

Анализ результатов исследования ACCORD–Lipid . Положительное влияние комбинированной терапии статина и фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа

Н. Б. Горнякова, И. В. Сергиенко

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва

Абстракт

Статья посвящена анализу результатов исследования ACCORD Lipid – фрагменту крупного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете), где впервые оценивалась клиническая эффективность комбинированной терапии с использованием статина и фибрата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с монотерапией. Наибольший интерес в данном исследовании представляли результаты, полученные в подгруппе пациентов с исходно высокими триглицеридами (ТГ) ($\geq 2,30$ ммоль/л) и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($\leq 0,88$ ммоль/л), где определялось достоверное уменьшение частоты наступления первичной точки: и составила 12,4% при терапии фенофибратом против 17,3% в группе контроля, в то время как у всех остальных участников 10,11% против 10,11% соответственно ($p = 0,057$) не имело различий.

Резюме: добавление фенофибрата к симвастатину у больных сахарным диабетом с высоким сердечно-сосудистым риском не привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции пациентов. Однако было достигнуто снижение первичной конечной точки при анализе группы пациентов с высокими ТГ и низкими ЛПВП, в группе комбинированной терапии симвастатина и фенофибрата наблюдалось достоверное снижение относительного сердечно-сосудистого риска на 31% в сравнении с группой монотерапии симвастатином.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, дислипидемия, фенофибрат, ХС-ЛПВП, симвастатин, инсульт, триглицериды, инфаркт миокарда.

Analysis of the results of the ACCORD Lipid study. The positive effect of combined therapy of statin and fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus

N. B. Gornyakova, I. V. Sergienko

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

In this article analyzed the results of the ACCORD Lipid study, a fragment of a major ACCORD study (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), which first evaluated the clinical efficacy of combination therapy with statin and fibrate in patients with type 2 diabetes and a high risk of cardiovascular disease, compared with monotherapy. Of greatest interest in this study were the results obtained in a subgroup of patients with initially high triglycerides (TG) (≥ 2.30 mmol/L) and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (≤ 0.88 mmol/L), where it was determined a significant decrease in the frequency of the onset of the primary endpoint, and was 12.4% when treated with fenofibrate versus 17.3% in the control group, while in all other participants 10.11% versus 10.11%, respectively ($p = 0.057$), not had differences.

Summary: *The addition of fenofibrate to simvastatin in patients with diabetes mellitus with high cardiovascular risk did not lead to a decrease in cardiovascular morbidity and mortality in the general population of patients. However, a reduction in the primary endpoint was achieved, in the analysis of a group of patients with high TG and low HDL-C, a significant reduction in the relative cardiovascular risk by 31% compared with the simvastatin monotherapy group was observed in the combination therapy group for simvastatin and fenofibrate.*

Keywords: *ischemic heart disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, fenofibrate, HDL-C, simvastatin, stroke, triglycerides, myocardial infarction.*

Применение статинов у больных сахарным диабетом (СД) приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Однако и на фоне такой терапии риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается высоким. Эти наблюдения привели к тому, что Совет по лечению взрослых пациентов (Adult Treatment Panel, ATP) признал СД 2 типа эквивалентным ишемической болезни сердца с точки зрения целей терапии, а также рекомендовал проводить подобным пациентам интенсивную коррекцию факторов риска [1, 2].

Диабетическая дислипидемия представлена в основном гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). При лечении такой дислипидемии монотерапия статинами или фибратами умеренно эффективна в отношении нормализации уровня липидов. Даже несмотря на достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) < 1,8 ммоль/л высокими дозами статинов, у пациентов с уровнем триглицеридов (ТГ) $\geq 2,3$ ммоль/л риск сердечно-сосудистых событий возрастает на 56% (PROVE IT-TIMI 22 study) [3] и на 39% возрастает при низком уровне ХС-ЛПВП (TNT study) [4]. Очевидно, что этот остаточный риск связан именно с низким уровнем ХС-ЛПВП и/или высоким уровнем ТГ. В отношении

лечения данного вида нарушения липидного обмена, наиболее часто встречающегося у пациентов с сахарным диабетом, более эффективна комбинированная терапия статинами и фибратами. Однако влияние комбинированной терапии на риск ССЗ и ее профиль безопасности недостаточно изучались ранее.

Анализ крупных рандомизированных исследований, проведенных с фибратами (HHS (1998 г.) VA-HIT (1999 г.), BIP (2000 г.), FIELD (2005 г.)), подтверждает предположение, что добавление фибрата к статинам следует рассматривать с точки зрения уменьшения риска ССЗ, особенно в условиях остаточной дислипидемии (табл. 1). ACCORD-Lipid стало пятым крупным рандомизированным клиническим исследованием, продемонстрировавшим снижение частоты ССЗ при применении фибратов, особенно у пациентов с высокими значениями ТГ и/или низкими значениями ХС-ЛПВП, при наличии или отсутствии сахарного диабета.

Исследование ACCORD-Lipid являлось одним из трех частей общего исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете). В исследовании ACCORD-Lipid проверяли гипотезу о том, может ли комбинированная терапия фибратами и статинами, направленная

Таблица 1. Клинические исследования по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при терапии фибратами [5]

Исследование	Год публикации данных	Препарат	Снижение риска ИБС (первичная конечная точка)
HHS	1987	Гемфиброзил	34% (p < 0,02)
VA-HIT	1999	Гемфиброзил	22% (p < 0,006)
BIP	2000	Безафибрат	7,3% (p = 0,26)
FIELD	2005	Фенофибрат	11% (p = 0,16)
ACCORD-Lipid	2010	Фенофибрат	8% (p = 0,32)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; HHS – Helsinki Heart Study – Хельсинкское исследование сердца (1998 г.); VA-HIT – Veteran's Affairs HDL Intervention Trial – Интервенционное исследование ЛПВП Управления по делам бывших военнослужащих (1999 г.); BIP – Bezafibrate Infarction Prevention – Профилактика инфаркта миокарда при применении безафибрата (2000 г.); FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes – Исследование применения фенофибрата и снижения частоты явлений при сахарном диабете (2005); ACCORD-Lipid Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете.

на повышение уровня ХС-ЛПВП и снижение уровня ТГ в дополнение к снижению уровня ХС-ЛПНП, при условии хорошего гликемического контроля, снизить риск ССЗ в большей степени, чем использование статинов в монотерапии с целью снижения уровня ХС-ЛПНП. Фибратом, используемым в исследовании ACCORD-Lipid, был фенофибрат, а статином – симвастатин.

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ACCORD-Lipid было включено 5518 больных СД 2-го типа с уровнем гликозилированного гемоглобина от 7,5% или выше, в возрасте 40–79 лет, с уровнем ХС ЛПНП 1,55–4,65 ммоль/л, ТГ \leq 8,5 ммоль/л без гиполипидемической терапии и \leq 4,5 ммоль/л на фоне нее. Все пациенты были разделены на 2 группы для получения фенофибрата 160 мг/сут или плацебо на фоне лечения симвастатином в дозе 20 или 40 мг/сутки. В группу

приема статинов и фенофибрата были рандомизированы 2765 участников, в группу контроля вошли 2753 пациента на прием статинов и плацебо. Средний период наблюдения составил 4,7 года, при этом оценивали влияние исследуемой терапии на частоту первичных конечных точек со стороны ССЗ (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). Второстепенные исходы включали комбинацию основного исхода и реваскуляризацию или госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности (табл. 2).

За время наблюдения в группе, принимавшей фибрат + симвастатин, отмечено снижение ХС-ЛПНП с 2,59 до 2,10 ммоль/л против с 2,61 до 2,07 ммоль/л в контрольной группе, получавшей комбинацию симвастатин + плацебо ($p=0,16$), также было отмечено увеличение ХС-ЛПВП с 0,98 до 1,07 ммоль/л против с 0,99 до 1,05 ммоль/л

Таблица 2. Первичные и вторичные исходы. Адаптировано из [6]

Исходы	Фенофибрат, n = 2765		Плацебо, n = 2753		Отношение рисков (95%ДИ)	p
	n событий	Частота	с ТЭ (n = 100)	без ТЭ (n = 100)		
Первичный исход (основные фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события)	291	2,24	310	2,41	0,92 (0,79–1,08)	0,32*
Вторичные исходы – первичный исход плюс						
Реваскуляризация или госпитализация из-за застойной сердечной недостаточности	641	5,35	667	5,64	0,94 (0,85–1,05)	0,30
Основные коронарные события (фатальное коронарное событие – смерть от коронарной болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия)	332	2,58	353	2,79	0,92 (0,79–1,07)	0,26
Нефатальный инфаркт миокарда	173	1,32	186	1,44	0,91 (0,74–1,12)	0,39
Инсульт						
Любой	51	0,38	48	0,36	1,05 (0,71–1,56)	0,80
Нефатальный	47	0,35	40	0,30	1,17 (0,76–1,78)	0,48
Смерть						
От любой причины	203	1,47	221	1,61	0,91 (0,75–1,10)	0,33*
От сердечно-сосудистых причин	99	0,72	114	0,83	0,86 (0,66–1,12)	0,26
Фатальная или нефатальная застойная сердечная недостаточность	120	0,90	143	1,09	0,82 (0,65–1,05)	0,10

соответственно ($p=0,01$) и снижение ТГ с 1,85 до 1,38 ммоль/л против с 1,81 до 1,63 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$).

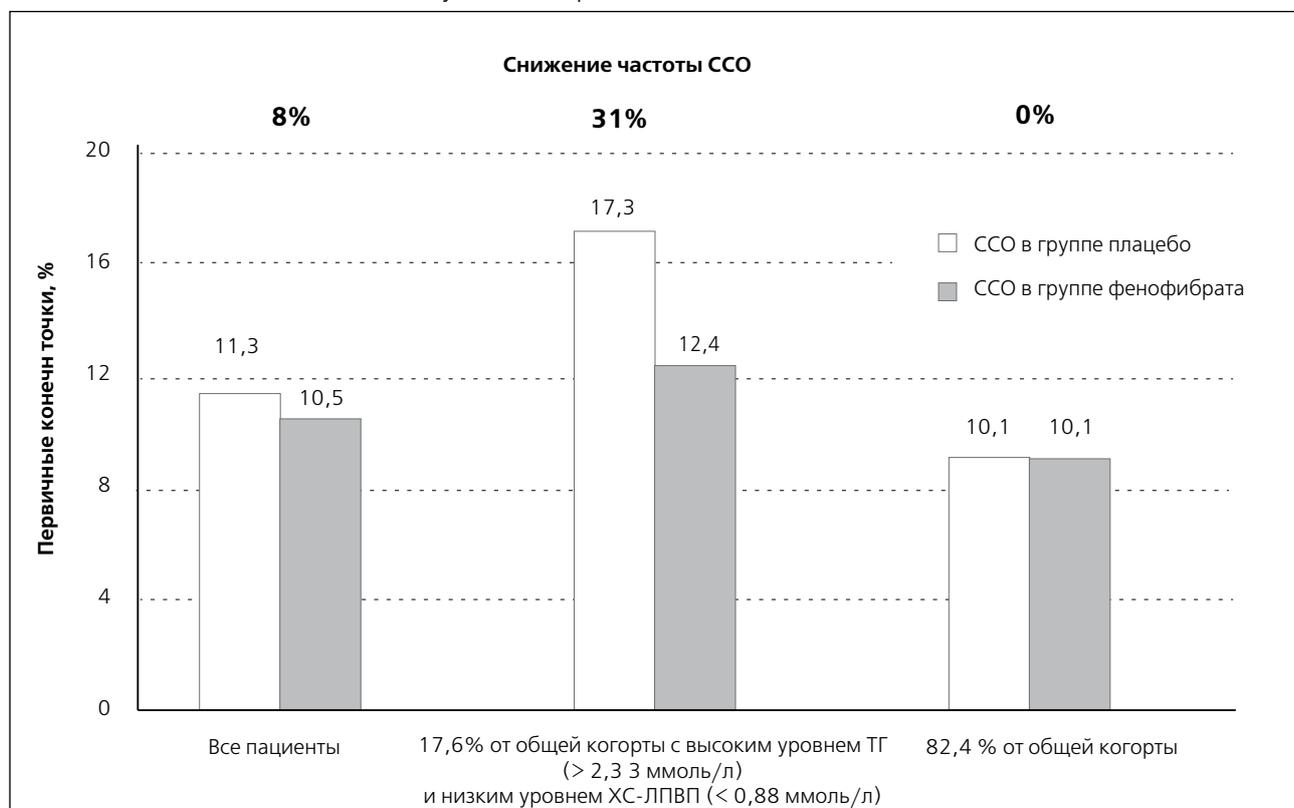
Ежегодная частота наступления первичной конечной точки между группами не различалась: 2,2% в группе, принимавшей фенофибрат, против 2,4% в группе, принимавшей плацебо (отношение риска [ОР] – 0,92; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,79–1,08; $p = 0,32$). Также не получено статистически значимых различий между группами и для всех вторичных исходов, хотя частота застойной сердечной недостаточности снизилась на 22% (ОР 0,78, $p = 0,1$). Частота общей смертности составила 1,5% в год при терапии фенофибратом против 1,6% в группе плацебо (ОР – 0,91; 95% ДИ 0,75–1,10; $p = 0,33$).

Различия эффективности терапии были отмечены в зависимости от пола. Так, частота первичной конечной точки у мужчин составила 11,2% в группе фенофибрата против 13,3% в группе контроля, у женщин – 9,1% против 6,6% соответственно ($p = 0,01$). Потенциальные механизмы таких гендерно-специфических эффектов неизвестны, и поскольку подобные результаты не

наблюдались в других исследованиях фибратов, то не исключено их случайное возникновение.

В исследовании ACCORD-Lipid отмечено незначимое общее снижение частоты ССО в общей когорте больных на фоне терапии фенофибратом на 8%. Тогда как при анализе первичных исходов в подгруппе пациентов с исходно высокими ТГ ($\geq 2,30$ ммоль/л) и низким уровнем ХС ЛПВП ($\leq 0,88$ ммоль/л), которые составили 17,6% ($n = 941$) от общей когорты исследуемых больных, определялось достоверное уменьшение частоты наступления первичной конечной точки, составившее 12,4% при терапии фенофибратом против 17,3% в группе контроля, в то время как у всех остальных участников 10,1% против 10,1% соответственно ($p = 0,057$). Таким образом, в этой подгруппе пациентов с исходно высокими ТГ ($\geq 2,30$ ммоль/л) и низким уровнем ХС ЛПВП ($\leq 0,88$ ммоль/л) комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином привела к достоверному снижению относительного сердечно-сосудистого риска и ССО на 31% ($p = 0,032$) в сравнении с группой, принимавшей симвастатин и плацебо (рис. 1). Важно отметить, что неоднородность результатов в за-

Рис. 1. Исследование ACCORD-Lipid: первичные исходы в подгруппе с высоким уровнем ТГ ($> 2,3$ ммоль/л) и низким уровнем ХС-ЛПВП ($< 0,88$ ммоль/л) в сравнении со всеми остальными пациентами во всей исследуемой когорте



Примечание: ССО – сердечно-сосудистое осложнение; ТГ – триглицериды. Числа над столбиками представляют собой процент пациентов в исследовании ACCORD-Lipid с развитием первичных ССО в течение всего периода наблюдения в зависимости от группы лечения. Адаптировано из [5].

висимости от пола, наблюдавшаяся в общей когорте исследования ACCORD-Lipid, не проявлялась в данной подгруппе пациентов [6].

Полученные результаты соответствуют сходным данным анализов по подгруппам из четырёх предшествующих исследований фибратов. Было обнаружено, что подгруппы с высокими значениями ТГ и низкими значениями ХС-ЛПВП (HHS, VIP и FIELD) характеризовались достоверным снижением частоты ССЗ (табл. 1) [5]. Таким образом, существуют весомые доказательства того, что фибраты снижают частоту ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП. Несмотря на то, что ни в одном из этих исследований не доказана польза в отношении ССЗ при применении фибратов у пациентов с высоким уровнем ТГ и/или низким уровнем ХС-ЛПВП, постоянство результатов в этой популяции в пяти исследованиях впечатляет.

Положение, сформулированное в 2001 г. в ATP III, гласит, что добавление фибрата к статинам следует рассматривать с точки зрения уменьшения риска ССЗ, особенно в условиях остаточной дислипидемии (повышенный уровень ХС не-ЛПВП или ТГ или низкий уровень ХС-ЛПВП) после монотерапии статинами. Исследование ACCORD-Lipid представило новые доказательства, подтверждающие данную точку зрения, что частота ССЗ может быть снижена при добавлении фенофибрата к статинам у пациентов с СД, имеющих высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛПВП [1, 2].

Дополнительной целью исследования ACCORD-Lipid было определение безопасности комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином. Положительный профиль по безопасности и эффективности комбинированной липидной терапии был получен в 2-летнем исследовании американских коллег, в котором у 310 больных оценивали эффективность и безопасность применения фенофибриновой кислоты 135 мг в сочетании с умеренными дозами статина (розувастатин 20 мг, 40 мг симвастатина или аторвастатина 40 мг) у больных со смешанной дислипидемией. В ходе исследования было отмечено повышение уровня ЛПВП на 17,4%, снижение ТГ на 46,4% и ЛПНП на 40,4%. Любые нежелательные эффекты не отличались между группами. Также не зафиксировано ни одного случая рабдомиолиза [7].

В ходе исследования ACCORD Lipid чуть больше 40% участников сообщали о болях в мышцах; однако их частота не различалась между группами фенофибрата и плацебо (40,1 % против 40,5 % соответственно). Сообщения о мышечных болях редко были связаны с повышением активности креатинфосфокиназы как в группе фенофибрата, так и в группе плацебо (0,3% в обеих группах). Аналогичным образом частота сообщений исследователей о развитии миозита или рабдомиолиза также была низкой и равной в обеих группах

(0,1%). Таким образом, комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином не была связана с повышением риска развития миопатии.

В связи с этим важно отметить, что предшествующие исследования, свидетельствовавшие о повышенном риске миопатии при комбинированной терапии фибратами и статинами, в значительной степени проводились до регистрации фенофибрата в США в 1998 г. и в первую очередь отражали применение гемфиброзила в комбинации со статинами [8]. Фенофибрат не обладает эффективными глюкуронизации и окисления гидроксикислот статинов и не оказывает существенного влияния на концентрацию симвастатина или других статинов в плазме крови [9]. Таким образом, в соответствии с данными более поздних исследований [10], исследование ACCORD-Lipid свидетельствует о том, что комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином имеет отличный профиль безопасности. Дополнительным преимуществом фенофибрата у пациентов с СД2 является то, что, в отличие от гемфиброзила, фенофибрат не является ингибитором CYP2C8 – фермента, ответственного за метаболизм многих пероральных сахароснижающих препаратов, включая розиглитазон, пиоглитазон, репаглинид и глибурид [11]. Подобный анализ был проведен в исследовании ACCORD-Lipid, по результатам которого обнаружено снижение частоты прогрессирования диабетической ретинопатии и нефропатии при терапии фенофибратом. Имеющиеся данные позволяют предположить, что, несмотря на повышение уровня креатинина, общее воздействие фенофибрата на функцию почек, по сути, может быть защитным. По крайней мере, об этом свидетельствует снижение альбуминурии [6, 12].

Исследование ACCORD показало, что, несмотря на агрессивную модификацию основных факторов риска, включая уровень глюкозы, артериальное давление и липидный профиль, пациенты с СД2 по-прежнему характеризуются высокой частотой основных ССО. При рассмотрении в контексте предшествующих исследований фибратов исследование ACCORD-Lipid представляет доказательства в поддержку применения фенофибрата у пациентов с СД2, у которых сохраняются значительная гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС-ЛПВП, несмотря на терапию статинами. Результаты исследования ACCORD-Lipid подтверждают рекомендации NCEP-ATP III, что у подобных пациентов фибраты, особенно фенофибрат, можно рассматривать в качестве вспомогательного средства при монотерапии статинами [1, 2, 13].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Third Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
3. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;19;51(7):724-30. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.038.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shephard J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
5. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9-20.
6. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
7. Kipnes MS, Roth EM, Rhyne JM, Setze CM, Lele A, Kelly MT, Sleep DJ, Stolzenbach JC. Year two assessment of fenofibric acid and moderate-dose statin combination: a phase 3, open-label, extension study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(1):51-61. doi: 10.2165/11319800-000000000-00000.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shtatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2585-90.
9. Bergman AJ, Murphy G, Burke J, Zhao JJ, Valesky R, Liu L, Lasseter KC, He W, Prueksaritanont T, Qiu Y, Hartford A, Vega JM, Paolini JF. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(9):1054-62.
10. Enger CI, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoeconomics safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol*. 2010 Dec 1;106(11):1594-601. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.041. Epub 2010.
11. Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Card* 2006;96:44K-49K.
12. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesöniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; 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. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
13. Brinton EA, Rosenblit PD. ACCORD-Lipid: Does Adding a Fibrate to a Statin Prevent Atherosclerosis in Diabetes? *Lipids* 2010;8(3):5-8.