

# Fibráty v liečbe pacientov s nealkoholovou steatózou pečene

P. Jarčuška, M. Janičko, E. Veseliny, D. Pella

## Súhrn

U väčšiny pacientov s nealkoholovou steatózou je prítomná porucha metabolizmu lipidov, hlavne zvýšené hodnoty triacylglycerolov. V hypolipidemickej liečbe používame fibráty, statíny, ich kombináciu, prípadne kombináciu statínu s ezetimibom. Cieľom liečby je upraviť poruchu metabolizmu lipidov, znížiť akumuláciu tuku v hepatocytoch a zastaviť progresiu fibrogenézy. Podávanie fibrátov v malej miere upraví aktivitu hepatálnych testov, neovplyvňuje však fibrogenézu. Najvýhodnejšou pre ovplyvnenie aktivity hepatálnych testov a pre úpravu metabolizmu lipidov sa zdá byť kombinácia statínu s fibrátom. Nežiaduce účinky hypolipidemickej liečby sú veľmi zriedkavé. Všetky doteraz publikované štúdie však mali malý počet pacientov a krátke trvanie liečby.

## Kľúčové slová

nealkoholová steatóza pečene – porucha metabolizmu lipidov a lipoproteínov – liečba – fibráty – statíny

## Summary

**Fibrates in the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease.** The majority of patients with nonalcoholic fatty liver disease also suffer from a range of lipid metabolism disorders, most notably hypertriglycerolemia. Fibrates, statins, a combination of the two, or a combination of a statin and ezetimib are the most commonly used treatment modalities in these disorders. The goal of this treatment is to correct the metabolic disorder, lower the accumulation of fat in hepatocytes and stop the progression of fibrogenesis. An administration of fibrates lowers the serum activity of liver tests, but has little effect on fibrogenesis. A combination therapy with statins and fibrates has the best effect on liver enzyme tests activity and on lipoprotein metabolism. Adverse effects of lipid-lowering treatment are rare. Nevertheless, all published studies are limited by small sample size and short duration of treatment.

## Keywords

nonalcoholic fatty liver disease – lipid metabolism disorder – treatment – fibrates – statins

## ÚVOD

Nealkoholová steatóza (v anglosaskej literatúre nonalcoholic fatty liver, NAFLD) je častým ochorením, pri ktorom dochádza k akumulácii tuku v pečeni, pričom je potrebné vylúčiť objektívne konzumáciu alkoholu. Vyskytuje sa približne u 16 – 23 % dospelých populácie, môže sa však vyskytnúť aj v detskom veku [1]. Jednoduchá steatóza pečene môže progredovať do nealkoholovej steatohepatitídy, pri ktorej sa vyskytuje fibróza a chronický zápal. Nealkoholová steatohepatitída sa vyskytuje asi u 2 – 3 % populácie [1,2]. Nealkoholová steatohepatitída asi u 20 – 25 % pacientov progreduje do cirhózy pečene, asi 40 % cirhotikov zomiera na hepatálne zlyhanie alebo hepatocelulárny karcinóm [2]. V patogenéze nealkoholovej steatózy pečene hrá ústrednú úlohu prítomnosť metabolického syndrómu, ktorého súčasťou je aj porucha

lipidového metabolizmu. Dyslipidémia sa vyskytuje pri nealkoholovej steatóze pečene v Európe a v severnej Amerike v 28 – 92 %, pričom hypertriglycerolemia je častejšia ako hypercholesterolémia [2].

V liečbe nealkoholovej steatózy pečene využívame diétne opatrenia (redukcia príjmu tukov a jednoduchých cukrov), zvýšenú pohybovú aktivitu, lieky ovplyvňujúce inzulínovú rezistenciu (metformín a thiazolidíndióny), hepatoprotektíva, antioxidantné látky, lieky, znižujúce aktivitu renín-angiotenzínového systému, polynenasýtené mastné kyseliny a lieky znižujúce hmotnosť (orlistat). Pozitívnu úlohu v liečbe nealkoholovej steatózy pečene môže mať aj bariatrická chirurgia [3,4]. Pri liečbe nealkoholovej steatózy pečene boli študované terapeutické postupy vedúce k ovplyvneniu obezity, inzulínovej rezistencie a lipoproteínového

metabolizmu. Aj cytoprotektívna a anti-oxidačná liečba, či kombinácia niektorých týchto liečebných postupov, môže viesť k úprave nealkoholovej steatózy pečene [5].

## FIBRÁTY V LIEČBE DYSLIPIDÉMIE

Na základe klinických štúdií možno povedať, že ateroskleróza sa vyskytuje u pacientov s vysokým celkovým cholesterolom, LDL-C, apolipoproteínu B a TAG. Znížené bývajú hodnoty HDL-C a jeho transportných komplexov apo A-I a apo A-II. Vysoké hodnoty TAG a nízke hodnoty LDL-C sa vyskytujú pri metabolickom syndróme spolu s vysokými hodnotami LDL-C, tieto tri parametre sú nezávislými rizikovými faktormi pre vznik ischemickej choroby srdca [6].

Fenofibrát je fibrát 3. generácie, bol syntetizovaný vo Francúzsku v roku 1975 a v tom istom roku bol uvedený

do klinickej praxe. Fenofibrát je pro-drug, po absorpcii je rýchlo hydrolyzovaný na kyselinu fenofibrikovú, ktorá je zodpovedná za klinický efekt lieku. Dochádza k aktivácii nukleárneho transkripčného faktora pre perixizómovú proliferáciu aktivovaný receptor alfa (PPAR alfa). Zvyšuje sa aktivita lipoproteínovej lipázy a dochádza k eliminácii častíc bohatých na triacylglyceroly z plazmy. Fenofibrát znižuje hladinu apo B, hlavného stavebného komponentu LDL-C a lipoproteínov, bohatých na triacylglyceroly. Fenofibrát znižuje hladiny VLDL-C v plazme. Aktivácia PPAR alfa vedie k zvýšenej syntéze apo A-I a apo A-II, ktoré sú hlavnými proteínovými súčasťami HDL-C, v dôsledku čoho sa zvyšuje hladina HDL-C [6, 7].

Fenofibrát sa dobre resorbuje z tráviaceho traktu, pričom príjem potravy pred podaním liečiva zlepšuje jeho vstrebávanie. Hladiny kyseliny fenofibrikovej dosahujú maximálnu hodnotu 6 – 8 hodín po požití lieku, počas odbúrania kyseliny fenofibrikovej je cca 20 hodín, preto liečivo stačí užívať raz denne. Fenofibrát je lipofilný, vo vode prakticky nerozpustný a v 99 % sa viaže na proteíny plazmy, hlavne na albumín. Fibráty sú metabolizované hepatálnym cytochrómom P-450 (CYP), izoenzýmom 3A4. Fenofibrát je metabolizovaný karbonylovou redukciami a glukoronidáciou, 60 % dávky fenofibrátu sa eliminuje močom a 25 % stolicou [6,7].

Dostupnosť fenofibrátu možno zlepšiť mikronizáciou, mikronizovaný fenofibrát v dávke 67 mg je bioekvivalentný dávke 100 mg nemikronizovaného fenofibrátu. Ešte vhodnejší je „supra-bioavailable“ fenofibrát: dávka 160 mg je ekvivalentná dávke 200 mg mikronizovaného fenofibrátu [6].

### HEPATOTOXICITA FIBRÁTOV

Aj keď liečba fenofibrátom je pomerne bezpečná, v zriedkavých prípadoch môže viesť k indukcií akútnej cholestatickej hepatitídy alebo autoimunitnej hepatitídy, v databáze MEDLINE je publikovaných niekoľko prípadov. Aj keď takto indukované poškodenie pečene

môže mať aj ťažký priebeh, po vysadení fibrátu sa pečeňové funkcie väčšinou upravujú [8,9]. Hepatotoxicitu je pri monoterapii fenofibrátom pomerne zriedkavá, v štúdií DAIS bola popísaná u 1,5 %; v štúdií FIELD ju malo menej ako 1 % pacientov, ktorí boli liečení fenofibrátom eleváciu ALT nad trojnásobok normy [10,11].

Fibráty sú často počas hypolipidemickej liečby kombinované s inými hypolipidemicami, hlavne statínmi. Statíny sú v pečeni metabolizované glukoronidáciou z aktívnej formy na inaktívne laktóny. Gemfibrozil inhibuje statín hydroxy acid glukoronidáciu a zvyšuje podiel aktívnej formy statínu na úkor laktónov. Ostatné fibráty glukoronidáciu zásadne neovplyvňujú. Potenciálne nebezpečná je kombinácia gemfibrozil + statín (hlavne cerivastatín, ktorý bol deregistrovaný). Kombinácia fenofibrátu a statínu je pomerne bezpečná [12]. V štúdií SAFARI sa pri kombinovanej liečbe simvastatínom a fenofibrátom vyskytlo zvýšenie ALT u 2,2 % pacientov a AST u 1,5 % pacientov, u pacientov, ktorí boli liečení simvastatínom, nebolo registrované zvýšenie ALT ani AST [13]. Pri liečbe hyperlipidémie u diabetikov 2. typu sa pri podaní rosuvastatínu ani fenofibrátu nevyskytlo zvýšenie AST, ALT či GMT, počas kombinovanej liečby rosuvastatínom a fenofibrátom malo 8,3 % pacientov zvýšené hodnoty AST; 6,7 % pacientov zvýšené hodnoty ALT nad trojnásobok normy a 3,6 % pacientov zvýšené hodnoty GMT. U pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou liečbou rosuvastatínom a fenofibrátom, bol však podstatne výhodnejšie ovplyvnený lipidový metabolizmus [14]. Pri liečbe hyperlipidémie sa u pacientov, ktorí boli liečení placebom alebo kombináciou ezetimib + simvastatín, nevyskytlo zvýšenie AST alebo ALT nad trojnásobok normy. U pacientov liečených monoterapiou fenofibrátom došlo v priebehu liečby k zvýšeniu AST alebo ALT nad trojnásobok normy u 3,3 % pacientov, u pacientov liečených kombináciou ezetimib + simvastatín + fenofibrát u 2,8 %

pacientov. V tejto štúdií vyššie uvedená trojkombinácia hypolipidemik najlepšie ovplyvnila lipidový metabolizmus pacientov [15]. Vyššie uvedené štúdie dokumentovali skutočnosť, že kombinovaná liečba statín (event. v kombinácii s ezetimibom) + fenofibrát najlepšie ovplyvní lipidový metabolizmus, avšak za cenu mierneho zvýšenia hepatotoxicity.

Závažným vedľajším účinkom kombinovanej liečby statínom a fibrátom je rhabdomyolýza. Pri vyššie spomenutej rizikovej kombinácii gemfibrozil + cerivastatín sa rhabdomyolýza vyskytuje u 4 600 pacientov na milión preskripcií, pri kombinácii gemfibrozil + iný statín u 8,6 pacientov z milióna predpisov. Pri liečbe fenofibrát + cerivastatín sa rhabdomyolýza vyskytuje u 140 pacientov z milióna preskripcií, pri kombinácii fenofibrát + iný statín u 0,58 pacientov z milióna preskripcií. Vyššie uvedené údaje viedli k zrušeniu registrácie cerivastatínu a ani gemfibrozil sa dnes v klinickej praxi nepoužíva. Naopak, kombinovaná liečba fenofibrátu s iným statínom ako cerivastatínom má minimálny výskyt rhabdomyolýzy [16].

Je potrebné poznamenať, že pacienti by mali užívať fibrát ráno a statín večer, aby bola dosiahnutá výhodná farmakokinetika. Pacienti, ktorí užívajú obidva lieky súčasne, zostávajú rizikovými pacientmi a mali by mať monitorované hepatálne testy a kreatinínofosfokinázu (CK) minimálne každé tri mesiace liečby [17].

### LIEČBA NEALKOHOLOVEJ STEATÓZY FIBRÁTMI

Primárnym cieľom liečby nealkoholovej steatózy pečene je ovplyvnenie hepatálneho nálezu. Počas liečby je potrebné monitorovať hepatálne testy, hlavne ALT a GMT. Optimálnym výsledkom liečby NAFLD je zlepšenie stupňa fibrózy, ktorú vieme hodnotiť invazívne po vykonaní biopsie pečene, ale aj elastografiou či laboratórnym vyšetrením biomarkerov fibrogenézy, pričom niektoré z nich sú už komerčne dostupné [18]. Je potrebné podotknúť, že prakticky všetky publikované štúdie, ktoré hodno-

tili vplyv hypolipidemickej liečby, majú závažné metodologické nedostatky:

- krátke trvanie štúdií, na hodnotenie vplyvu liečby na hepatálny nález, hlavne fibrogenézu, je potrebné viacročné sledovanie;
- nesprávne hodnotenie fibrogenézy (dobrým výsledkom je nielen jej regresia, ale aj stabilizácia v dlhom časovom intervale);
- malé počty pacientov;
- nie sú údaje z multicentrických štúdií.

Pilotná štúdia s klofibrátom v liečbe nealkoholovej steatohepatitídy u pacientov so zvýšenými hodnotami triacylglycerolov neukázala významný vplyv tohto lieku na hladiny aminotransferáz ani na histologické zmeny v pečeni [19]. Štvrtýždňová liečba gemfibrozilom v dávke 600 mg denne síce viedla k významnému poklesu hepatálnych testov, avšak neovplyvnila histologické zmeny v pečeni [20]. Je však potrebné poznamenať, že počas takého krátkeho času liečby nemožno očakávať zásadné zmeny v histológii pečene. Fernándéz-Miranda et al [21] zisťovali, ako ovplyvní liečba fenofibrátom v dávke 200 mg denne v trvaní 48 týždňov nealkoholovú steatózu pečene. Do liečby bolo zaradených 16 pacientov, liečba viedla k významnému poklesu hladiny TAG ( $1,83 \pm 1,08$  mmol/l na začiatku liečby;  $1,48 \pm 0,79$  mmol/l po 48 týždňoch;  $p = 0,03$ ), glykémie ( $105 \pm 12$  mg/dl na začiatku liečby;  $97 \pm 12$  mg/dl po 48 týždňoch;  $p < 0,001$ ) a GMT ( $1,53 \pm 1,34$   $\mu$ kat/l na začiatku liečby;  $0,94 \pm 0,70$   $\mu$ kat/l po 48 týždňoch liečby;  $p = 0,01$ ). Nedošlo však k významnému poklesu hladiny AST ani ALT po 48 týždňoch liečby. Pri kontrolnom histologickom zlepšení nedošlo ku zlepšeniu stupňa nekroinflammácie, stupňa steatózy ani skóre nealkoholovej steatózy pečene [21]. Uvedené údaje svedčia o tom, že podávanie fibrátov môže síce v minimálnej miere ovplyvniť biochemickú aktivitu u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene, avšak nebolo preukázané histologické zlepšenie pri kontrolnej biopsii, aj keď

limitujúcim faktorom všetkých vyššie uvedených štúdií bol veľmi malý počet pacientov a krátky čas podávania fibrátov. Na druhej strane, v žiadnej z vyššie uvedených štúdií sa neukázali závažnejšie vedľajšie účinky liečby fibrátmi.

### LIEČBA NEALKOHOLOVEJ STEATÓZY KOMBINÁCIOU HYPOLIPIDEMÍK

Keďže ani liečbou statínom, ani liečbou fibrátom neboli dosiahnuté optimálne výsledky, logicky prichádza do úvahy kombinovaná terapia obidvoma liekmi. Athyros et al [22] liečili 186 pacientov s nealkoholovou steatózou pečene, ktorá bola potvrdená biochemicky a ultrasonograficky, 63 pacientov dostávalo atorvastatín v dávke 20 mg denne, 62 pacientov mikronizovaný fenofibrát v dávke 200 mg denne a 61 pacientov kombinovanú hypolipidemickú liečbu. Liečba trvala 54 týždňov. Pacientom bola odporučená zmena životného štýlu, hypertenzia bola liečená hlavne blokádou renín-angiotenzínového systému, u diabetikov 2. typu bola preferovaná liečba metformínom (ovplyvnenie inzulínovej rezistencie) a v liečbe obezity bol použitý orlistat. Pokles hladiny celkového cholesterolu, LDL-C, non HDL-C a TAG, ako aj vzostup HDL-C bol najvýraznejší pri kombinovanej hypolipidemickej liečbe. Na konci liečby neboli prítomné biochemické ani ultrazvukové znaky steatózy pečene u 42 % pacientov liečených fenofibrátom, u 67 % pacientov liečených atorvastatínom a u 70 % pacientov liečených kombinovanou hypolipidemickou liečbou, čo bolo významné pre všetky terapeutické modalities ( $p < 0,05$ ). Efekt liečby bol významne vyšší pri monoterapii atorvastatínom a pri kombinovanej liečbe v porovnaní s monoterapiou fenofibrátom (obe  $p = 0,009$ ). Dosiahnutie biochemickej aj ultrazvukovej odpovede bolo nezávislé na užívaní iných liekov, redukcii vysokosenzitívneho C-reaktívneho proteínu (hs-CRP), obvode pásu, hladine celkového cholesterolu, LDL-C a TAG, krvného tlaku a glykémie. Štyria pacienti (cca 2 %) predčasne

ukončili liečbu pre nežiaduce účinky [22]. Z výsledkov uvedenej štúdie vyplýva, že pri kombinovanej liečbe statínom a fibrátom dochádza k najlepšiemu ovplyvneniu lipoproteínového metabolizmu a najväčšie percento pacientov dosiahlo biochemickú a ultrazvukovú odpoveď pri liečbe nealkoholovej steatózy pečene, preto bude v budúcnosti potrebné častejšie uvažovať o kombinovanej liečbe statínmi a fibrátmi pri liečbe nealkoholovej choroby pečene.

Údaje uvedené v štúdiu Athyrosa sme na malom súbore pacientov potvrdili aj v našom súbore. Pri 3-mesačnej liečbe bol u pacientov, ktorí dostávali fenofibrát, pokles hladiny GMT 9 %, pri liečbe simvastatínom 27 %, pri liečbe atorvastatínom 27 % a pri kombinovanej liečbe statín + fenofibrát 33 %. U žiadneho z pacientov sme nepozorovali vzostup ALT alebo GMT nad 3-násobok normy.

### ZÁVER

Liečba nealkoholovej steatózy pečene hypolipidemikami je dnes indikovaná u tých pacientov, s touto diagnózou, ktorí majú poruchu metabolizmu lipidov. Liečba vedie k poklesu aktivity hepatálnych testov a úprave porúch lipoproteínového metabolizmu. Zatiaľ nie je známy vplyv na fibrogenézu. Vykonané štúdie potvrdili bezpečnosť hypolipidemickej liečby u pacientov s nealkoholovou steatózou, je však potrebné starostlivé monitorovanie terapie. Základným cieľom všetkých liečebných schém v budúcnosti by malo byť ovplyvnenie lipidového spektra, zastavenie progresie či dokonca regresia fibrózy pečene a čo najväčšia bezpečnosť.

### Zoznam skratiek

ALT	alanínaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
CK	kreatínfosfokináza
CRP	C-reaktívny proteín
GMT	gamaglutamyltransferáza
HDL-C	HDL-cholesterol
LDL-C	LDL-cholesterol
NAFLD	nealkoholová steatóza pečene
NASH	nealkoholová steatohepatitída
TAG	triacylglyceroly

## Literatúra

1. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122(6): 1649–1657.
2. McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC et al (eds). *Progress in the Treatment of Liver Diseases*. Barcelona: Ars Medica 2003: 219–225.
3. Mishra P, Younossi ZM. Current treatment strategies for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr Drug Discov Technol* 2007; 4(2): 133–140.
4. Duvnjak M, Tomasic V, Gomercic M et al. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl 7): 57–66.
5. Caldwell SH, Al-Osaimi AM. Diagnosis nad treatment of nonalcoholic fatty liver in adults. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC et al (eds). *Progress in the Treatment of Liver Diseases*. Barcelona: Ars Medica 2003: 233–252.
6. Najib J. Fenofibrate in the treatment of dyslipidemia: a review of the data as they relate to the new suprabioavailable tablet formulation. *Clin Ther* 2002; 24(12): 2022–2050.
7. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67(1): 121–153.
8. Hajdu K, Aiglová K, Vinklerová I et al. Acute cholestatic hepatitis induced by fenofibrate. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(5): 599–602.
9. Ganne-Carrié N, de Leusse A, Guettier C et al. Hépatites d'allure auto-immune induites par les fibrates. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22(5): 525–529.
10. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357(9260): 905–910.
11. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. 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): 1849–1861.
12. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III50–III57.
13. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95(4): 462–468.
14. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64(2): 137–151.
15. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007; 153(2): 335e.1–335e.8.
16. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95(1): 120–122.
17. Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Wray R et al. Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(3): 155–168.
18. Jarcuska P, Janicko M, Veselíny E et al. Circulating markers of liver fibrosis progression. *Clin Chim Acta* 2010; 411(15–16): 1009–1017.
19. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23(6): 1464–1467.
20. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A et al. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(2): 384.
21. Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Collina F et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40(3): 200–205.
22. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Res Med Opin* 2006; 22(5): 873–883.

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.<sup>1</sup>  
 MUDr. Martin Janičko<sup>1</sup>  
 MUDr. Eduard Veselíny, PhD.<sup>1</sup>  
 prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.<sup>2</sup>

LF UPJŠ a UNLP Košice:

<sup>1</sup>I. Interná klinika

<sup>2</sup>III. Interná klinika

petjarc@yahoo.com