которое было установлено в исследовании VIP [6, 9, 11].

Эффективность применения безафибрата при метаболическом синдроме. Безафибрат, по сравнению с другими фибратами, имеет уникальную структуру, которая позволяет активизировать все три подтипа PPAR (альфа, гамма и дельта) в сопоставимых дозах [13–19]. Поэтому он работает как пан-агонист для всех трех изоформ PPAR. В основном случаи ИБС у пациентов, принимавших безафибрат, имели тенденцию к снижению, но эта тенденция не достигала статистического значения. Однако безафибрат значительно снижал нефатальные коронарные события, особенно у пациентов, моложе 65 лет, у которых все случаи коронарных событий также были снижены. В исследовании VIP отмечается тенденция к сокращению на 9,4 % случаев первичной конечной точки (фатальный или нефатальный ИМ или внезапная смерть). Снижение первичной конечной точки у 459 пациентов с высоким базовым уровнем ТГ (200 мг/дл) было существенным [11].

Большая часть продолженных исследований VIP дает более значимое подтверждение тому, что пациенты с ИР, МС и Д2 в первую очередь нуждаются в терапии фибратами [9, 14]. Безафибрат может уменьшить площадь повреждения при ИМ у пациентов с МС. В целом применение безафибрата связано со снижением риска любого ИМ, в том числе нефатального, с относительным риском соответственно 0,1 (0,54–0,95) и 0,67 (0,49–0,91). Риск сердечной смерти имел тенденцию к снижению при терапии безафибратом. Эта тенденция сохранилась у пациентов с МС, который включает не менее четырех факторов. Снижение сердечной смерти среди этих пациентов отмечено также на фоне применения безафибрата (относительный риск 0,44 (0,25–0,80)). Результаты VIP-исследования, полученные в процессе лечения в группе, получавшей плацебо, демонстрировали естественное прогрессирование ИР [9]. Эти неблагоприятные изменения устранялись безафибратом. Кроме того, у пациентов, принимавших безафибрат, отмечено снижение случаев развития Д2 [9, 14]. Эти новые данные демонстрируют способность безафибрата и других фибратов оказывать клинически полезные эффекты при состояниях, включающих не только дислипидемию [15].

Безафибрат снижает уровень плазменных ТГ за счет увеличения экспрессии генов, вовлеченных в β -окисление жирных кислот и снижение экспрессии гена apoC-III. Фибриновые кислоты увеличивают уровень ХС ЛПВП частично, путем повышения уровня экспрессии генов apoA-I и apoA-II. Их эффекты — снижение уровня ТГ и повышение ХС ЛПВП — ведут к снижению системной доступности жирных кислот, снижению

захвата жирных кислот мышцами, снижению ИР и уменьшению уровня глюкозы плазмы [9]. Получены данные, подтверждающие, что фибраты снижают риск сердечно-сосудистого заболевания, и эти данные указывают на плейотропный эффект фибратов [9].

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Никотиновая кислота (ниацин, витамин группы В) положительно влияет на весь липидный спектр крови, связанный с увеличением уровня ХС ЛПВП и снижением уровня атерогенного липопротеина А. Никотиновая кислота применяется при лечении дислипидемии с 1950 г., но механизм ее действия был объяснен совсем недавно. Является антиоксидантом и снижает уровень катаболизма apoA-I путем сокращения захвата их гепатоцитами. Ингибирует активность печеночной диацилглицеролацилтрансферазы-2 — ключевого фермента синтеза ТГ, формирующих ЛПНП. Помимо этого, никотиновая кислота подавляет липолиз в жировой ткани путем ингибирования гормон-чувствительной триглицеридлипазы [20–23]. Благодаря этим механизмам никотиновая кислота способна к модификации липидного профиля плазмы, связанного с увеличением уровня ЛПВП, снижением ЛПНП, ТГ, приводя к положительным результатам этих эффектов, которые были подтверждены клиническими испытаниями (таблица).

Положительные эффекты терапии ниацином при сердечно-сосудистых событиях и их влияние на уровень смертности были продемонстрированы в CDP — рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 8341 мужчину с ИМ в анамнезе и началом в 1966 г. [9]. Значительно меньше случаев сердечно-сосудистых событий и смерти было отмечено после шестилетнего испытания, и эти результаты сохранились спустя 15 лет после начала исследования [23]. Ниацин, однако, плохо переносится пациентами прежде всего из-за побочных эффектов, связанных с покраснением кожи, зудом. У 85 % пациентов ниацин короткого действия вызывал покраснения кожи [9], фактически 75 % пациентов были исключены из CDP в связи с развитием у них побочных эффектов [9]. Снижение проявления побочного эффекта приблизительно на 26 % происходило на фоне приема форм ниацина длительного действия и при предварительном приеме аспирина. Однако ниацины с замедленным высвобождением могут проявлять гепатоксичность, которая, вероятно, связана с метаболитом ниацина — никотинамидом.

Несмотря на положительные эффекты терапии ниацином, низкая переносимость препарата пациентами значительно ограничивает его применение. Еще одним существенным недостатком препарата является его дисрегуляторный гликемический эффект. Никотиновая кислота, особенно в больших дозах, может усугубить ИР и увеличить

плазменный уровень глюкозы [20]. Отрицательный эффект, вызываемый ниацином пролонгированного высвобождения, выражен в меньшей степени [21].

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНОЙ КИСЛОТЫ

К самым популярным секвестрантам желчной кислоты (ЖК) относятся холестерамин, колесевелам и колестипол. Основным механизмом действия этих препаратов является способность связывать ЖК в просвете кишечника и таким образом снижать реабсорбцию ЖК и доступного печеночного интерцеллюлярного ХС. Секвестранты исчерпывают эндогенный пул ЖК приблизительно на 40%, стимулируя увеличение синтеза ЖК из ХС, снижение которого, в свою очередь, приводит к снижению ХС ЛПНП на 15–26% (таблица). Механизм, с помощью которого происходит повышение уровня ЛПВП, связан с повышением продукции apoA-I кишечником [9]. Самым масштабным исследованием по изучению эффективности монотерапии секвестрантами ЖК при гиперхолестеринемии является Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, включающее 3806 мужчин с гиперхолестеринемией без ИБС, в котором установлено 19%-ное сокращение случаев ИБС среди мужчин на фоне приема холестерамина [9]. Секвестранты ЖК не абсорбируются кишечником и не взаимодействуют с другими препаратами, но могут влиять на абсорбцию некоторых препаратов [24]. Использование секвестрантов ЖК ограничено переносимостью этих препаратов, поскольку они вызывают желудочно-кишечные побочные эффекты, в частности запор, и требуют большой и частой дозировки. Эффект препаратов на повышение уровня ЛПВП незначителен. Наконец, для пациентов с дислипидемией, у которых повышен уровень ТГ, эти препараты не оказывают положительного эффекта.

ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА

В настоящее время интенсивно исследуется способность ингибиторов СЕТР повышать уровень ХС ЛПВП. Два низкомолекулярных компонента — JTT-705 и торцетрапид способны эффективно увеличить уровни ХС ЛПВП, не вызывая при этом существенных клинических побочных эффектов при монотерапии или в комбинации со статинами [25–29]. Связан ли этот эффект со снижением риска атеросклероза, еще не установлено. Если повышение уровня ЛПВП является вторичным по отношению к недостаточности СЕТР, то это повышение не может в достаточной степени обеспечить атеропротективность препарата. Ингибирование СЕТР способствовало бы накоплению перегруженных липидами ЛПВП, а не липидодефицитных ЛПВП. Одна из гипотез, которая могла бы объяснить результаты эпидемиологических данных, заключается в том, что, хотя уровень ЛПВП повышается, накапливаются более

атерогенные частицы ЛПНП, и если ЛПВП уже были загружены липидами, то эти частицы являются недостаточно липидодефицитными, чтобы участвовать в обратном транспорте ХС. На экспериментальной модели животных показано, что частичное ингибирование СЕТР приводит к регрессу атеросклероза. Клинические испытания ингибиторов СЕТР показали, что препараты этого ряда значительно повышают уровень ЛПВП. Торцетрапид — ингибитор СЕТР — повышает уровень ЛПВП на 46–106% без существенного изменения других липидных фракций [25] (таблица). Другой низкомолекулярный ингибитор — JTT-705 — увеличивал уровень ЛПВП на 34% и только на 7% снижал уровень ЛПНП [27] (таблица). Клинические испытания торцетрапида с анализом конечных сердечно-сосудистых точек находятся на стадии исследования.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН

Эзетимиб — новый ингибитор абсорбции ХС, блокирующий транслокацию пищевого и билиарного ХС из гастроинтестинального тракта во внутриклеточное пространство энтероцитов тонкой кишки. Подобно секвестрантам ЖК, эзетимиб снижает абсорбцию ХС кишечником, связываясь с апикальным белком помпы ABC, отвечающей за экспорт ХС. Транспортёры ABC расположены в ворсинках энтероцитов кишечника. Они способствуют выходу диетического ХС и стеролов растительного происхождения из энтероцитов обратно в просвет кишечника и таким образом ограничивают поступление ХС. Применение эзетимиба вызывает регресс атеросклероза сонной артерии и аорты [9]. Преимущества комбинированной терапии (эзетимит + статины) по сравнению с монотерапией статинами или эзетимибом еще не исследованы [29]. В целом для эзетимиба характерно благоприятное взаимодействие с препаратами, обычно применяемыми при гиперхолестеринемии. Эзетимиб не оказывает существенного влияния на плазменный уровень статинов, фибратов, дигоксина, варфарина. Эффект эзетимиба был отмечен у пациентов, принимавших циклоспорин. Эзетимиб оказывал небольшое, но статистически значимое влияние на плазменный уровень циклоспорина.

Тиазолидиндионы проявляют разные эффекты. Пиоглитазон повышает уровень ХС ЛПВП и снижает уровень ТГ. Розиглитазон повышает уровень ХС ЛПВП, но в то же время и уровень ОХС и ХС ЛПНП. Есть доказательства того, что пиоглитазон снижает уровень ТГ путем повышения уровня фракционного катаболизма в большей степени, чем снижает его продукцию печенью. Помимо этого, тиазолидиндионы улучшают постпрандиальный метаболизм липидов. Все три препарата (розиглитазон, пиоглитазон и троглитазон) индуцируют снижение уровня маленьких плотных частиц ЛПНП и повышение больших,

отличающихся большей плавучестью в градиенте плотности ЛПНП [9, 13].

Известно, что Д2 характеризуется повышением уровня маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, что также связано с риском сердечно-сосудистых событий. Исследуются противовоспалительные свойства агонистов PPAR α и γ . Исходя из экспериментальных исследований, было высказано предположение о возможной канцерогенности двойных агонистов. Хотя канцерогенность препаратов у человека не доказана, рогаглитазор и МК-0767 были сняты с клинических испытаний. В то же время такие препараты, как тезаглитазар и мураглитазар, прошли двухлетние исследования на токсичность и допущены к клиническим испытаниям для выяснения их эффективности и безопасности.

Хотя троглитазон был снят с рынка из-за редких, но серьезных случаев гепатотоксичности, исследования с пиоглитазоном и розиглитазоном показали, что это побочное действие не является общим для всех препаратов данного класса. Побочные эффекты препаратов включают увеличение массы тела, отеки, повышение уровня атерогенного липопротеина. Поскольку тиазолидиндионы вызывают задержку жидкости, они не рекомендуются для лечения пациентов с сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов [9].

Глитазар является двойным агонистом ядерных рецепторов PPAR α / γ , и теоретически применение этого препарата должно быть правомочно при Д2 и МС.

Двойные агонисты PPAR α / γ обладают комбинированными свойствами препаратов двух классов — тиазолидиндионов и фибратов. Развите этой терапевтической стратегии является многообещающим в плане коррекции метаболических нарушений при Д2, атеросклерозе, ИБС и МС [9].

Римонабант. Активно исследуются новые направления в коррекции ожирения, связанные с эндоканнабиноидной системой и ферментом 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа как потенциальными мишенями для терапевтического вмешательства. Римонабант является антагонистом каннабиноидных рецепторов 1-го типа, что позволяет снижать чувство голода при его приеме. Применение препаратов этого ряда улучшало метаболические показатели, включая снижение уровня ТГ. На фоне эффективных изменений также отмечен ряд побочных эффектов — головокружение, депрессивные состояния, тревожность. Тем не менее римонабант считают новым многообещающим препаратом для коррекции ожирения и дислипидемии [9].

Таким образом, представленные данные позволяют сделать следующее заключение. Стратегия гипополипидемической терапии при МС и Д2 направлена не только на снижение уровня ХС ЛПНП, хотя целевым применением статинов является существенное снижение ХС ЛПНП. Фи-

браты могут выступать в качестве альтернативного варианта терапии у пациентов с атерогенным липидным профилем, типичным для МС, который характеризуется повышенным уровнем ТГ, сниженным уровнем ХС ЛПВП и преобладанием маленьких плотных частиц ЛПНП. В настоящее время применение статинов в качестве монотерапии даже в оптимальных дозах и при достижении целевых уровней ХС ЛПНП все еще является недостаточно эффективным у пациентов со смешанным атерогенным профилем дислипидемии при высоком риске коронарных событий.

Комбинированная терапия, сочетающая статины/фибраты, в частности гемфиброзил, сопровождается повышенным риском рабдомиолиза. Гемфиброзил усиливает миотоксический эффект статинов, его использование вызывает повышение плазменного уровня статинов. Возможный механизм влияния гемфиброзила на плазменный уровень статинов заключается в ингибировании глюкуронизации статинов, что может приводить к замедлению их элиминации. Ингибирование гемфиброзилом фермента CYP2C8, участвующего в метаболизме статинов, также может препятствовать элиминации статинов.

Низкая безопасность применения некоторых фибратов, таких как гемфиброзил, ведет к преувеличению предосторожности относительно применения фибратов, и поэтому их использование ограничено. В то же время другие фибраты, такие как безафибрат и фенофибрат, являются более безопасными и лучше переносятся пациентами.

Альтернативным путем для будущего комбинирования препаратов может быть сочетание эзетимиба и фибратов. Эзетимиб представляет собой новый класс гипополипидемических препаратов. Он ингибирует абсорбцию ворсинками тонкого кишечника как диетического ХС, так и билиарного, снижая ХС плазмы крови. Поскольку механизм гипополипидемического действия этого препарата отличается от механизма других препаратов, его использование приемлемо в сочетании с другими препаратами, модулирующими уровень липидов, что позволяет достичь большего эффекта. Эзетимиб получил одобрение как в монотерапии, так и в комбинации со статинами.

Анализ результатов комбинированной терапии, направленной на коррекцию атерогенного липидного профиля, показывает, что препаратом первого выбора остаются статины, применением которых достигаются целевые уровни ХС ЛПНП. Фибраты, ниацин или секвестранты ЖК предложены в качестве альтернативного вмешательства при атерогенной дислипидемии, типичной для МС в случае, когда уровень ХС ЛПНП уже близок к целевым значениям. Кроме того, использование фибратов или ниацина представляется перспективным у пациентов, у которых уровень ХС ЛПНП снижен статинами, но при этом уровень ХС ЛПВП или уровень ТГ все еще не соответствуют норме. Эта стратегия будет проверена

в Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) исследовании. Фенофибрат используется в ACCORD с целью коррекции диабета, как и в FIELD, но в отличие от FIELD-исследования не используются в качестве монотерапии, а только в комбинации с симвастатином для сравнения с монотерапией статинами. Этот дизайн позволит

в значительной степени избежать проблемы использования препарата, с которой сталкиваются в FIELD-исследовании, и в то же время эти исследования дают возможность подтвердить роль фибратов в качестве дополнительной терапии к статинам при лечении диабетической дислипидемии.

Литература

- Effects of baseline level of triglycerides on changes in lipid levels from combined fluvastatin + fibrate (bezafibrate, fenofibrate, or gemfibrozil) / M. Farnier, T. Salko, J. L. Isaacsohn et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2003.— Vol. 92.— P. 794–797.
- Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT) / H. B. Rubins, S. J. Robins, D. Collins et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 162.— P. 2597–2604.
- Despres J. P., Lemieux I., Robins S. J. Role of fibric Acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease // *Drugs.*— 2004.— Vol. 64.— P. 2177–2198.
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the diabetes atherosclerosis intervention study, a randomised study // *Lancet.*— 2001.— Vol. 357.— P. 905–910.
- Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidaemia: efficacy and safety / D. Gavish, E. Leibovitz, I. Shapira, A. Rubinstein // *J. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 247.— P. 563–569.
- FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial / A. Keech, R. Simes, P. Barter et al. // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 1849–1861.
- AHA/ACC; National Heart, Lung and Blood Institute. 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 / S. C. Jr. Smith, J. Allen, S. N. Blair et al. // *Circulation.*— 2006.— Vol. 113.— P. 2363–2372.
- Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study / L. Tenkanen, M. Manttari, P. Kovanen et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 166.— P. 743–748.
- Attenuation of progression of insulin resistance in patients with coronary artery disease by bezafibrate / A. Tenenbaum, E. Z. Fisman, V. Boyko et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 16.— P. 737–741.
- Fisman E. Z. Statins research unfinished Saga: desirability versus feasibility // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2005.— Vol. 4.— P. 16–21.
- Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study // *Circulat.*— 2000.— Vol. 102.— P. 21–27.
- Koren M. J., Hunninghake D. B. ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— Vol. 44.— P. 1772–1779.
- Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for the prevention of adverse event following percutaneous coronary revascularization — result of the PPAR study / D. L. Bhatt, D. P. Chew, C. Grines et al. // *Am. Heart J.*— 2007.— Vol. 1, № 1.— P. 134–143.
- Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients / A. Tenenbaum, M. Motro, E. Z. Fisman et al. // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 2032–2038.
- Bloomfield H. E. The role of fibrates in a statin world // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 166.— P. 715–716.
- Robins S. J. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: should statins or fibrates be first line lipid therapy? // *Curr Opin Lipidol.*— 2003.— Vol. 14.— P. 575–583.
- Robins S. J., Bloomfield H. E. Fibric acid derivatives in cardiovascular disease prevention: results from the large clinical trials // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2006.— Vol. 17.— P. 431–439.
- Verges B. Role for fibrate therapy in diabetes: evidence before FIELD // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2005.— Vol. 16.— P. 648–651.
- Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol / M. E. Brousseau, E. J. Schaefer, M. L. Wolfe et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350.— P. 1505–1515.
- Nicotinic acid-induced insulin resistance is related to increased circulating fatty acids and fat oxidation but not muscle lipid content / A. M. Poynten, S. K. Gan, A. D. Kriketos et al. // *Metabolism.*— 2003.— Vol. 52.— P. 699–704.
- Influence of extended-release nicotinic acid on non-esterified fatty acid flux in the metabolic syndrome with atherogenic dyslipidemia / G. L. Vega, N. B. Cater, S. Meguro, S. M. Grundy // *Am. J. Cardiol.*— 2005.— Vol. 95.— P. 1309–1313.
- McCormack P. L., Keating G. M. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia // *Drugs.*— 2005.— Vol. 65.— P. 2719–2740.
- Canner P. L., Furberg C. D., McGovern M. E. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project) // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 97.— P. 477–479.

24. *Insull W. Jr.* Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review // *South. Med. J.*— 2006.— Vol. 99.— P. 257–273.
25. *Schaefer E. J., Asztalos B. F.* Cholesterol ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein metabolism and heart disease risk reduction // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2006.— Vol. 17.— P. 394–398.
26. Increasing high-density lipoprotein cholesterol through cholesterol Ester transfer protein inhibition: a next step in the fight against cardiovascular disease? / *W. A. Van der Steeg, K. El-Harchaoui, J. A. Kuivenhoven, J. J. Kastelein* // *Curr. Drug. Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.*— 2005.— Vol. 5.— P. 481–488.
27. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study / *G. J. de Grooth, J. A. Kuivenhoven, A. F. Stalenhoef et al.* // *Circulation.*— 2002.— Vol. 105.— P. 2159–2165.
28. *Toth P. P., Davidson M. H.* Cholesterol absorption blockade with ezetimibe // *Curr. Drug. Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.*— 2005.— Vol. 5.— P. 455–462.
29. *Toth P. P., Davidson M. H.* Simvastatin plus ezetimibe: combination therapy for the management of dyslipidaemia // *Expert. Opin. Pharmacother.*— 2005.— Vol. 6.— P. 131–139.

Поступила 01.02.2008