

2. Галич С. Р. Целесообразность базового применения препарата «Магне-В6» в схемах профилактики преэклампсии / С. Р. Галич, И. В. Шпак, М. И. Щурко // Здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 53–57.

3. Gurbuz A. Elevated plasma homocysteine levels in preeclampsia and eclampsia / A. Gurbuz, A. Karateke, M. Mengulluoglu // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2004. – Vol. 87. – P. 165–166.

4. Запорожан В. М. Набуті та генетичні форми тромбофілій в патогенезі акушерської патології / В. М. Запорожан, В. І. Лінніков // Інтегративна антропологія. – 2006. – № 2 (8). – С. 3–7.

5. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода / И. Б. Манухин, М. В. Балуда, И. В. Зинченко [и др.]

// Проблемы репродукции. – 2008. – № 1. – С. 105–109.

6. Hasanzadeh M. Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia / M. Hasanzadeh, H. Ayatollahi, M. Farzadnia [et al.] // Saudi Med J. – 2008. – Vol. 29, N 6. – P. 875–878.

7. Methionine metabolism in human pregnancy / J. Dasarathy, L. L. Gruca, C. Bennett [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2010, February 1. – Vol. 91, N 2. – P. 357–365.

8. Жук С. І. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики і лікування гіпергомоцистеїнемії в жінок з невиношуванням вагітності / С. І. Жук // Жіночий лікар. – 2008. – № 5. – С. 14–16.

9. Comparative study of folate and vitamin B12 serum levels in preeclampsia

versus normotensive pregnant women in correlation with uterine and umbilical artery Doppler findings and pregnancy outcome / A. Mahmoud, E. A. Elkattan, A. A. Eldaly [et al.] // Journal of Turkish-German Gynecology Association. – 2009. – N 10. – P. 152–157.

10. Ingec M. Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia / M. Ingec, B. Borekci, S. Kadanali // Tohoku J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 206 (3). – P. 225–231.

11. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology / R. De Usandizaga, M. Sancha, F. Magdaleno [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 107. – P. 125–134.

УДК 616.1-008.93:577.125-08

О. В. Соломко

ФІБРАТИ У КОРЕКЦІЇ ТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ

Одеський національний медичний університет

Представлені у звітах Euro-pean Heart Network та Європейського товариства кардіологів відомості фіксують той факт, що саме серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті від хвороб у Європейському регіоні [1]. У представлених даних відзначаються характерні значення рівня смертності від ССЗ для країн Західної Європи, а саме 100–200 на 100 тис. мешканців з динамікою зниження 40–60 % за останні 15 років. При цьому Україна характеризується не тільки аномально високим рівнем захворюваності на ССЗ — 12–14 % у місті та 5–10 % у сільській місцевості, але й демонструє не властиву для інших країн регіону негативну динаміку цього показника — зростання понад 20 % за останні 15 років [1; 2].

Таким чином, міжнародні та національні дослідження підтверджують актуальність проблеми поширення ССЗ в Украї-

ні, необхідність розробки нових методів їх лікування та профілактики.

Найважливішими біохімічними ознаками, які спостерігаються у 80–90 % пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), є підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які містять велику кількість холестерину; ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які містять велику кількість тригліцеридів (ТГ), а також низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [3]. Загальноприйнятим є те, що вплив відповідних показників на розвиток ССЗ не тільки різний, але в деяких варіантах протилежний. Так, ЛПДНЩ і ЛПНЩ є атерогенними, тимчасом як ЛПВЩ — антиатерогенні. Внаслідок цього рівень ЛПНЩ пропорційний кардіометаболічному ризику, і навпаки, підвищення рівня ЛПВЩ зменшує ризик атеросклерозу судин [4]. Отже, фактором ризи-

ку є не власне гіперліпідемія, зокрема, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, а несприятливий ліпідний профіль у цілому.

Значні зусилля були докладені для вірогідної ідентифікації рівня ТГ як маркера ІХС. Ця тематика була предметом численних досліджень — Фремінгемського, Копенгагенського, Гельсінкського, CLAS, MARS та інших [5–9]. Результати більшості з них підтверджують кореляцію ризику ІХС з концентрацією ТГ [5; 6], проте наголошується, що ступінь кореляції значною мірою залежить від інших факторів, зокрема рівня ЛПВЩ. Крім того, варіація рівня ТГ дуже значна у більшості пацієнтів, що ускладнює оцінку вірогідності при проведенні статистичних досліджень [10].

Оцінку високого рівня ТГ як незалежного фактора ІХС також ускладнює гетерогенність ліпопротеїдів, багатих на ТГ, і тих, що містять апопротеїн В.



Розвивається підхід до цієї проблеми на основі уявлення про два види гіпертригліцеридемії за аналогією з типами холестерину (ХС) ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ [11]. При цьому деякі випадки гіпертригліцеридемії асоціюються з високим ризиком ІХС, а інші — ні. Наприклад, при гіпертригліцеридемії, зумовленій хіломікронами, внаслідок великого розміру частинок і неможливості їх проникнення у стінку судини ризик формування атеросклеротичної бляшки є незначним [11]. Також з низьким ризиком ІХС асоціюється гіпертригліцеридемія, викликана зловживанням алкоголю, прийомом естрогенів і деякими сімейними формами гіпертригліцеридемії [11]. На противагу цьому особи з гіпертригліцеридемією за рахунок високої концентрації дрібних ліпопротеїдів дуже низької та проміжної щільності мають високий ризик ІХС.

Є повідомлення, що ТГ впливають на протяжність ураження коронарних артерій (навіть при стенозах менше 50 % від діаметра просвіту коронарних судин), збільшення товщини комплексу інтим-медіа загальної сонної артерії [12]. Механізм впливу ТГ на ступінь атеросклеротичного ураження судин і, відповідно, ризик розвитку ССЗ обумовлений каталітичними ефектами ліпопротеїдів з високим вмістом ТГ на кисневі вільнорадикальні реакції, які можуть сприяти дестабілізації та розриву атеросклеротичних бляшок. Крім того, ТГ опосередковано впливають на процес гіперплазії гладком'язових клітин і потовщення м'язового шару судин (ремоделювання) [12].

У цілому, за результатами останніх досліджень прийнято, що рівень ТГ є незалежним фактором ризику ССЗ, а рівні модифікованих ліпопротеїдів з високим вмістом ТГ корелюють з тяжкістю перебігу ССЗ [9; 12].

Отримані дані дозволяють сформулювати варіанти ефектив-

ної терапії цих захворювань, засновані на корекції (зниженні) рівнів ТГ і зміні компонентного складу загального ХС.

Одними з найбільш потужних гіполіпідемічних препаратів для корекції рівнів ТГ і ЛПВЩ вважаються похідні фіброєвої кислоти. Детальний біохімічний опис їх дії досить складний, подробиці його на цей час з'ясовані не до кінця. Основні механізми дії фібратів обумовлені властивостями фенофіброєвої кислоти, що забезпечує первинні фармакодинамічні ефекти — зниження рівнів загального ХС (виведення його з жовчу), ЛПНЩ (пригнічення синтезу), ТГ, ЛПДНЩ (інтенсифікація катаболізму); підвищення рівнів ЛПВЩ, аполіпопротеїнів (Апо) А-I і А-II [13; 14].

Довгий час вважалося, що дія фібратів полягає лише в активації ліпопротеїнової ліпази (ЛПЛ) і гепатичних ліпаз. Подальші дослідження [15] виявили принципово нові молекулярні механізми дії фібратів. Встановлено, що цей клас препаратів активує фактори транскрипції генів PPAR-а, що локалізуються в тканинах, які метаболізують жирні кислоти (печінка, нирки, серце, м'язи). Фібрати зв'язуються з рецепторами, що приводить до низки метаболічних ефектів. Зокрема, фібрати активують ЛПЛ і знижують синтез апобілка Апо СIII, що приводить до виведення частинок, які містять ТГ. Дія фібратів через гормональні нуклеарні рецептори PPAR-а приводить до підвищення активності ацетилкоензим А-синтетази, яка прискорює внутрішньоклітинний транспорт ХС і знижує концентрацію жирних кислот. Важливий аспект дії фібратів — підвищення концентрації апобілка Апо А-I шляхом прямого впливу на промоторну частину генів Апо А-I і Апо А-II. Цей ефект дозволяє підвищити рівень ЛПВЩ на 10–30 % залежно від початкового рівня та вихідної концентрації ТГ [16].

Дослідження підтверджують вплив фібратів на ЛПНЩ, ТГ, ЛПВЩ [16]. Фібрати не впливають на продукцію, але підсилюють катаболізм ТГ. Фібрати не впливають на експресію ЛПНЩ-рецепторів у гепатоцитах, але підсилюють як продукцію, так і катаболізм ЛПНЩ. Кінетичні дослідження з використанням стабільних ізотопів дозволили встановити, що фібрати істотно збільшують продукцію Апо А-I і Апо А-II, але не впливають на катаболізм ЛПВЩ. Відомо, що безафібрат покращує інсулінорезистентність шляхом впливу на активність D-5-десатурази і збільшення кількості поліненасичених жирних кислот у скелетних м'язах [17].

Крім впливу на компоненти ліпідного спектра, для фібратів характерні деякі позитивні плейотропні ефекти. Активація ними рецепторів PPAR-а дозволяє знизити активність маркерів запалення, яка опосередковується через інгібування транскрипції фактора каппа — NF- κ B [15; 18]. Фібрати можуть знижувати рівень декількох маркерів запалення, включаючи С-реактивний білок, деякі простагландини, інтерлейкін-6 і фібриноген. Фібрати також сприяють посиленню фібринолізу, знижують агрегацію тромбоцитів у пацієнтів із гіперхолестеринемією [15].

У клінічній практиці для профілактики та лікування атеросклерозу фібрати застосовуються з кінця 50-х років (клофібрат, Великобританія) [17; 19]. Була показана їх висока гіполіпідемічна ефективність, втім, також відзначені істотні побічні ефекти, зокрема стимуляція утворення жовчних каменів, міозит [17; 19]. Це стимулювало введення в клінічну практику нових препаратів цієї групи, таких як безафібрат, гемфіброзил, ципрофібрат і фенофібрат.

Безафібрат показав, у середньому, більш високу ступінь зниження ХС і ТГ, ймовір-



но, внаслідок впливу на активність не тільки ЛПЛ жирової тканини, але і печінкової ЛПЛ. При цьому істотної стимуляції холелітазу не відзначалося [20].

Також з метою зниження токсичності при тривалій терапії застосовується негалогенований аналог клофібрату — гемфіброзил. Встановлено, що дія гемфіброзилу асиметрична — він ефективніше, ніж клофібрат, знижує рівень тригліцеридів, але менш ефективний при впливі на рівень ЛПНЩ [7]. Гемфіброзил, як і безафібрат, приводить до менших, ніж клофібрат, побічних дій (холелітаз) і при цьому значно швидше, ніж безафібрат, виводиться з організму [7].

Сьогодні клофібрат і безафібрат не набули широкого застосування у повсякденній практиці, їх призначають лише обмеженій кількості пацієнтів, а ципрофібрат, який має високу гіполіпідемічну ефективність, недостатньо вивчений у клінічних дослідженнях.

Фенофібрат — синтетичний препарат з максимальним, порівняно з іншими речовинами цієї групи, ефектом зниження рівня ЛПНЩ. Перші варіанти препарату використовувалися з 1975 р. [21]. Слід відзначити також таку особливість фенофібрату, як здатність знижувати рівень сечової кислоти [22]. У результаті нині саме фенофібрат у сучасних мікронізованих формах є одним із найбільш перспективних і широко застосовуваних препаратів групи фібратів.

За минулі 40 років проведено 8 клінічних досліджень з фібратами за участі понад 18 000 чоловік. Найбільш відомі з них — HHS, VA-HIT, VIP, DAIS і FIELD [7; 20; 23; 24].

У дослідженні Helsinki Heart Study (HHS, 1987 р.) протягом 5 років оцінювалася можливість первинної профілактики ІХС за допомогою гемфіброзилу у 4081 осіб із гіперхолестеринемією, які не мали клінічних проявів ІХС [7]. Результа-

ти показали зниження смертності у зв'язку з ІХС та випадків виникнення інфаркту міокарда на 34 %, що супроводжувалося зниженням рівнів ЛПНЩ і тригліцеридів у хворих на цукровий діабет (ЦД) і без нього.

У дослідженні VA-HIT (1998 р.) було вперше показано, що в осіб із початково зниженим рівнем ЛПВЩ лікування гемфіброзілом приводило до вірогідного зниження ризику серцево-судинної патології на 22 %. У цьому дослідженні гемфіброзил практично не впливав на рівень загального холестерину і ЛПНЩ.

У ході міжнародного дослідження DAIS (2000 р.) визначалася ефективність впливу мікронізованого фенофібрату на вже наявні атеросклеротичні ураження коронарних артерій у 418 хворих на ЦД 2 типу [23]. Відзначено вірогідне збільшення ЛПВЩ на 7,5 %, зниження загального ХС на 9,9 %, ЛПНЩ на 6,2 % і ТГ на 28 % ($p < 0,001$). Також виявлено уповільнення прогресування атеросклерозу, при цьому серйозної побічної дії після застосування фенофібрату не виявлено.

У дослідженні FIELD (2006 р.) тривалістю 5 років були включені 9795 хворих на ЦД [24], які отримували фенофібрат дозою 200 мг. Підтверджено ефект зниження основних несприятливих фіналів на 11 %, головним чином, за рахунок зниження ризику нефатальних інфарктів міокарда і частоти ревазуляризації коронарних артерій.

Враховуючи, що «золотим стандартом» гіполіпідемічної терапії є статини, а також те, що їхня дія на ТГ не досягає рівня фібратів, інтерес представляло дослідження DIACOR (2006 р.) [25], у якому вивчалася ефективність комбінації терапії симвастатином і фенофібратом. Встановлено, що при комбінованій терапії рівні ЛПНЩ знизилися більш значуще порівняно з обома варіан-

тами монотерапії. Також на тлі комбінованої терапії відзначено вірогідно більш значуще зниження рівня ЛПДНЩ і підвищення ЛПВЩ.

У дослідженні Bezafibrate Infarction Prevention Study (1998 р., 3122 хворих на ІХС) оцінювалося зниження рівня ТГ і підвищення рівня ЛПВЩ, що досягаються при прийомі безафібрату, а також частота розвитку смертельного і не смертельного інфаркту міокарда і раптової смерті [20]. Встановлено, що у хворих з високим рівнем ТГ терапія безафібратом знижувала частоту виникнення всіх цих несприятливих наслідків.

Сучасне клінічне дослідження ACCORD (2010 р.) присвячене трьом підходам до терапії хворих на ЦД 2 типу з метою максимального запобігання серцево-судинним ускладненням, а саме інтенсивного контролю глікемії, артеріального тиску та ліпідного спектра крові [26]. Як і очікувалося, не виявлено статистичних відмінностей у загальній популяції, тому що включені в дослідження пацієнти мали початково низький рівень гіпертригліцеридемії. У зв'язку з цим, у дослідженні ACCORD була заздалегідь спланована підгрупа з підвищеним рівнем ТГ і низьким рівнем ЛПВЩ з тією ж первинною кінцевою точкою, що і в загальній популяції. У цій групі комбінація фенофібрату з симвастатином привела до зниження смертності від ССЗ на 31 %. Автори зробили висновок, що додавання фенофібрату до статину може мати переваги у пацієнтів з ЦД 2 типу й атерогенною дисліпідемією.

Таким чином, сучасні дослідження, перш за все ACCORD [26], дозволили уточнити сферу ефективного застосування фібратів не стільки як універсальних гіполіпідемічних засобів, скільки спеціалізованих препаратів для хворих із низьким рівнем ЛПВЩ, високим



рівнем ТГ і нормальним або помірно підвищеним рівнем ЛПНЩ, що характерно для хворих на ЦД 2 типу, осіб з інсулінорезистентністю, абдомінальним ожирінням та іншими проявами метаболічного синдрому. Отже, враховуючи те, що кожний хворий на ІХС, згідно з сучасними рекомендаціями, повинен отримувати статини, сьогодні фібратами використовуються для корекції гіпертригліцеридемії, як правило, на додаток до статину.

Наші власні дослідження підтвердили значне підвищення позитивного впливу даної комбінації на гіпертригліцеридемію у групи кардіологічних хворих. Обстежено 40 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження I–III функціональних класів), з середнім віком ($59,43 \pm 2,14$) року, усі чоловіки. Хворих розділили на дві однакові за кількістю осіб групи, репрезентативні за віком, статтю та давністю захворювання.

Перша група отримувала традиційний медикаментозний комплекс для хворих на стабільну стенокардію, до якого залучений аторвастатин дозою 20 мг.

Друга група отримувала вищезазначений комплекс з аторвастатином у зменшеній дозі — 10 мг, а також фенофібрат (трайкор) дозою 145 мг.

Середній термін лікування становив ($39,13 \pm 1,13$) доби. Біохімічне дослідження рівня ТГ проводилося до та після спостереження.

Аналіз результатів показав, що вміст ТГ у першій групі хворих не тільки не покращився, але й мав невелику тенденцію до підвищення — ($1,73 \pm 0,14$) ммоль/л до лікування і ($2,02 \pm 0,33$) ммоль/л після лікування ($p > 0,05$). Навпаки, у другій групі рівень ТГ під час лікування знизився значуще — ($2,05 \pm 0,18$) до лікування та ($1,42 \pm 0,08$) ммоль/л після лікування ($p < 0,05$). Таким чином, наші дослідження підтверджують отримані іншими авторами

результати щодо позитивного впливу комбінованої терапії статинами та фібратами на рівень ТГ.

Визнання ефективності впливу препаратів групи фібратів на ключові для розвитку ССЗ параметри ліпідограми і, внаслідок цього, широке застосування цих засобів змушує звернути особливу увагу на побічні ефекти, характерні для фібратів. Найбільш поширені побічні ефекти, характерні для фібратів, — стимуляція розвитку холелітіазу, міозит, ризик розвитку міопатії, міалгії, некрозу скелетних м'язів [27]. Дослідники відзначали функціональні порушення роботи шлунково-кишкового тракту (нудота, анорексія, відчуття тяжкості в епігастрії, метеоризм, болі в животі) [28], печінки (транзиторне збільшення активності трансаміназ), а також підвищення рівня креатиніну, креатинфосфокінази [28; 29]. Виявлено незначну кількість випадків шкірних алергічних реакцій, головного болю, запаморочення, слабкості, алопеції, зниження лібідо [14]. Одночасно слід зауважити, що, незважаючи на достатню вивченість побічних ефектів статинів і фібратів окремо, аналіз їх небажаних реакцій при одночасному застосуванні є малодослідженим.

Для з'ясування особливостей прояву побічної дії при комбінованій терапії статинами та фібратами в межах вищезгаданого власного дослідження нами було додатково здійснене відповідне анкетування 40 хворих на стабільну стенокардію напруження I–III функціональних класів у двох групах (з моно- та комбінованою терапією). У хворих, що отримували статини, не зафіксовано випадків нудоти та шкірних проявів, тимчасом як у хворих, що отримували комбіновану терапію, нудота турбувала 10 % опитаних, а шкірні прояви — свербіння, висипання — у 5 %. Хворі групи з монотерапією статинами скаржи-

лися на біль у животі у меншій кількості випадків (5 %) порівняно з пацієнтами (10 %) групи з комбінованою терапією. Гіркота у роті, що виникає після вживання статинів, спостерігалася нами тільки у групі з додаванням фібратів (у 10 % опитаних), а запори зафіксовані тільки у хворих, що отримували статини (перша група — 5 %, друга група — 0 %). Метеоризм спостерігався з однаковою частотою (у 5 % опитаних) в обох групах. Таким чином, для комбінованої терапії, у цілому, характерним є трохи підвищена кількість виявлених побічних дій, втім, слід зауважити, що їх вираженість була досить помірною, а зміни невірогідними. Також слід відзначити, що в умовах проведеного дослідження більша частина відомих побічних ефектів, характерних для статинів і фібратів, зокрема найбільш загрозливих (рабдоміоліз, міозит тощо), взагалі не виявлена.

Позитивною рисою фібратів і, особливо, фенофібрату, є низька природна здатність до міжлікарських взаємодій. Відомо, що фенофібрат і фенофіброва кислота не піддаються значущому окисненню за участі цитохрому P450 (CYP450), не є інгібіторами ізоформи цитохрому P450 — CYP5A4, CYP2D6, CYP2E1 і CYP1A2, а є слабкими інгібіторами CYP2C19 і CYP2A6, помірними інгібіторами CYP2C9 [14]. Є дані, що фенофібрат підвищує ефективність антикоагулянтів кумаринового ряду, а секвестранти жовчних кислот знижують абсорбцію фенофібрату [14].

Незважаючи на 40-річний досвід застосування фібратів, крапку в питанні про місце цього класу препаратів та окремих його представників у профілактиці ІХС, її ускладнень ще не поставлено. Залишаються невивченими механізми позитивного впливу фенофібрату на мікросудини, що не можна пояснити динамікою рівня HbA1c



або призначенням супровідних препаратів [23; 24]. Недостатньо вивчено вплив фібратів на смертність, пов'язану з певними причинами [30]. Залишаються невирішеними питання про переваги комбінації фібратів та інших ліпідознижувальних засобів. Не розроблено рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії для груп хворих високого ризику (пацієнтів похилого віку, молодих осіб з високим кардіометаболічним ризиком, хворих з тяжкою супровідною патологією).

ЛІТЕРАТУРА

1. *European cardiovascular disease statistics 2008* / S. Allender, P. Scarborough, V. Peto [et al.]. – Oxford : British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Health Economic Research Group, University of Oxford, 2009. – 518 p.
2. *Горбась І. М.* Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І. М. Горбась // *Здоров'я України*. – 2009. – № 3/1. – С. 34–35.
3. *Дмитренко О. В.* Ліпидомодифікуюча терапія: лікарські засоби, тактика і клінічні рекомендації / О. В. Дмитренко // *Практична ангиологія*. – 2007. – № 6. – С. 35–39.
4. *Карташова А.* Менеджмент дисліпидемій у пацієнтів високого кардіометаболічного ризику. Консенсус ADA і АСА (2005) / А. Карташова // *Medicine Review*. – 2008. – № 3 (03). – С. 14–20.
5. *Kannel W. B.* Contribution of the Framingham study to preventive cardiology / W. B. Kannel // *J. Amer. Col. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15 (1). – P. 206–211.
6. *Triglycerides concentration and ischaemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study* / J. Jeppesen, H. O. Hein, P. Suadicani, F. Geintellberg // *Circulation*. – 1998. – N 97. – P. 1029–1036.
7. *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* / M. H. Frick, O. Elo, K. Naara [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – N 317. – P. 1237–1245.
8. *Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events: long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)* / S. P. Azen, W. J. Mack, L. Ca-shin-Hemphill [et al.] // *Circulation*. – 1996. – N 93. – P. 34–41.
9. *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* // *Lancet*. – 2005. – N 366. – P. 1267–1278.
10. *Brenner H.* The intraindividual variability of fasting triglyceride — a challenge for further standardization / H. Brenner, G. Heiss // *Eur. Heart J.* – 1990. – N 11. – P. 8.
11. *Доборджинидзе Л. М.* Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе / Л. М. Доборджинидзе, Н. А. Грацианский // *Русский медицинский журнал*. – 2000. – Т. 8, № 7. – С. 269–272.
12. *Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты?* / А. М. Шолов, А. Ш. Авшалумов, В. Б. Марковский [и др.] // *Фарматека*. – 2009. – № 6. – С. 2–7.
13. *Vu-Dac N.* Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators / N. Vu-Dac, P. Gervois, H. Jakel // *J. Biol. Chem.* – 2003. – N 278. – P. 17982–17985.
14. *Keating G. M.* Micronised fenofibrate. An updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia / G. M. Keating, D. Ormrod // *Drugs*. – 2002. – N 62. – P. 1909–1944.
15. *Chapman M. J.* Fibrates: Therapeutic Review: Mechanism of Action of Fibrates / M. J. Chapman // *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. – 2006. – N 6 (1). – P. 11–18, 20.
16. *Adipose tissue compartments and insulin resistance in overweight-obese Caucasian men* / D. C. Chan, G. F. Watts, A. V. Sussekov [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 63 (2). – P. 77–85.
17. *Сусеков А. В.* Место фибратов в лечении дислипидемии / А. В. Сусеков // *Болезни сердца и сосудов*. – 2006. – Т. 01, № 4. – С. 4–8.
18. *Chapman M. J.* Fibrates in 2003; therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives / M. J. Chapman // *Atherosclerosis*. – 2003. – N 171. – P. 1–13.
19. *Кудряшова О. Ю.* Есть ли основания говорить о «втором рождении» фибратов? / О. Ю. Кудряшова, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // *Фарматека*. – 2003. – № 12 (75). – С. 3–6.
20. *Baseline characteristics of patients participating in the Bezafibrate Infarction Prevention study* / U. Goldbourt, D. Brunner, S. Behar, H. Reicher-Reiss // *Eur. Heart J.* – 1998. – N 19, Suppl. H. – P. H42–47.
21. *Guichard J. P.* A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets / J. P. Guichard, P. Blouquin, Y. Qing // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2000. – N 16. – P. 134–138.
22. *Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1* / D. Uetake, I. Ohno, K. Ichida [et al.] // *Intern. Med.* – 2010. – N 49 (2). – P. 89–94.
23. *Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study* // *Lancet*. – 2001. – N 357 (9260). – P. 905–910.
24. *The FIELD study investigators* // *Lancet*. – 2005. – N 366 (9500). – P. 1849–1861.
25. *Muhlestein J. B.* The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combination therapy Regimen) study / J. B. Muhlestein, H. T. May, J. R. Jensen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – N 48 (2). – P. 396–401.
26. *Aalbers J.* ACCORD LIPID study results strengthen guideline approach of adding fenofibrate to therapy of dyslipidaemic type 2 diabetic patients / J. Aalbers // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2010, Mar.–Apr. – N 21 (2). – P. 118–119.
27. *Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism* / Y. Clouatre, M. Leblanc, D. Ouimet [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – N 14. – P. 1047–1048.
28. *Kirchgassler K. U.* Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronized fenofibrate 200 mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia / K. U. Kirchgassler, H. Schmitz, G. Bach // *Clin. Drug Invest.* – 1998. – N 15. – P. 197–204.
29. *Ritter J. L.* Fenofibrate-induced elevation in serum creatinine / J. L. Ritter, S. Nabulsi // *Pharmacotherapy*. – 2001. – N 21. – P. 1145–1149.
30. *Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review* / M. Studer, M. Briel, B. Leimenstoll [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – N 165. – P. 725–730.

