

## Антиатерогенные эффекты микронизированного фенофибрата при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа

Н.В. Перова

ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава»

**О**писанные к настоящему времени механизмы действия фибратов могут быть представлены следующими положениями, отражающими их антиатеротромбогенные эффекты.

1. Широкий плейотропизм действия фенофибрата на целый ряд факторов, вовлеченных в атерогенез обусловлен его сильными лигандными свойствами к ядерному рецептору PPAR $\alpha$ , регулирующему синтез ключевых белков липопротеидов и, соответственно, проявлением комплекса липид – нормализующих эффектов.

2. Антиатерогенный плейотропизм фенофибрата в системе транспорта липидов в наибольшей степени проявляется при комбинированной дислипидемии, представляющей собой сочетание гиперхолестеринемии (даже не резко выраженной), гипертриглицеридемии и гипоальфахолестеринемии (сниженного уровня ХС ЛВП).

3. Фибраты рекомендуются как препараты первого выбора при гипертриглицеридемии, так как их снижающее действие на уровень ТГ наиболее выражено.

4. Снижение гипертриглицеридемии под воздействием фенофибрата обусловлено несколькими процессами: захваченные печенью свободные жирные кислоты активно подвергаются бета-окислению и в меньшей степени используются для синтеза ТГ. Это способствует снижению синтеза апо В и секреции в кровотоки ЛОНП. Активированный фенофибратом PPAR $\alpha$  способствует увеличению синтеза фермента ЛПЛ и уменьшению синтеза ингибитора этого фермента апо С III. В результате активного липопротеид-липолиза от частиц ЛОНП отщепляются дисковидные поверхностные фрагменты, содержащие преимущественно апо А и фосфолипиды (пре $\beta$ -ЛВП). Они обладают высокой способностью акцептировать ХС с мембран клеток; этому процессу обратного транспорта ХС из периферических клеток в печень способствует повышенный синтез основных белков ЛВП – апо AI и апо AII, индуцированный активированным PPAR $\alpha$ .

5. Акцептированный дисковидными частицами ЛВП ХС эстерифицируется с участием фермента ЛХАТ, и образовавшиеся эфиры ХС переносятся белком-переносчиком эфиров ХС от ЛВП к оставшимся

после липопротеидлиполиза остаткам (ремнантам) ЛОНП-ЛПП в обмен на их ТГ. Таким путем образуются мелкие и плотные частицы ЛНП, обогащенные эфирами ХС, которые являются плохим субстратом для ЛНП-рецепторов, окисляются и нерегулируемо поглощаются макрофагами, способствуя образованию злокачественных нестабильных атеросклеротических бляшек. Фенофибрат, образуя активную форму с PPAR $\alpha$ , нарушает ряд процессов, ведущих к образованию мелких, плотных атерогенных частиц ЛНП.

6. Таким образом, фенофибрат оказывает антиатерогенное действие как на процессы прямого, так и обратного транспорта ХС из периферических тканей, в том числе артериальной стенки в печень – основной орган, где он катаболизирует до желчных кислот и выводится из организма.

7. Множественные эффекты фенофибрата, проявляющиеся при дислипидемиях, характерных для метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, реализуются именно в снижении уровня ТГ, повышении уровня ЛВП, включая как ХС ЛВП, так и входящие в состав этих липопротеидов антиатерогенные белки апо А-I и А-II, а также в снижении концентрации фракции высокоатерогенных мелких плотных частиц ЛНП.

Результаты проведенных исследований позволили сделать заключение об эффективности использования микронизированного фибрата у лиц с сочетанием нарушения обмена липидов и углеводов в профилактике прогрессирования ангиографических и клинических проявлений коронарного атеросклероза [1].

Ключевым метаболическим звеном, обуславливающим взаимосвязь нарушений обмена липидов и углеводов, является резистентность тканей к инсулину, т.е. сниженная способность тканей к опосредованной инсулином утилизации глюкозы при нормальном или даже повышенном уровне инсулина в крови [2]. Инсулинорезистентность является ведущей причиной развития сочетания факторов риска как ССЗ, обусловленных атеросклерозом, так и сахарного диабета 2 типа – так называемого метаболического синдрома (МС). Основными компонентами МС являются следующие факторы риска:

- дислипидемия с преимущественным увеличением уровня в крови ТГ и со снижением ХС ЛВП; ХС ЛНП если повышен, то умеренно, но характеризуется преобладанием мелких плотных частиц ЛНП, обладающих особой атерогенностью;

- абдоминальное ожирение;
- артериальная гипертония;

- повышенный уровень глюкозы натощак или нарушенная толерантность к глюкозе. По мере исследования МС были выявлены дополнительные факторы, усугубляющие развитие атеротромбоза, в том числе повышенный уровень в крови фибриногена, мочевой кислоты, ингибитора тканевого активатора плазминогена и др.

Поскольку инсулинорезистентность тканей является одной из главных патогенетических причин развития сахарного диабета 2 типа, то при нем часто имеются сочетания компонентов МС, в частности характерная для него дислипидемия. Метаболический синдром в 3–4 раза повышает риск острых эпизодов и смерти от ИБС, в 2–3 раза — риск мозгового инсульта, в 10–20 раз риск окклюзивных заболеваний периферических артерий [3]. При этом среди населения МС встречается довольно часто [4], поэтому актуальным встал вопрос о специфической тактике его коррекции для профилактики не только сахарного диабета 2 типа, но и ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Как свидетельствуют результаты ряда проведенных исследований, профиль эффектов микронизированного фенофибрата оптимально соответствует тому, что требуется для коррекции атерогенных факторов МС, в первую очередь его специфической дислипопротеидемии [5, 6, 7]. Микронизированный фенофибрат снижает ТГ максимально (на 32–53%) при их высоком уровне, т. е. при IIв и IV типах ГЛП, а при нормальных и погранично повышенных уровнях ТГ — при IIа типе ГЛП — на 15–43%. Повышение ХС ЛВП под действием фибрата варьирует от 2 до 34%, в зависимости от их исходного уровня: чем ниже уровень ХС ЛВП, тем выше эффект. По данным разных исследований, повышенный ХС снижается на 17–27%, ХС ЛНП — на 17–35%. Микронизированный фенофибрат оказывает антиатерогенное действие на содержание аполипопротеинов, снижая атерогенные апо В на 6–30%, наследственно детерминированную форму ЛП(а) на 7–23% и повышает антиатерогенные апо AI и AII на 5–23%. Кроме того, микронизированный фенофибрат снижает содержание в крови таких компонентов МС, как фибриноген (на 7–23%) и мочевую кислоту (до –30%).

Таким образом, многосторонние эффекты микронизированного фенофибрата, обусловленные тем, что он является мощным агонистом ядерного рецептора PPAR $\alpha$ , дифференцированно соответствуют целям коррекции ДЛП и других метаболических нарушений, сопряженных с инсулинорезистентностью при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа.

По поводу клинической эффективности Липантила 200 М следует привести ряд исследований, хотя их меньше, чем проведено со статинами. Эти исследования, небольшие по объему, начались с конца 80-х и

начала 90-х годов прошлого века. Так при ангиографическом исследовании влияния фенофибрата на степень сужения бедренной артерии была показана ее регрессия на 11% [8]. В небольшом ангиографическом исследовании: применение фенофибрата в течение 21 месяца у больных с атероматозным поражением коронарных артерий сердца — было выявлено значимое уменьшение площади атероматозных сужений и более частая их регрессия по сравнению с группой, получавшей только гипополипидемическую диету [9].

**Ангиографически документированное исследование DAIS стало решающим в отношении доказательств способности микронизированного фенофибрата замедлять прогрессирование атеросклеротических сужений коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа [10, 11, 12].**

Для сахарного диабета 2 типа, как было указано выше, нехарактерно значительное повышение ХС ЛНП. Несмотря на это, риск развития ССЗ, связанный с атеросклерозом, в первую очередь КБС, у больных сахарным диабетом значительно выше: в 2–4 раза, чем в общей популяции [13,14]. В проспективном исследовании сахарного диабета, проведенном в Великобритании (UKPDS) была выявлена ассоциация между уровнем глюкозы в крови и риском макроваскулярных и микроваскулярных ССЗ, включая КБС [15]. Однако и при метаболическом синдроме, который является предиктором сахарного диабета 2 типа, также значительно повышен риск развития КБС [16]. Описан ряд сходных механизмов развития МС и сахарного диабета 2 типа, включая инсулинорезистентность и специфическую ДЛП [17]. Но даже при значительно меньшем, чем у фибратов, действии статинов на уровни ТГ и ЛВП при сахарном диабете типа 2, статины оказывают действие по снижению риска осложнений и смертности от КБС не менее, а даже более выраженное, чем в общей популяции [18] (см. табл.).

Первым исследованием, специально запланированным для изучения влияния лечения дислипидемий микронизированным фибратом на развитие ангиографических проявлений коронарного атеросклероза и риска острых эпизодов КБС у больных сахарным диабетом 2 типа (первичные задачи) было международное, проведенное в странах Европы и Канаде, плацебо контролируемое, двойное слепое исследование DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) [10,11,12]. Вторичными задачами исследования DAIS было охарактеризовать действие микронизированного фенофибрата на уровень ряда липидных показателей у больных диабетом 2 типа, а также безопасность его применения. В исследование были включены 418 больных сахарным диабетом 2 типа в возрасте 40–65 лет. Диагноз ставился на основании следующих показателей:

- глюкоза натощак в плазме  $\geq 7,8$  ммоль/л, в капиллярной крови  $\geq 6,7$  ммоль/л, или
- уровень глюкозы через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы в плазме крови  $\geq 11,1$  ммоль/л, в капиллярной крови  $\geq 10,1$  ммоль/л, или
- диагноз сахарного диабета 2 типа в стадии компенсации, без кетоацидоза.

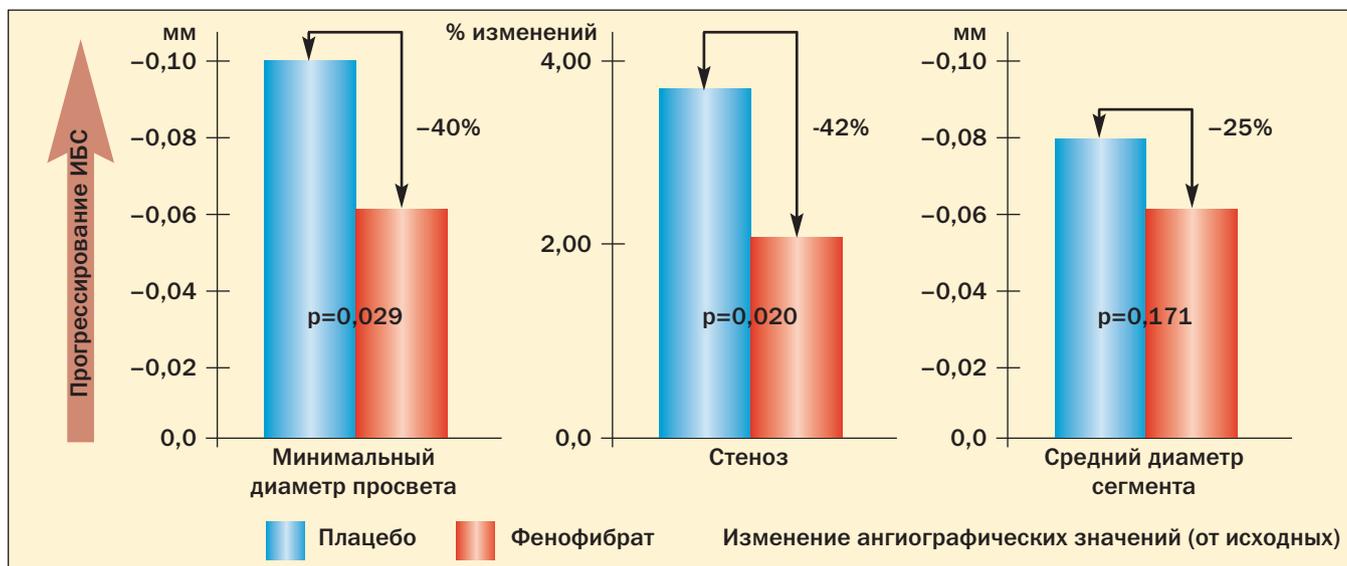


Рис. 1. Терапия микролизированным фенофибратом снижает прогрессирование коронарного атеросклероза (исследование DAIS)

Исходный уровень липидов был одинаковым в группе активного лечения фенофибратом ( $n=207$ ) и в группе контрольной, получавшей плацебо ( $n=211$ ). Уровень общего ХС составлял в среднем около 5,5 ммоль/л, ТГ – 2,6 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,4 ммоль/л, ХС ЛВП – около 1 ммоль/л. Группы не различались по половому составу, возрасту, количеству курильщиков. Примерно половина пациентов имела в анамнезе КБС. Период лечения составил в среднем 3,2 года.

До и после лечения всем пациентам было проведено коронаро-ангиографическое исследование с определением трех параметров поражения коронарных артерий сердца:

- средний диаметр просвета сосуда в пораженном сегменте;
- минимальный диаметр просвета сосуда в наиболее узком месте пораженного сегмента;
- процент диаметра просвета сосуда в точке максимального стеноза от диаметра нормального участка сосуда, принятого за 100%.

В результате проведенного лечения микролизированным фибратом по сравнению с группой плацебо значительно снизился уровень в плазме крови ТГ на 30%, общего ХС – на 9,8%, ХС ЛНП – на 5%, уровень ХС ЛВП достоверно увеличился на 7%.

Частота побочных эффектов не различалась в группе лечения фенофибратом и плацебо и была очень низкой.

При анализе ангиографических конечных точек в группе, получавшей фенофибрат, было выявлено достоверно меньше на 40% сужения минимального диаметра просвета сосуда на месте наибольшего стеноза. Прогрессирование процента стеноза в группе лечения фенофибратом было на 42% меньше, чем в группе плацебо (рис. 1). Хотя дизайн исследования DAIS не был рассчитан на анализ клинических конечных точек, но сумма всех случаев смертей, инфарктов миокарда, числа транслюминальной коронарной ангиопластики, аортокоронарного шунтирования в группе, принимавшей фенофибрат, была на 23% меньше, чем в группе плацебо (рис. 2). Эта цифра

была сходной с данными, полученными в подгруппах с диабетом 2 типа в больших клинических программах с использованием правастатина: CARE [19], LIPID [20], гемфиброзила: VA-HIT [21].

Результаты исследования DAIS указали на то, что:

- спектр липидов сыворотки крови должен быть определен у всех больных сахарным диабетом 2 типа;
- ДЛП у больных диабетом 2 типа необходимо лечить, даже если отклонения в уровне липидов не резко выражены;
- если оздоровление стиля жизни и контроль гликемии не приводят к достижению целевых уровней липидов, показано медикаментозное лечение ДЛП при диабете;
- для лечения ДЛП, свойственной сахарному диабету 2 типа, адекватен микролизированный фенофибрат, который не только корригирует ряд проявлений ДЛП, но и ведет к снижению прогрессирования атеросклеротических поражений коронарных артерий.

#### Результаты исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes).

Самое большое международное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование действия фибратов при сахарном диабете 2 типа было проведено в 63 госпиталях Австралии, Новой Зеландии и Финляндии с микролизированным фенофибратом и называлось Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) [22].

Уровни липидов в плазме крови мониторировались, начиная с 4 месяцев исследования. В группе, принимавшей фенофибрат, в этой точке уровень общего ХС снизился на 11%, ХСЛНП – на 12%, общих ТГ – на 29%, а уровень ХС ЛВП повысился на 5%. Было обнаружено действие фенофибрата и на уровни основных аполипопротеинов: повышение апо АI на 3,9% и апо АII на 28%, при снижении основного апо белка ЛНП и ЛОНП – апо В на 13,6%.

При этом не было получено достоверности в снижении на 11% первичной конечной точки, т. е. суммарной частоты смертельных и несмертельных острых эпизодов КБС. Причиной этого могло быть в 2 раза

Таблица

Снижение смертности от ИБС у лиц без диабета и больных сахарным диабетом 2 типа

Исследование	Диабет	n	Разница препарат: плацебо
4S (Pyorala K et al. Diabetes Care, 1997, 20:614–620)	Нет Да	4242 202	–42% –35%
HPS (Lempiainen P et al. Circulation, 1999, 100:123–128)	Нет Да	14573 5963	–16% –19%
VA-HIT (Robins S., Current opin. in lipidol. 2003, 14:1–14)	Нет Да	1748 769	–1% –39%

более частое применение в группе плацебо «других» гиполипидемических средств, в основном статинов — в 17% случаев против 8% случаев в группе лечения фенофибратом ( $p < 0,0001$ ). Статистический анализ результатов (с использованием регрессионного анализа Кокса), с введением поправки на различную частоту применения статинов в группах, получавших фенофибрат и плацебо, привело к увеличению различия между частотой суммарного показателя острых эпизодов ИБС в группе лечения фенофибратом против плацебо до –19% ( $p = 0,01$ ), общей частоты острых эпизодов ССЗ — на 15% ( $p = 0,004$ ). В группе фенофибрата достоверно снизились частота госпитализаций по поводу стенокардии на 18% и частота нетравматических ампутаций на 38%. Среди пациентов без предшествующих ССЗ, общая частота острых эпизодов ССЗ достоверно снизилась на 19%, для пациентов, имевших ССЗ, не произошло изменений в частоте этого показателя. По другим отдельным вторичным конечным точкам, включая инсульты, смертельные сердечно-сосудистые эпизоды, смертность в связи с ИБС, а также общую смертность, значимых различий между группами, получавшими фенофибрат и плацебо, не выявлено.

Достоверно больший эффект на общую частоту сердечно-сосудистых эпизодов фенофибрат оказывал у более молодых пациентов, т. е. моложе 65 лет.

В комментариях по материалам результатов исследования FIELD, представленных на Конгрессе Американской ассоциации сердца в ноябре 2005 г. в Далласе (Техас, США), один из крупнейших липидологов мира A. Gotto говорил о том, что особый интерес представляет подгруппа с комбинированным лечением фенофибратом и статинами, которая не дала нежелательных явлений, подобно ранее описанным для комбинаций безафибрата и гемфибролиза со статинами. По его мнению, все пациенты с диабетом, подобные тем, что участвовали в исследовании FIELD, должны получать статины, а те из них, которые имеют повышенный уровень ТГ или не имеют каких-бы то ни было проявлений ССЗ, или имеют проявления МС, или не достигли повышения ХС ЛВП, нуждаются в их комбинации с фенофибратом.

При оценке эффективности применения фенофибрата у больных диабетом 2 типа необходимо подчеркнуть выявленную способность фенофибрата статистически значимо и выражено снижать на 30%

( $p < 0,001$ ) частоту применения лазерной терапии ретинопатии, что отражает замедление прогрессирования ретинопатии. Также было зарегистрировано снижение альбуминурии, т. е. меньшее прогрессирование и большую регрессию альбуминурии ( $p < 0,002$ ), что свидетельствовало об уменьшении прогрессирования почечных поражений. Эти эффекты фенофибрата очень важны для улучшения прогноза течения диабе-

та 2 типа и снижения микрососудистых осложнений сахарного диабета.

Фенофибрат показал хорошую переносимость: к концу клинического исследования препарат был отменен у сходного числа пациентов двух групп: у 950 (19%) пациентов, получавших плацебо, и у 954 (20%) пациентов из группы фенофибрата. Большинство случаев выбытия были обусловлены общим ухудшением состояния здоровья, отклонениями лабораторных показателей, отзывом согласия и незначительно выраженными побочными эффектами препарата, частота которых оказалась сходной в группах фенофибрата и плацебо. У 1-го пациента из группы плацебо и у 3 пациентов из группы фенофибрата были выявлены проявления рабдомиолиза, но они постепенно исчезли при отмене лечения. Эти случаи не были связаны с приемом статинов. Прием фенофибрата был ассоциирован с увеличением риска панкреатита, однако общее количество случаев было незначительным: 40 (0,8%) против 23 (0,5%) в группах фенофибрата и плацебо, соответственно. В группе фенофибрата было замечено некоторое повышение риска тромбозомалии легочной артерии –1,1% против 0,7% в группе плацебо. Других значимых нежелательных эффектов не наблюдалось.

В программе FIELD в подгруппе больных с МС не было выявлено какого-либо лучшего эффекта фенофибрата по сравнению со всей группой пациентов, включенных в исследование. Это не согласуется с данными ранее проведенных исследований с другими фибратами (WHO study, Helsinki Heart Study, VIP study, VA-HIT) [23], в которых была выявлена большая их эффективность по снижению показателей ССЗ в подгруппах с компонентами метаболического синдрома или сахарного диабета. Это различие может быть связано, во-первых, с тем, что в исследовании FIELD все пациенты имели сахарный диабет 2 типа и, соответственно, инсулинорезистентность; во-вторых, с особенностями спектра липопротеидов: в исследовании FIELD средний уровень ХС ЛВП был довольно высок (в среднем, 1,10 ммоль/л). Более выраженное снижение общей частоты сердечно-сосудистых эпизодов было достигнуто в подгруппах со сниженным ХС ЛВП и с сочетанием сниженного уровня ХС ЛВП и повышенного уровня ТГ. С исходно высоким уровнем ХС ЛВП связан и довольно малый его прирост: на протяжении всего исследования он колебался от +5% до



Рис. 2. Терапия микронизированным фенофибратом снижала число клинических событий на 23%\*

+2% к его концу, что также может быть одной из причин недостоверности снижения частоты первичной конечной точки, обусловленной, по всей вероятности, недостаточностью снижения развития коронарного атеросклероза (или атеротромбоза) в группе фенофибрата по сравнению с группой плацебо. Тем более что фибраты имеют антикоагулянтные свойства [24].

Надо отметить, что в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований, ставивших задачу определить эффективность снижения острых эпизодов ССЗ не была достигнута цель снижения первичных конечных точек, включающих коронарную смертность и несмертельный инфаркт миокарда. К таким программам относится PROactive study [25] — программы, в которой исследовалась эффективность пиоглитазона — агониста PPAR $\gamma$  у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также IDEAL study [26] — исследовании, в котором изучались клинические эффекты двух статинов: симвастина в стандартных дозах (20 и 40 мг/день) и аторвастатина в дозе (80 мг/день) у пациентов с манифестированной, но стабильной КБС.

Однако в исследовании FIELD, как и в программах PROactiv и IDEAL, было выявлено значительное положительное действие на ряд вторичных конечных точек, таких как общая смертность, несмертельный инфаркт миокарда, мозговой инсульт, операции реваскуляризации. При обсуждении этих результатов ряд ученых высказывали мысль, что это могло быть связано с тем, что первичные точки в этих исследованиях, включая и FIELD, были выбраны не достаточно корректно, они не соответствовали мощности, длительности исследования, характеру заболеваемости ССЗ включенных пациентов. Однако эти исследования дали большую информацию о природе ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и/или метаболическим синдромом.

В ряде больших рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований со статинами было выявлено снижение на 25–85% коронарных эпизодов и общей смертности во вторичной профилактике, т. е. у больных ИБС. Именно поэтому, очевидно, в 2 раза большая частота применения статинов, назначенных вне рамок исследования FIELD в группе плацебо,

маскировала разницу по коронарным эпизодам между группой фенофибрата и плацебо.

Из данных исследования FIELD можно сделать заключение, что в первичной профилактике ССЗ у больных диабетом 2 типа без повышенного ХС ЛНП фенофибрат может быть альтернативой статинам для того, чтобы предупредить развитие макро- и микро-сосудистых эпизодов. Но во вторичной профилактике острых событий, связанных с ССЗ, у больных диабетом 2 типа, уже имеющих проявления ССЗ, преимущественно ИБС, целесообразно начинать липид-корректирующую терапию со статинов. Остается под вопросом, в каких случаях можно достигнуть дополнительных успехов и каковы будут эти успехи при добавлении к статинам фенофибрата. Безопасность такой комбинации показана в исследовании FIELD. Ответ на этот вопрос может дать исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором все включенные 10 000 больных диабетом 2 типа принимают как базовую терапию симвастатин. Половина из них рандомизирована в группу, получающую фенофибрат, другая половина — плацебо. Результаты исследования ACCORD будут получены в 2009 г.

Отсутствие в исследовании FIELD значимых преимуществ в профилактике развития ССЗ при лечении фенофибратом больных диабетом 2 типа с набором компонентов МС натолкнула на мысль об исследовании эффектов комбинации фенофибрата с метформином, обладающим корректирующим влиянием на инсулинорезистентность. Было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование [27] с целью ответить на вопрос, будет ли комбинация фенофибрата с метформином нормализовать компоненты МС более эффективно, чем монотерапия каждым из них. Исследование проведено на 683 пациентах 18–75 лет с МС по критериям Американской национальной образовательной программы по холестерину (NCEP), т. е. при наличии  $\geq 3$  критериев, включая  $\geq 2$  биохимических отклонений. Пациенты рандомизированы на 7 подгрупп, получавших комбинацию фенофибрата и метформина в разных дозах, монотерапию каждым из них или плацебо в течение 3 меся-

цев. Нормализацией считали отсутствие биохимических отклонений, входящих в критерии через 3 месяца терапии. Наибольший процент нормализовавшихся биохимические критерии метаболического синдрома — 17,4% оказалось в группе, получавшей комбинацию фенофибрата (в дозе 160 мг/день) с метформинном (в дозе 1700 мг/день), тогда как при монотерапии фенофибратом в той же дозе частота указанной нормализации была достоверно ниже и составила 5,8%, а при монотерапии метформинном — 5,0%. Оказавшаяся наилучшей комбинация фенофибрата с метформинном привела к нормализации уровня глюкозы натощак у 39,4% пациентов, ТГ — у 55% и ХС ЛВП — у 35%. Клиническую эффективность такой комбинированной терапии метаболического синдрома в отношении профилактики развития ССЗ и сахарного диабета 2 типа предстоит еще изучить.

В настоящее время абсолютно ясно, что патогенез ССЗ, связанный с атеросклерозом и атеротромбозом, многофакториален, и должен быть глобальным подход к их профилактике и лечению. Очевидно, нельзя надеяться на то, что будет найдено одно магическое средство для профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом. Комбинированная терапия, которая доводит все имеющиеся индивидуальные риск-факторы до целевых уровней, по-видимому, является лучшим подходом в настоящее время. Результаты значительного количества исследований свидетельствуют о том, что микронизированный фенофибрат должен занять одно из ключевых мест такой комбинированной профилактики ССЗ, обусловленной атеротромбозом, при различных состояниях высокого риска, в том числе при комбинированных ДЛП, связанных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

## Литература

- Haffner SM., Reexamining the risks of coronary artery disease. *Drug Benefit Trends* 2001;13 Suppl A: S5-S14.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1602.
- Donahue RP, Orchard J. Hyperinsulinemia and insulin resistance associations with cardiovascular risk factors and disease. *Cardiovasc Risk Factors* 1993;1: 12-18.
- Vckeigue PM. Epidemiology of the insulin resistance syndrome in South Asians and Europeans. *Cardiovasc Risk Factors* 1993; 3: 27-35.
- Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate. A review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 1995; 54 (4): 615-63
- Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 912-916.
- Batfour JA, McTavish D, Heel RC. Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs* 1990;40: 260-290.
- Erikson U., Hulmius G., Hemmingsson A et al. Repeat femoral arteriography in hyperlipidemic patients, a study of progression and regression of atherosclerosis. *Acta Radiol* 1988; 29: 303-309.
- Hahmann H, Bunte I, Helwig N et al. Progression and regression of minor coronary arterial narrowings by quantitative angiography after fenofibrate therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67:957-961.
- McLaughlin PR, Gladstone P, The Diabetes Atherosclerosis intervention Study (DAIS): quantitative coronary angiographic analysis of coronary artery atherosclerosis. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1998; 44: 249-256.
- Steiner G. Coronary artery disease in diabetes: results of the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Drug Benefit Trends* 2001; 13 Suppl.A: S15-S21.
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnena T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes). Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975-980.
- Grundey SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95: 1-4.
- Haffner SM, Alexander CM, Cook TL et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analysis in the Scandinavian Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. For the Cholesterol And Recurrent Events trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J et al. Effects of pravastatin in 3 260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000; 355: 1871-1875.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-2604.
- The FIELD investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*.2005;366:1849-1861.
- Chapman MJ. Fibrates: therapeutic review. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006; 6: 11-20.
- Schonfeld G. The effects of fibrates on lipoprotein and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; 111: 161-174.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1889.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (LDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
- Kastelein JJ, on behalf of the fenofibrate/metformin study group. Normalization of metabolic syndrome using fenofibrate, metformin or their combination. *Circulation* 2005; 112 (Suppl): Abstract 3878.