

Фенофибрат в лечении атерогенных дислиппротеидемий и атеросклероза

Н.В. Перова

ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава»

Введение

Фенофибрат микронизированный (в форме частиц, измельченных до размера микронов) относится к фибратам — производным фиброевой кислоты третьего поколения (рис. 1). Микронизированный фенофибрат, как и все другие фибраты: клофибрат (первое поколение, в настоящее время не используется), гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат (второе поколение), — является лекарственным препаратом, нормализующим уровень в плазме крови ряда показателей спектра липопротеидов. Наиболее сильное снижающее действие фибраты оказывают на уровень триглицеридов (ТГ) как показателей содержания атерогенных — аполипопротеин (апо) В содержащих липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и их остатков после липопротеидлиполиза — ремнантов ЛОНП или липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП). Степень снижения уровней ТГ прямо зависит от их исходных значений и обычно колеблется в пределах 30–50%. Фибраты снижают также уровни общего ХС и ХС, входящего в состав наиболее атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), на 15–20%. Снижение ХС и ХС ЛНП под действием фибратов, в частности это было доказано для микронизированного фенофибрата, более выражено при IIa типе гиперлипидемии (ГЛП), т. е. при изолированной гиперхолестеринемии [1, 2, 3]. Фибраты более выражено, чем статины, повышают ХС, входящий в состав антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП), — обычно на 5–25%, что зависит от исходного уровня ХС ЛВП: чем он ниже, тем больше степень повышения [2,4].

Первое рандомизированное, многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование эффективности фибратов в первичной профилактике ИБС было проведено в 70-х годах прошлого столетия в исследовании ВОЗ (WHO Clofibrate Study), в котором 15 745 мужчин без признаков ишемической болезни сердца (ИБС) получали клофибрат в течение 5 лет [5]. В результате этого исследования было показано, что количество несмертельных случаев инфаркта

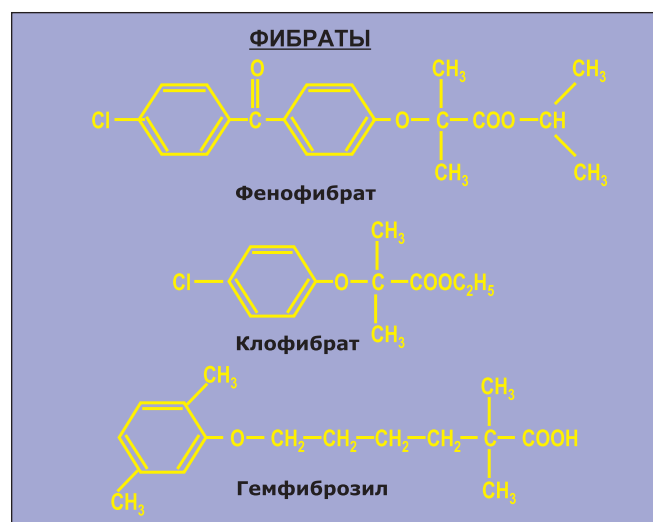


Рис. 1. Химические формулы фибратов

миокарда в группе, получавшей клофибрат, ниже на 25% ($p < 0,05$), чем в группе плацебо, а количество острых коронарных эпизодов ниже на 20%. Однако было обнаружено увеличение смертности от не-сердечно-сосудистых заболеваний (не-ССЗ), в частности от онкологических заболеваний. Это на многие годы дискредитировало фибраты в глазах врачей. Однако в последующем при длительном наблюдении за группами, получавшими лечение клофибратом или плацебо, не было обнаружено значимых различий между ними в частоте рака [6]. В рандомизированных, проспективных, плацебо-контролируемых программах по первичной и вторичной профилактике ССЗ с использованием фибратов новых поколений, в частности фенофибрата, было показано, что при положительных воздействиях на уровень в плазме крови липидных и аполипопротеиновых показателей спектра липопротеидов, на клинические эпизоды ИБС и на ангиографические проявления коронарного атеросклероза, они не имеют нежелательных явлений, ранее показанных для фибрата первого поколения — клофибрата [7–11].

Механизмы действия фенофибрата

Многофакторность действия на ключевые системы обмена липопротеидов объясняется тем, что фибраты (в основном исследования проведены с фенофибратом) являются агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (или пролифератором пероксисом — органелл клетки) [12]. Их полное английское название Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, сокращенное — PPAR-s. PPAR-s — это транскрипционные факторы, непосредственно влияющие на активность генов. Функция PPAR-s в клетке состоит в том, что они интегрируют («обрабатывают») сигналы, которые в форме определенных веществ — лигандов поступают в клетку из окружающей среды, соединяются с PPAR и индуцируют клеточный ответ, изменяя функционирование соответствующих генов. Лигандами, или агонистами основных изоформ PPAR-s, являются природные соединения, включая жирные кислоты и их метаболиты, простагландины, и синтетические соединения: фибраты, статины, тиазолидиндионы, стероидные противовоспалительные средства и др.

Фармакологические исследования с применением фибратов и тиазолидиндионов в качестве лигандов PPAR позволили охарактеризовать роль этих рецепторов в регуляции нарушений обмена липидов, углеводов и в атерогенезе [13, 14].

Описано три изоформы PPAR: α , β/δ и γ . Они встречаются в различных тканях организма и выполняют специфические функции. PPAR α локализован в основном в печени, мышцах, жировой ткани, почках и сердце, где он стимулирует гены белков, способствующих катаболизму липидов, что приводит к активации липопротеидлиполиза, а также β -окислению жирных кислот за счет активации их генов и усиления синтеза основных структурных и функциональных апобелков, рецепторов и ферментов, вовлеченных в этот процесс.

При нормальных физиологических условиях PPAR на уровне генов осуществляют баланс между окислением жирных кислот в гепатоцитах (PPAR α) и их накоплением в адипоцитах (PPAR γ), контролируя запасание и расход энергии в организме. Решающую

роль в развитии специфических нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме играет PPAR α . И, соответственно, через воздействие на этот ядерный рецептор осуществляется наиболее эффективная коррекция дислипидемий (ДЛП) при метаболическом синдроме.

Обнаружение PPAR и активации PPAR α фенофибратом позволило расшифровать механизм действия фибратов. Иными словами, используя фибраты, врачи уже более 30 лет, сами того не осознавая, применили генную терапию в лечении атеросклероза!

Фенофибрат, как позднее выяснилось, и другие фибраты, после соединения с молекулой PPAR- α активируют его, образуя активный комплекс (гетеродимер) с ретиноидным X рецептором (RXR), действующим на экспрессию генов белков, регулирующих процессы обмена липопротеидов [15, 16], а именно (рис. 2):

- гена фермента липопротеидлипазы (ЛПЛ), экспрессия которого увеличивается под влиянием активированной формы PPAR- α ;
- при этом снижается экспрессия гена апо СIII — ингибитора фермента ЛПЛ [17];
- увеличивается экспрессия генов ферментов, вовлеченных в β -окисление жирных кислот;
- активируются гены апо AI и апо AII — основных апобелков ЛВП [18].

Поэтому защитные против атерогенных сдвигов в спектре липопротеидов эффекты фенофибрата проявляются в снижении синтеза ТГ из жирных кислот и, соответственно, сборки и секреции ЛОНП, активации их липопротеидлиполиза; чему способствует и снижение синтеза апо СIII — основного ингибитора ЛПЛ [17]. Наряду с этим происходит увеличение синтеза апо AI и AII — антиатерогенных белков ЛВП, осуществляющих обратный транспорт ХС из мест его накопления, в частности из артериальной стенки в печень, где ХС катаболизирует до желчных кислот и выводится с желчью из организма.

Благодаря активации бета-окисления жирных кислот и снижения их количества, используемого для синтеза ТГ, а также активации липопротеидлиполиза липопротеидных частиц, эти частицы менее богаты ТГ и обогащены эфирами ХС, которые переносятся на них из частиц ЛВП белком, переносящим эфиры холестерина (БПЭХС). Под действием фенофибрата уменьшается количество этих высокоатерогенных мелких, плотных, легко окисляющихся частиц ЛНП со сниженной афинностью к ЛНП-рецепторам, которые характерны для комбинированной дислипидемии при метаболическом синдроме или сахарном диабете типа 2 [19]. За этим следует увеличение количества окисленных ЛНП в стенке артерий, их захвата макрофагами и превращения последних в пенные клетки. Макрофаги и пенные клетки вырабатывают ряд биологически активных веществ, в том числе факторов воспаления: цитокинов, простагландинов, интерлейкинов, лейкотриенов, фактора некроза опухоли и др. Таким образом, под действием фенофибрата снижается воспалительный компонент атеросклеротического процесса. Отражением этого при лечении фенофибратом является уменьшение уровня



Рис. 2. Фенофибрат — агонист ядерного рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR α): комплекс действий на гены синтеза белков системы липопротеидов, вовлеченных в атерогенез, приводящий к нормализации этой системы

Таблица 1

Динамика уровней липидов (ммоль/л) при IIa (n=105) и IIb (n=105) типах гиперлипидемии

Точка обследования	ХС общий		ТГ		ХС ЛНП		ХС ЛВП	
	IIa	IIb	IIa	IIb	IIa	IIb	IIa	IIb
До диеты	7,17±0,13	7,63±0,09	2,03±0,08	3,25±0,08	5,77±0,14	5,22±0,08	1,21±0,08	1,00±0,03
После диеты Точка 0	7,60±0,12	7,46±0,09	1,55±0,05	3,27±0,10	5,64±0,12	4,92±0,08	1,23±0,04	1,07±0,03
Месяцы лечения								
1	5,66±0,13***	6,03±0,11***	1,10±0,05***	2,05±0,08***	3,80±0,12	3,91±0,11	1,37±0,04*	1,20±0,03**
2	5,59±0,1***	5,67±0,10***	1,08±0,0***	1,77±0,08***	3,74±0,11***	3,60±0,09***	1,36±0,04*	1,25±0,03***
3	5,53±0,10***	5,56±0,10***	1,12±0,05***	1,80±0,07***	3,59±0,10***	3,43±0,09***	1,42±0,04**	1,31±0,03***

Примечание. По сравнению с точкой 0 парный t-критерий Стьюдента: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

С-реактивного белка и белка острой фазы воспаления — фибриногена, который одновременно играет немаловажную роль в тромбообразовании.

В проспективных популяционных исследованиях было показано, что не только больные сахарным диабетом 2 типа и с метаболическим синдромом, но и больные с коронарной болезнью сердца (КБС) часто имеют меньший размер частиц ЛНП, чем лица без КБС [20], а у лиц, имевших меньший размер частиц ЛНП, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и других проявлений КБС выше [21, 22]. Уже в 1994 г. появились данные, что при медикаментозном снижении количества мелких плотных ЛНП происходит значительное улучшение ангиографических проявлений коронарного атеросклероза [23].

Эти данные побудили исследователей к проведению работ по изучению различных корректирующих уровень липидов препаратов в отношении их влияния на субфракционный спектр ЛНП и связи таких изменений с показателями развития атеросклеротического процесса.

Анализ подгрупп в большом клиническом исследовании, проведенном в Станфорде (SCRJP), показал, что лица с малыми плотными ЛНП в большей степени отвечают на липидснижающую терапию положительными ангиографическими изменениями, а сдвиги в подклассах ЛНП могут лучше предсказывать ангиографические изменения, чем уровень ЛНП [24].

Данные литературы о влиянии на спектр ЛНП наиболее широко используемых гиполлипидемических препаратов — статинов — весьма разноречивы и большинство из них сводятся к заключению, что статины в примерно одинаковой и значительной степени снижают уровень в плазме крови частиц ЛНП разного размера и плотности.

Фибраты повышают активность фермента ЛПЛ, что ведет к увеличению катаболизма ТГ-богатых ЛП, уровня ХС ЛВП, к сдвигу в размере и плотности частиц ЛНП: от малых, плотных частиц ЛНП к более крупным частицам, имеющим хорошее сродство к ЛНП-рецепторам. Этот направленный на субфракционный спектр ЛНП эффект является специфической особенностью антиатерогенного действия фибратов [25, 26]. Увеличение частиц главного пика было обнаружено при лечении микронизированным фено-

фибратом также и лиц с гиперлипидемией IIa типа, что трактовалось как дополнительный механизм снижения риска КБС [27].

В результате под действием фибратов происходят положительные изменения не только в липопротеидах, находящихся в кровотоке, но и в клеточных и тканевых процессах, от которых зависит судьба атеросклеротической бляшки [28].

Исследования корректирующего ДЛП действия фенофибрата

Результаты положительных воздействий фенофибрата на отдельные показатели ДЛП через активацию PPAR продемонстрированы в ряде клинических исследований с использованием биохимических методов характеристики уровня липопротеидов отдельных классов.

В крупном открытом 6-месячном исследовании, проведенном в Бельгии на большом контингенте — 1148 пациентов с дислипидемиями, было показано, что лечение микронизированным фенофибратом приводит в среднем к снижению уровня ХС ЛНП на 24,4%, ТГ — на 36,6% и повышению среднего уровня ХС ЛВП на 15,2% [29].

Сходные результаты были получены в Германии в программе мониторинга 12-недельного применения микронизированного фенофибрата врачами общей практики у 9884 пациентов [30]. Это исследование, проведенное на таком большом количестве больных с различными дислипидемиями, позволило прийти к заключению, что чем больше отклонение от нормы каждого показателя, тем выраженнее эффект нормализующего воздействия микронизированного фенофибрата. Снижение ХС ЛНП составляло 22–23%, уровень ТГ снижался в среднем на 30% при одновременном повышении ХС ЛВП на 24–25%. Микронизированный фенофибрат переносился хорошо, нежелательные побочные эффекты были выявлены у 3,8% пациентов и только в 0,4% они носили характер серьезных.

Поскольку снижение ХС ЛВП имеет самостоятельное атерогенное значение, было проведено специальное исследование, в котором было доказано повышающее уровень ХС ЛВП действие микронизирован-

ного фибрата в зависимости от исходного значения ХС ЛВП на 7098 пациентах с дислипидемиями [31]. Степень повышения ХС ЛВП была максимальной — на 90,2% при очень низком исходном уровне ХС ЛВП <0,65 ммоль/л (n=254). В когорте лиц с уровнем ХС ЛВП <0,90 ммоль/л (n=2078) степень повышения ХС ЛВП составила 44,39%, при уровне ХС ЛВП <1,03 ммоль/л (n=3535) его повышение составило 36,1%.

В России с 1995 г. в ряде ведущих клиник проводились программы по 2–6-месячному лечению микро-низированным фенофибратом больных КБС и лиц высокого риска, в том числе больных сахарным диабетом 2 типа. Их результаты по липидснижающему действию в основном укладывались в рамки данных, уже известных из зарубежной литературы [29].

Результаты Российского многоцентрового исследования действия микро-низированного фенофибрата на ДЛП и другие факторы атерогенеза

В 1998 г. было закончено первое в России достаточно крупное многоцентровое 3-месячное исследование, в котором участвовало 7 центров: 3 центра в Москве, 2 — в С.-Петербурге, по одному в Тюмени и Уфе. В цели этого исследования входило определение действия микро-низированного фенофибрата — Липантила 200 М — на отдельные показатели липидного спектра крови в зависимости от их исходного уровня, фибриноген и мочевую кислоту, а также получение данных по его безопасности у пациентов с гиперлипидемией Па и Пв типа, имеющих высокий риск КБС. Далее приводятся данные указанного исследования от имени группы руководителей каждого центра:

- г. Москва — Н.Н. Грацианский, Л.Б. Лазебник, Б.А.Сидоренко;
- г. Санкт-Петербург — В.С. Гуревич, А.Д. Денисенко;
- г. Тюмень — С.В. Шалаев;
- г. Уфа — Л.Н. Мингазетдинова.

В исследование было включено 210 пациентов — по 30 человек из каждого участвующего центра: 110 муж-

чин и 100 женщин 30–69 лет. Критерием включения был уровень в сыворотке крови общего ХС $\geq 6,47$ ммоль/л, или ХС ЛНП $\geq 4,14$ ммоль/л. В исследование включались как пациенты с изолированной гиперхолестеринемией, т.е. с уровнем ТГ <2,26 ммоль/л (Па тип ГЛП, n=105), так и пациенты с комбинированной гиперлипидемией, т.е. наряду с гиперхолестеринемией имевшие уровень ТГ $\geq 2,26$ ммоль/л (Пв тип ГЛП, n=105). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне ТГ <4,5 ммоль/л [32].

Высокий риск острых эпизодов ИБС был обусловлен наличием у большинства пациентов следующих заболеваний: ИБС, стенокардия — у 142 человек, ИМ в анамнезе — у 71, артериальная гипертензия — у 127, церебральные острые эпизоды в анамнезе и цереброваскулярная недостаточность — у 56, сахарный диабет 2 типа — у 30 человек, подагра и гиперурикемия — у 32, сердечная недостаточность — у 13 обследованных. Большинство пациентов (53%) имели избыточный вес (ИМТ >25< 30), и 27% имели ожирение (ИМТ ≥ 30).

В исследование не включались пациенты, перенесшие в течение последних 6 месяцев ИМ, мозговой инсульт, операции на сердце, нестабильную или впервые возникшую стенокардию и другие обычные критерии невключения.

После отбора пациентов и получения их информационного согласия на участие в исследовании, им были даны рекомендации по гиполипидемической диете [33, 34] и отменялись гиполипидемические препараты. Через 1,5 месяца проводилось повторное обследование, и пациенты, отвечавшие критериям включения, отбирались для лечения Липантилом 200 М. Повторные обследования проводились через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения Липантилом 200.

За 1,5 месяца соблюдения гиполипидемической диеты снизились достоверно уровни в сыворотке крови ТГ, в среднем — на 7,5%, общего ХС — на 2,5%. На фоне продолжения соблюдения диеты лечение микро-низированным фенофибратом показало значительное воз-

действие на уровни липидов в сыворотке крови: через 1, 2 и 3 месяца лечения уровень ТГ снизился на 33, 42 и 42% соответственно; уровень общего ХС снизился на 23, 25 и 26% с преимущественным снижением ХС ЛНП на 24, 30 и 34% соответственно. Наряду с этим, ХС ЛВП повысился на 11, 13 и 19%, соответственно, через 1, 2 и 3 месяца лечения. Относительный показатель атерогенности — величина отношения ХС ЛНП/ХС ЛВП — снизился на 33, 38 и 43% через 1, 2 и 3 месяца лечения. Это, очевидно, отражает снижение соотношения между процессами притока ХС в артериальную стенку с атерогенными липопротеидами низких плотностей и его оттока с антиатерогенными ЛВП.

Таблица 2

Частота побочных явлений на протяжении 3 месяцев лечения Липантилом 200 М
210 пациентов с гиперлипидемией

	Число случаев	% от всех пациентов
Повышение билирубина до ВПН	3	1,4%
Превышение 2-кратного ВПЛН		
АСТ	2	0,9%
АЛТ	8	3,37%
Превышение 10-кратное ВПЛН		
КФК	1	0,47%
Снижение числа лейкоцитов	1	0,47%
Желудочно-кишечные нарушения:		
тошнота, рвота	2	0,95%
Диспепсия, запор, изжога, гастралгия	11	5,2%
Диарея, метеоризм	3	1,4%
Аллергические реакции	2	0,95%
Отечность кистей и стоп	1	0,47%
Тяжесть в теле	1	0,47%

Пациенты исходно распределились на две равные группы: 50% имели уровни ТГ сыворотки крови ниже значения, принятого за норму ($\text{ТГ} > 2,16$ ммоль/л), остальные 50% — повышенный уровень ТГ. После 3-месячного лечения Липантилом 200 М у подавляющего большинства пациентов уровень ТГ (88%) нормализовался и лишь у 12% оставался повышенным.

В результате лечения Липантилом 200 М более чем на 30% от исходного уровня снизился общий ХС у 38% от всех пациентов, ХС ЛНП — у 58%. В пределах 20–30% ХС снизился у 31% пациентов, ХС ЛНП — у 15%. Снижения на 10–20% по ХС достигли 22%, но по ХС ЛНП — 15% пациентов. Наименьший ответ, т.е. снижение $< 10\%$ было обнаружено лишь у 9% по общему ХС и у 12% по ХС ЛНП.

Как видно из табл. 1, при изолированной гиперхолестеринемии (Па тип ГЛП) степень среднего снижения уровня ТГ (27%) и общего ХС (25%) была сходной. При комбинированной гиперлипидемии (Пв тип ГЛП) степень снижения уровня ТГ (35%) была значительно больше, чем снижение общего ХС (19%).

Уровень ХС ЛНП при изолированной гиперхолестеринемии снизился на 36%, а при комбинированной гиперлипидемии в меньшей степени — на 29%.

При Па типа ГЛП исходный уровень ХС ЛВП был выше ($1,23 \pm 0,04$ ммоль/л), а степень повышения через 3 месяца лечения Липантилом достоверно меньше (19%), чем при Пв типе ГЛП, где исходный уровень ХС ЛВП был ниже ($1,07 \pm 0,03$ ммоль/л), а его повышение достигло 25%.

Величина отношения ХС общ./ХС ЛВП снизилась значительно при Па и Пв типах ГЛП — на 45% и 41% соответственно.

Значимых отклонений в уровне глюкозы на протяжении лечения не происходило. Уровень в плазме крови фибриногена к концу курса лечения снизился на 17%. Уровень мочевой кислоты снизился на 22%, а у всех пациентов с исходно повышенным уровнем мочевой кислоты — выше 415 мкмоль/л, ее уровень снизился до нормы через 3 месяца лечения Липантилом 200 М.

Через 3 месяца лечения Липантилом 200 М средние значения АД оказались немного, но значимо ниже, чем исходное АД: САД $130,6 \pm 1,1$ мм рт. ст. против $185 \pm 1,3$ мм рт. ст.; ДАД $80 \pm 0,6$ против $83,2 \pm 0,6$ мм рт. ст.

Побочные нежелательные явления (см. табл. 2) проявлялись в легкой и умеренной форме и исчезали без отмены препарата. Они были зарегистрированы у 11,3% пациентов. Не было обнаружено изменений уровня креатинина на протяжении всего лечения. Не изменялась активность ферментов гамма ГТ и щелочной фосфатазы. Средние по всей группе значения активности ферментов в сыворотке крови АСТ, АЛТ и КФК в процессе лечения несколько нарастали и через 3 месяца оказались выше исходного значения АСТ и АЛТ на 46,6%, КФК на 33%. Повышения активности ферментов были преходящими и не сопровождалась какими-либо клиническими печеночными или мышечными симптомами. Изменений формулы крови не наблюдалось.

Только в 2 случаях из 210 (в 0,95%) лечение было отменено: в одном случае на первых днях лечения из-

за появления ночного «храпа» и опасения ночного апноэ, во втором случае — на 3 месяце лечения из-за нарастания билирубина (общего до 60,5 и прямого до 40,4 ммоль/л). Таким образом, можно сделать заключение, что переносимость лечения была хорошей.

Полученные в Российской кооперативной программе нормализующие ДЛП эффекты микронизированного фенофибрата — Липантила 200 М — в основном соответствовали результатам, полученным в ряде плацебо-контролируемых исследований, проведенных в западных странах [33, 34]. Одной из особенностей Российского кооперативного исследования микронизированного фенофибрата было, во-первых, то, что оно проводилось на пациентах, имеющих высокий уровень исходной гиперхолестеринемии (в среднем $7,5 \pm 0,08$ ммоль/л) и в этой группе посредством монотерапии Липантилом 200 М удалось снизить до целевых уровней общий ХС ($< 5,0$ ммоль/л) у 38% пациентов, ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л у 45%. Другая особенность российского исследования заключалась в том, что у половины из 210 пациентов гиперхолестеринемия была изолированной, а у половины сочетающейся с гипертриглицеридемией. Это позволило показать, что при изолированной гиперхолестеринемии на фоне несколько более высокого уровня ХС ЛНП, степень снижения ХС ЛНП была выше, чем при комбинированной ГЛП: 33–36% против 20–30% соответственно.

Избирательность влияния фенофибрата на ХС ЛНП при изолированной гиперхолестеринемии, очевидно, связана с тем, что наряду с действием его как агониста ядерных РРАР-рецепторов, проявляется его ингибирующее влияние на ГМГ-КоА редуктазу [35, 36] и, соответственно, синтез ХС. Это приводит к снижению содержания ХС в клетках печени, что дает сигнал к активации синтеза рецепторов к ЛНП, способствующих удалению ЛНП из кровотока. При комбинированной ГЛП фракция ЛНП представлена преимущественно мелкими плотными частицами, имеющими плохую афинность к ЛНП-рецепторам. Очевидно, поэтому при Пв типе ГЛП механизм действия фенофибрата с активацией ЛНП-рецепторов и удалением избытка частиц ЛНП из кровотока не реализуется в полной мере. При Пв типе ГЛП, сопряженном с более низким уровнем ХС ЛВП, преобладают эффекты фенофибрата, опосредованные его активирующим воздействием на РРАР-рецепторы [12].

Значительное повышение уровня ХС ЛВП при Пб типе ГЛП может также быть следствием активации фенофибратом фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [37]. Этот фермент вовлечен в ЛВП — опосредованный обратный транспорт ХС из тканей в печень с последующим катаболизмом его до желчных кислот. ЛХАТ катализирует этерификацию молекул ХС, захваченных частицей ЛВП, вследствие чего образуются гидрофобные молекулы эфиров ХС, которые переходят из поверхностного слоя в ядро частицы ЛВП. При этом «места», ранее занимаемые молекулами свободного ХС, освобождаются, что способствует переходу новых молекул свободного ХС с клеточных мембран в поверхностный слой ЛВП.

По умеренной выраженности и частоте нежелательных эффектов Российское многоцентровое исследо-

вание подтвердило хорошую переносимость Липантила 200 М, однако обнаруженные нежелательные явления, хотя и редко проявляющиеся, указывают на необходимость регулярного врачебного контроля и клинико-биохимических тестов безопасности лечения Липантилом 200 М у каждого пациента (через 3 и 6 месяцев лечения). Это необходимо при лечении любыми липидснижающими препаратами.

Кроме действия на уровень липидов, особенно при комбинированной дислипотеидемии (ДЛП), лече-

ние фенофибратом привело к снижению уровней в крови и других компонентов: фибриногена и мочевой кислоты. Эти свойства Липантила 200 М позволяют считать его препаратом, адекватно корригирующим ряд биохимических нарушений при комбинированных ДЛП с высоким уровнем ТГ, сниженным ХС ЛВП, повышенным, даже умеренно, уровнем ХС ЛНП, в основном за счет особо атерогенных мелких плотных частиц, свойственных метаболическому синдрому и сахарному диабету 2 типа.

Л и т е р а т у р а

- Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate. A review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 1995; 54 (4): 615-633.
- Перова НВ. Гиполипидемическая терапия при метаболическом синдроме. «Кардиология-99» Изд-во Мопар-Экспо. Москва 1999: 39-48.
- Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171: 1-13
- Belalcázar LM, Ballantyne CM. Defining specific goals of therapy in treating dyslipidaemia in the patient with low high-density lipoprotein cholesterol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 151-174.
- Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40:1069-1118.
- Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet* 1984; ii: 600-604.
- Frick MH, Elo MO, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, Changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
- The BIP Study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The bezafibrate infarction prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21-27.
- Erricsson CG, Hamsted A, Nilsson J et al. Angiographic assessment of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-853.
- Bunte T, Hahmann HW, Hellwig N et al. Effects of fenofibrate on angiographically examined coronary atherosclerosis and left ventricular function in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1993; 98: 127-138.
- Schoonjans K, Staels B, Auwex J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37: 907-925.
- Neve BR, Fruchart JC, Staels B. Role of peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2000;60(8):1245-1250
- Barbier O, Pineda Torra J, Dugay Y et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferators-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-728.
- Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferators-activated receptor- activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(3): 245-257. Review.
- Fazio S, Luton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: mechanism of action and clinical efficacy. *Curr Atherosclerosis Rep.* 2004; 6:148-157]
- Staels B, Vu-Dac N, Kosykh V et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase: a potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 1995; 95:705-712.
- Dues H, Lefebvre B, Poulain P, et al. Regulation of human apo A-1 by gemfibrozil and fenofibrate through selective peroxisome proliferators-activated receptor-modulation. *Atherosclerosis Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3): 585-591.
- Guerin M, Bruckert E, Dolphin P et al. Fenofibrate reduces cholesterol ester transfer from HDL to VLDL and normalises the atherogenic dense LDL particle in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 763-772.
- Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small LDL particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276:875-881.
- Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J et al. A prospective study of triglyceride level, LDL particle diameter, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 882-888.
- Lamarche B, Fchernof A, Moorjani S et al. Small, dense LDL particles as a predictor for the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75.
- Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression. Convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994; 90: 1056-1069.
- Miller BD, Alderman EL, Haskel WL. et al. Predominance of dense LDL particles predicts angiographic benefit of therapy in Stanford Coronary Risk Intervention Project. *Circulation* 1996; i: 2146-2153.
- Despres JP, Lemieux I, Robins SJ. Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. *Drugs* 2004; 64 (19) : 2177-2198.
- 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.
- Lemieux I, Laperriere L, Dzavik V et al. A 16-week fenofibrate treatment increases LDL particle size in type IIa dyslipidemic patients. *Atherosclerosis* 2002; 162 (2): 363-371.
- Перова Н.В. Нарушения липидного обмена, их диагностика и коррекция. В кн. Кардиология. Руководство для врачей. Под ред. Оганова Р.Г., Фоминой И.Г., М.: Медицина, 2004: 54-101.
- Kornitzer M, Dramax M, Vanderbrock MD et al. Efficacy and tolerance of 200 mg micronised fenofibrate administered over a 6-month period in hyperlipidemic patients: an open Belgian multicenter study. *Atherosclerosis* 1994; 110 (Suppl): S49-S54.
- Kirchgassler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronized fenofibrate 200 mg in a drug – monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidemia. *Clin Drug Invest* 1998; 15:197-204.
- Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidemia. *Brit J Cardiol* 1999;6: 682-685.
- Friedwald WT., Levy RI., Fredrikson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18: 499-502.
- Оганов Р.Г., Перова Н.В. Питание в лечении атерогенных дислипидемий. Кардиология, 1990,30(5): 5-7.
- Оганов Р.Г., Добордженидзе Л.М., Перова Н.В., Жуковский Г.С. Диетотерапия атерогенных дислипидемий Кардиология, 1990; 30 (5):115-123.
- Pascal M, Richard B, Cao Danh H. Effect of fenofibrate on HMG CoA reductase activity and LDL receptor in liver. *Int. Symp. on Cholesterol Control and Cardiovascular Disease: Prevention and Therapy.* Milan; 1987: p.223-228.
- Scheider A, Stange E, Ditschuneit H, Ditschuneit H. Fenofibrate treatment inhibits HMG CoA reductase activity in mononuclear cells from hyperlipoproteinemic patients. *Atherosclerosis* 1983;56: 237-262.
- Pascal M, Richard B, Cao Danh H. Effect of fenofibrate on HMG CoA reductase activity and LDL receptor in liver. *Int. Symp. on Cholesterol Control and Cardiovascular Disease: Prevention and Therapy.* Milan; 1987: p.223-228.
- Scheider A, Stange E, Ditschuneit H, Ditschuneit H. Fenofibrate treatment inhibits HMG CoA reductase activity in mononuclear cells from hyperlipoproteinemic patients. *Atherosclerosis* 1983;56: 237-262.
- Weisweiler P, Low-dose colestipol plus fenofibrate: effects on plasma lipoproteins, lecithin:cholesterol acyltransferase and postheparin lipases in familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1989;38 (3): 271-274.