

# Aké je dnes postavenie fibrátov (fenofibrátu) v liečbe či v prevencii kardiovaskulárnych príhod?

J. Murín

## Súhrn

Kardiovaskulárne ochorenia dominujú v morbidite a mortalite na celom svete. Diabetici a osoby s metabolickým syndrómom, ktorých výskyt v posledných dvoch dekádach prudko narastá, prispievajú významne k tomuto epidemiologickému trendu. Spomedzi hypolipidemickej liečby sú dnes v dominantnom postavení statíny, ktoré vedú priaznivo ovplyvniť (znižujú) výskyt kardiovaskulárnych príhod. Avšak u osôb s tzv. aterogénnou dyslipidémiou (zvýšený výskyt sérových triacylglycerolov spolu s nízkym sérovým HDL cholesterolom), ktorá je najčastejšie prítomná práve u diabetikov a u osôb s metabolickým syndrómom, je i pri statínovej liečbe naďalej značne zvýšené reziduálne kardiovaskulárne riziko. Práve tu je na mieste pridať fenofibrát (účinný a bezpečný v kombináčnej liečbe) k statínovej liečbe. Výsledky štúdií FIELD a ACCORD preukázali významný benefit tejto kombináčnej liečby u pacientov s diabetom 2. typu a i osôb s metabolickým syndrómom.

## Kľúčové slová

kardiovaskulárne ochorenia – diabetes mellitus 2. typu – metabolický syndróm – aterogénna dyslipidémia – fenofibrát

## Summary

**The current role of fibrates (fenofibrate) in the treatment and prevention of cardiovascular events.** Cardiovascular diseases dominate worldwide morbidity and mortality. There has been a steep rise, over the last two decades, in patients with diabetes and metabolic syndrome who significantly contribute to this epidemiological trend. Lipid lowering therapy is predominated by statins that have a positive effect (reduction) on the incidence of cardiovascular events. However, patients with so called atherogenic dyslipidemia (increased serum triacylglycerides together with low serum HDL cholesterol), most frequently present in diabetics and patients with metabolic syndrome, have an increased residual cardiovascular risk despite statin therapy. It is these patients that will benefit from an addition of fenofibrate (effective and safe in combination) to statin therapy. The results of the FIELD and ACCORD study confirmed a significant benefit of this combination therapy in patients with type 2 diabetes and in patients with metabolic syndrome.

## Keywords

cardiovascular diseases – type 2 diabetes mellitus – metabolic syndrome – atherogenic dyslipidemia – fenofibrate

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia sú na špici morbidoty, mortality, hospitalizácií i zníženej kvality života v popredných krajinách sveta. Je preto potrebné využiť pre ich prevenciu i liečbu dostupné liečebné prostriedky. Patrí sem aj liečba dyslipoproteinémie, ktorá je významným rizikovým faktorom KV ochorení.

Z hľadiska rozdelenia hypolipidemickej liečby poznáme z praktického hľadiska tieto skupiny látok:

1. **statíny**, ktoré znižujú hlavne sérovú hladinu LDL cholesterolu inhibíciou syntézy cholesterolu pomocou HMG-CoA reductázy. Máme k dispozícii výsledky mnohých randomizovaných klinických štúdií, ktoré potvrdili, že

ich podávanie vedie k výraznému poklesu výskytu KV príhod.

2. **fibráty**, ktoré priaznivo ovplyvňujú sérové triacylglyceroly (TG, ich pokles), HDL cholesterol (vzostup) a modifikujú častice LDL cholesterolu (vzostup väčších a menej denzných častíc na úkor malých a denzných) tak, že sú menej aterogénne.

3. V poslednej dekáde pribudol **ezetimib** (blokuje reabsorbciu cholesterolu z čreva), ktorý priaznivo ovplyvňuje hladinu sérového LDL cholesterolu a zvyčajne sa pridáva k liečbe statínovej, ak jej efekt nebol dostatočný.

4. **Kyselina nikotínová**, hlavne jej novšia retardovaná forma v kombinácii

s laropirantom (blokuje vazodilatáciu v koži, významný nežiaduci efekt kyseliny nikotínovej), priaznivo a podobne ovplyvňuje sérové lipidy ako fibráty.

V poslednej dekáde (či dvoch dekádach) pozorujeme celosvetovo, ale i na Slovensku nárast obezity, a s tým narastá prevalencia osôb s metabolickým syndrómom a s diabetom 2. typu. Významne prispievajú k vzostupu KV mortality a morbidoty [1,2]. Sú výzvou dnešnej doby. Preto sa tu zameriavame hlavne na týchto pacientov a na miesto hypolipidemickej liečby u nich.

## DIABETICI A OSOBY S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Riziko vzniku ischemickej choroby srdca (ICHS) je asi 3 – 4-násobne vyššie u diabetikov. Kardiovaskulárna mortalita je u nich asi 2 – 4-násobne vyššia než u nediabetikov [1]. Jednou príčinou je „diabetická dyslipidémia“, často sa tu užíva termín „aterogénna dyslipidémia“. Býva tu vysoká sérová hladina triacylglycerolov, nízka sérová hladina HDL-C a zmena kvalitatívnych charakteristík LDL-C častíc (sú to malé a denzné častice, čo zvyšuje ich aterogenicitu) [2,3]. Liečba statínmi u nich redukuje sérovú hladinu LDL-C, sčasti mení tieto častice na väčšie a menej denzné, no ale nemení významne hladiny TG a HDL-C (a tieto častice sú tiež nezávislými prediktormi kardiovaskulárnych príhod u diabetikov) [4–6].

Fibráty na druhej strane vedú u nich významne redukovať sérové hladiny TG a zvyšovať hladinu HDL-C, menej ovplyvňujú LDL-C častice [7,8], avšak významne prispievajú k ich premene na väčšie a menej denzné častice [3]. Fibráty sú tiež agonistami PPAR-alfa nukleárných receptorov, ktoré priaznivo kontrolujú expresiu endotelovej funkcie, vaskulárneho zápalu a vaskulárnej

remodelácie [9–13], čím tiež priaznivo ovplyvňujú vývoj KV príhod.

## ŠTÚDIE S FIBRÁTMI U DIABETIKOV

Saha a Arora [14] vykonali metaanalýzu klinických (randomizovaných) štúdií s fibrátmi u diabetikov 2. typu v prevencii KV ochorení. Sústredili sa na tieto štúdie (tab. 1):

- a) vplyv fibrátov na sérové lipidy – významná redukcia celkového cholesterolu (TC) (4 – 10 %) a TG (21 – 36 %), vzostup HDL-C (15 – 25 %), pokles LDL-C (6 – 35 %).
- b) vplyv fibrátov na klinické príhody:
  1. celková mortalita (RR: 0,97; NS, t.j. nesignifikantne) neovplyvnená
  2. kardiovaskulárna mortalita neovplyvnená (RR: 0,86; NS),
  3. riziko vzniku fatálneho infarktu myokardu neovplyvnené (RR: 1,11; NS),
  4. riziko nefatálneho infarktu myokardu významne redukované o 21 % (RR: 0,79; p = 0,006),
  5. riziko vzniku NCPM bolo nevýznamne znížené (R: 0,88; NS),
  6. riziko vzniku rakoviny nebolo významne ovplyvnené (RR: 1,02; NS).

Pohľad do jednotlivých štúdií preukázal, že u pacientov s viac ako troma

rizikovými faktormi pre metabolický syndróm boli výsledky (redukcia príhod) v jednotlivých štúdiách priaznivejšie (rizikovejšia podskupina pacientov) než v podskupine pacientov s menej ako troma rizikovými faktormi. Osobitne tu treba pripomenúť, že pokles výskytu nefatálneho infarktu myokardu je veľmi dôležitý v reálnej praxi. Pacient po infarkte je totiž rizikový, a to viacerými spôsobmi – náhlym úmrtím a tiež vývojom k srdcovému zlyhávaniu (vyžaduje vtedy obvykle rehospitalizácie, ktoré zdravotný systém zaťažujú aj ekonomicky).

Veľkou a nedávno publikovanou štúdiou bola štúdia FIELD (the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) a je vhodné na tomto mieste vybrať z nej dôležité výsledky. Je to i pohľad na incidenciu a na prediktory tichých infarktov myokardu u diabetikov 2. typu. Ich výskyt je totiž práve u diabetikov 2. typu vysoký.

V tejto štúdií [15] bolo 9 795 pacientov s diabetom 2. typu vo veku 50 – 75 rokov, liečení boli štandardne a testoval sa vplyv fenofibrátu (160 mg/d) oproti placebo na výskyt kardiovaskulárnych príhod v priebehu piatich rokov.

## Výsledky štúdie FIELD

1. Fenofibrát významne redukoval nefatálne infarkty myokardu (158 pacientov, 3 % verus 207 pacientov, 4 % v placebovom ramene) o 24 %. Spomedzi infarktov, 37 % ich bolo tzv. tichých infarktov, a tu bol efekt fenofibrátu s redukciami o 16 % a výskyt následných kardiovaskulárnych príhod v tejto podskupine pacientov (tiché infarkty) bol redukovaný až o 78 % (štatisticky významne).
2. Prediktormi výskytu infarktov (klinicky zrejmych aj tichých) boli: mužské pohlavie, vyšší vek, dlhšie trvanie diabetu, prítomné kardiovaskulárne ochorenie, neuropatia, vyššia hodnota glykovaného hemoglobínu, albuminúria, vyššia kreatinínémia a potreba liečby inzulinom (toto bola teda evidentne rizikovejšia podskupina pacientov, a tu bol vynikajúci efekt liečby fenofibrátom). Tiež treba zdô-

**Tab. 1. Charakteristiky pacientov v klinických štúdiách s fibrátmi u diabetikov 2. typu.**

	HHS	VA-HIT	BIP	SENDCAP	DAIS	FIELD
Vek (r)	47	64	60	51	57	62
Muži (%)	100	100	91	71	74	63
Diabetes (%)	3	25	10	100	100	100
KV ochor. (%)	0	100	100	0	48	22
Lipidy (mg/dl)						
- LDL-C	201,2	108	147,5	148	132	118
- HDL-C	45,6	31	34,5	38	40	42,5
- TG	238	164	156,1	192	222	154
- TC	291	171	213,2	220	215	194
Liek	gem	gem	beza	beza	feno	feno
- dávka	1 200 mg	1 200 mg	400 mg	400 mg	200 mg	200 mg
Trvanie štúdie (r)	5	5,1	6,2	3	3,3	5
Pacienti	4 081	2 531	3 090	164	418	9 795
Diabetici	135	769	309	164	418	9 795

gem: gemfibrozil, beza: bezafibrát, feno: fenofibrát, modifikované podľa Saha a Arora [14]

razniť, že i následný výskyt kardiovaskulárnych príhod po prekonanom infarkte tento liek (fenofibrát) výborne redukoval.

V štúdií FIELD sa zaznamenal tiež významný 18-percentný pokles hospitalizácií pre angínu pectoris, pokles všetkých koronárnych príhod o 25 % a pokles všetkých KV príhod o 19 % [16].

A nakoniec uvádzame aj dôležité informácie z klinickej štúdie ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study), ktorej výsledky boli s napätím očakávané [17]. Táto štúdia testovala vplyv „intenzívnej verzus menej intenzívnej (normálny liečebný prístup)“ liečby glykémie, krvného tlaku a sérových lipidov na výskyt KV príhodu u diabetikov 2. typu (> 10 000 pacientov) s vysokým KV rizikom. Tu sa chcem zamerať len na ovplyvnenie sérových lipidov, teda na tzv. podštúdiu „ACCORD-Lipid“. Štúdia ACCORD prešetrovala, či kombinovaná hypolipidemická liečba (statín plus fibrát) je účinnejšia v prevencii KV príhod (primárny cieľ: nefatálny infarkt myokardu, nefatálna NCPM, kardiovaskulárne úmrtie) ako monoterapia statínom. V subštúdií ACCORD-Lipid zahrnuli 5 518 diabetikov, pričom polovica užívala monoterapiu statínom a druhá polovica kombinovanú hypolipidemickú liečbu, trvanie štúdie bolo 4,7 rokov.

### Výsledky štúdie ACCORD-Lipid

1. Primárny cieľ: výskyt 2,2 % (fenofibrátové rameno) a 2,4 % (placebové rameno) s RR 0,92; štatisticky nevýznamné.
2. Mortalita za rok: 1,5 % (fenofibrátové rameno) vs 1,6 % (placebové rameno) s RR 0,91; nevýznamné.
3. Ale z hľadiska reálnej praxe sa preukázalo, že podskupina pacientov s najvyšším tercilom (tretina pacien-

tov) sérových TG a súčasne najnižším tercilom sérového HDL-C (teda osoby s tzv. aterogénnou dyslipidémiou) z kombinovanej liečby (fenofibrát a statín) významne profitovala – primárny cieľ znížila až o 31 % – štatisticky významne). V tejto „podskupine“ s aterogénnou dyslipidémiou boli sérové TG nad 2,3 mmol/l a HDL-C pod 0,9 mmol/l.

### KDE JE DNES MIESTO LIEČBY FIBRÁTMI?

Najpoužívanejším fibrátom je nesporne fenofibrát. Jeho veľkou prednosťou je veľmi nízky výskyt nežiaducich účinkov, pričom bol testovaný v mnohých veľkých klinických štúdiách.

Osoby s metabolickým syndrómom a diabetom 2. typu vyžadujú dnes obvykle kombinovanú hypolipidemickú liečbu, prevažne liečbu statínmi spolu s fenofibrátom (pre jeho účinnosť i významnú bezpečnosť). Z liečby profitujú hlavne osoby s aterogénnou dyslipidémiou, t.j. osoby s nízkym sérovým HDL cholesterolom a súčasne so zvýšenou hladinou sérových TG.

Je preto na nás, aby sme tieto vedomosti a výsledky klinických štúdií preniesli aj do reality klinickej praxe. Naši pacienti to očakávajú.

### Literatúra

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S12–S54.
2. Schramm TK, Gislason GH, Kober L et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk. *Circulation* 2008; 117(15): 1945–1954.
3. Shepherd J. Dyslipidaemia in diabetic patients: time for a rethink. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(5): 609–616.
4. Rizzo M, Rini GB, Berneis K. The clinical relevance of LDL size and subclasses modulation in patients with type-2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(8): 477–482.

5. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79(1): 8–15.

6. Sacks FM. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002; 90(2): 139–143.

7. Jacobson TA, Miller M, Schaefer EJ. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. *Clin Ther* 2007; 29(5): 763–777.

8. Birjmhoun RS, Hutten BA, Kastelein JJ et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(2): 185–197.

9. Brown WV. Expert commentary: the safety of fibrates in lipid-lowering therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99(6A): 19C–21C.

10. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98(19): 2088–2093.

11. Lock EA, Mitchell AM, Elcombe CR. Biochemical mechanisms of induction of hepatic peroxisome proliferation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 145–163.

12. Zandbergen F, Plutzky J. PPARalpha in atherosclerosis and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 972–982.

13. Duval C, Müller M, Kersten S. PPARalpha and dyslipidemia. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 961–971.

14. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus – a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Intern J Cardiol* 2010; 141(2): 157–166.

15. Burgess DC, Hunt D, LiPing L et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate (FIELD Study). *Eur Heart J* 2010; 31(1): 92–99.

16. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects on long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the Field study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 4849–4861.

17. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. Interná klinika LF UK a UN Bratislava  
jan.murin@sm.unb.sk