

Současné postavení fibrátů v léčbě dyslipidemie u nemocných s kardiometabolickým syndromem

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Fibráty se používají v léčbě dyslipidemie dlouhou dobu a díky tomu máme k dispozici řadu údajů z různých typů klinických studií o jejich působení. Kromě komplexního vlivu na lipidogram provází jejich použití změny dalších parametrů s významem v aterogenezi (parametry zánětu, inzulinové senzitivity, endoteliální funkce). Jak ukázaly randomizované klinické studie provedené u diabetiků 2. typu, terapie fibrátem snižuje kardiovaskulární riziko selektivně u nemocných se zvýšením triglyceridů a nižší hladinou HDL-cholesterolu. Hlavní místo použití fibrátů v současnosti představuje kombinační léčba se statinem, která umožňuje bezpečně snížit reziduální vaskulární riziko zejména u osob s inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem. Tolerance léčby je dobrá a závažné nežádoucí účinky se vyskytují podobně vzácně jako u terapie statiny.

Klíčová slova: fibrát, kardiovaskulární riziko, inzulinová senzitivita, nežádoucí účinky.

Current role of fibrates in treating dyslipidemia in patients with cardiometabolic syndrome

Fibrates have been used in the treatment of dyslipidemia for a long time and, as a result, a number of data on their action are available from various types of clinical trials. In addition to a comprehensive effect on the lipid profile, their use is accompanied by changes in other parameters relevant to atherogenesis (parameters of inflammation, insulin sensitivity, or endothelial function). As has been shown in randomized clinical trials performed in type 2 diabetics, fibrate treatment selectively reduces cardiovascular risk in patients with elevated triglycerides and lower HDL-cholesterol level. Currently, fibrates are mainly used in combination therapy with statin that allows for a safe reduction in residual vascular risk, particularly in persons with insulin resistance and metabolic syndrome. Treatment tolerance is good and serious adverse effects occur rarely, similarly to the treatment with statins.

Key words: fibrate, cardiovascular risk, insulin sensitivity, adverse effects.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(3–4): 119–212

Fibráty patří mezi starší léčivé skupiny s lipidy modifikujícími účinky. Ostatně nejstarší z nich, klofibrát, byl podroben jedné z vůbec prvních klinických studií organizované na počátku 70. let a neuspěl. Ve studii WHO nepřineslo podávání klofibrátu očekávané zlepšení kardiovaskulárního rizika a skupina fibrátů byla téměř opuštěna (1). Naštěstí přišli další zástupci s lepšími vlastnostmi a účinky, a tak můžeme používat fibráty i dnes. Jejich stáří má určité výhody. Většina lékařů má s touto léčivou skupinou praktické zkušenosti, které osvědčily, že jde o léky vesměs dobře tolerované a při respektování pravidel použití i účinné. Poznání hlavního mechanismu účinku, agonizace nitrojaderných receptorů PPAR alfa, v roce 1998 umožnilo pochopení mnohotvárnosti výsledného působení fibrátů, které se neomezuje pouze na modifikaci metabolismu plazmatických lipoproteinů, ale zasahuje do řady dalších metabolických cest (2). A tak přes své relativní stáří nepřestávají fibráty překvapovat a stále se dozvídáme o jejich dalších vlastnostech důležitých z hlediska prevence a léčby cévních změn – k posledním důležitým objevům patří dokumentace ochranného vlivu fenofibrátu na mikrocirkulaci u diabetiků s dalekosáhlými důsledky pro každodenní praxi. Přestože fibráty používáme dlouhou dobu, nelze říci, že by v dnešní době mohly být plně nahrazeny jinými léčivy.

Hlavní účinky fibrátů na lipidogram

Hlavní účinek fibrátů na lipidogram spočívá ve snižování hladin triglyceridů. Je zprostředkován aktivací lipoproteinové lipázy, která štěpí triglyceridy v lipoproteinech krevní plazmy, především chylomikronech intestinálního původu a VLDL částic produkovaných hepatocyty. Uplatňují se i další mechanismy (snížení lipolýzy tukové tkáně, podpora betaoxidace mastných kyselin a jejich zvýšené utilizace v jaterní buňce, pokles produkce VLDL částic jaterními buňkami). Současně se snížením triglyceridů stoupá koncentrace HDL cholesterolu, neboť především díky interakci mezi HDL a na triglyceridy bohatými částicemi krevní plazmy zprostředkovanou cholesteryl-ester transferázovým proteinem (CETP), spolu plazmatické koncentrace TG a HDL-c těsně souvisí (3). Míra zvýšení HDL při léčbě fibrátem do značné míry závisí na hodnotě před léčbou. Výrazně nízké hodnoty HDL-c se po léčbě zvyšují znatelně, zatímco indikace fibrátu u osoby s normální nebo lehce sníženou hladinou HDL-cholesterolu není spojena s žádnou změnou. To potvrdila i mortalitní fenofibrátová studie FIELD, v níž průměrná hladina HDL-c v době zahájení byla vyšší než 1 mmol/l a při ukončení studie neznamenali autoři významné změny (4).

Hladiny celkového a LDL-cholesterolu se působením fibrátů nemění zásadně, většinou při léčbě neklesají o více než o 10%. Podstatnou vlastností je však změna kvality LDL částic. Fenofibrát snižuje podíl nejaterogennějších malých denzních LDL částic až o 50% (5). Tento vliv na kvalitu lipoproteinů je nejspíše vysvětlitelný základním účinkem fibrátů – snížením triglyceridů a jejich obsahu ve VLDL částicích. VLDL jsou prekurzory částic o intermediární i nízké hustotě (IDL a LDL) a zastoupení triglyceridů ve VLDL přímo ovlivňuje velikost, aterogenicitu i rychlost katabolismu následujících generací lipoproteinů.

Z hlediska protektivního působení na arteriální cévní stěnu se jako velmi významný jeví vliv fibrátů na postprandiální lipemii. Většinu dne se běžně všichni nacházíme v postprandiálním stavu a metabolismus krevních lipoproteinů se v této fázi výrazně liší od stavu nalačno. I proto hodnocení triglyceridemie po jídle představuje lepší prognostický ukazatel, než koncentrace triglyceridů nalačno (6). Fibráty podstatně snižují fluktuaci hladin triglyceridů po jídle a snižují celkově postprandiální hyperlipidemii (7). Bohužel stále postrádáme standardizaci vyšetření lipidogramu po jídle, a tak se musíme nadále ve většině klinických situací orientovat pomocí tradičního vyšetření nalačno.

Podobně jako statiny mají i fibráty vliv na další mechanismy aterosogeneze, ačkoli důkazy o pleiotropních účincích fibrátů jsou ve srovnání se statiny omezené. Například, in vitro i in vivo studie ukázaly protizánětlivé působení fenofibrátu hodnocené stanovením vysoce senzitivního CRP a koncentrací interleukinu-6. Bezafibrát, který agonizuje kromě PPAR alfa i další podtypy jaderných PPAR receptorů (beta, gama), snižuje inzulinovou rezistenci i incidenci nově vzniklého DM 2. typu. Je jenom otázka dalšího výzkumu, zdali se podaří potvrdit předpoklad, že současným podáváním bezafibrátu se statinem by bylo možné zvrátit nepříznivý diabetogenní vliv statinů (8). Přehled vybraných přímých účinků fibrátů na buněčné úrovni je v tabulce 1.

Tabulka 1. Účinky fibrátů na buněčné funkce, parametry zánětu a některé metabolické ukazatele

- Snižování cytoadhezivních molekul (ICAM, VCAM)
- Pokles exprese tkáňového faktoru (TF)
- Snižování uvolňování matrixmetaloproteináz
- Pokles produkce zánětlivých markerů
 - Fibrinogen
 - Interleukin-6
 - C-reaktivní protein
 - Sérovy amyloid A
- Tumor nekrotizující faktor α
- Snižování urikémie
- Pokles hyperinzulinémie
- Zvýšení adiponektinu

Pravděpodobně nejvýznamnější oblastí působení fibrátů, která není zprostředkována zásahem do metabolismu lipoproteinových částic, je působení na úrovni mikrocirkulace.

Fibráty v prevenci mikrovaskulárních komplikací diabetu

Extrémně zajímavá data poskytnutá fenofibrátovými studiemi z posledních let (FIELD, ACCORD) se týkala mikrovaskulárních komplikací diabetu (zejména diabetické retinopatie a nefropatie). Přestože elevace triglyceridů a snížení hladiny HDL-c jsou známými rizikovými faktory spojenými s vyšší incidencí makulárního edému a progresí diabetické retinopatie, nelze výsledky „očnic“ podstudii s fenofibrátem vysvětlit

Tabulka 2. Mechanismy ovlivnění mikrovaskulárních komplikací fenofibrátem

- Snižování apoptózy endoteliálních buněk
- Protizánětlivý účinek (inhibice signální cesty s nukleárním faktorem kappa B – NF- κ B)
- Snižování transkripce genu pro VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor), který potencuje neovaskularizaci, zánětlivou celulizaci a má prozánětlivé účinky
- Snižování oxidačního stresu (prokázaný pokles malonyldialdehydu po léčbě fenofibrátem)

změnami hladin sérových lipidů. Experimentální práce dokumentovaly několik mechanismů, které mohou příznivý vliv fenofibrátu na mikrocirkulaci vysvětlit a jsou heslovitě shrnuty v tabulce 2.

Popsané mechanismy se velmi pravděpodobně podílí na pozorovaném vlivu léčby fenofibrátem na další typické mikrovaskulární komplikace diabetu – nefropatii (snížení výskytu mikroalbuminurie o 14 %, tento výsledek byl potvrzen i ve studii ACCORD pro terapii kombinací simvastatinu s fenofibrátem) a periferní mikroangiopatii (9, 10). Zjištěné mikrovaskulární účinky fenofibrátu jsou pozoruhodné z několika důvodů. Cévní komplikace diabetu v oblasti mikrocirkulace a v regionu velkých cév mají odlišnosti v patogenezi i citlivosti k různým léčebným intervencím. Přesto je zřejmé, že v organismu diabetika probíhají mikro- a makrovaskulární změny souběžně a vzájemně se ovlivňují. Jedním ze spojovacích článků mezi poškozením arterií velkého kalibru a mikrovaskulárními komplikacemi mohou být změny na úrovni vasomotoru. Novotvorba vasomotoru z adventiciálního i lumenálního povrchu cév je průvodním znakem aterosklerózy a predikuje dokonce rupturu aterosklerotického plátu. Růstové faktory produkované při cévní novotvorbě současně zvyšují cévní permeabilitu, chemotaxi makrofágů a produkci tkáňového faktoru. To má za následek další vystupňování (u diabetiků vždy zvýšené) zánětlivé reakce a nárůst produkce růstových faktorů, čímž se uzavře začarovaný kruh.

Fibráty a výskyt kardiovaskulárních příhod

Význam podávání fibrátů v prevenci makrovaskulárních cévních příhod je stále předmětem debat. Zdá se, že na rozdíl od statinů, od nichž lze očekávat prospěch napříč spektrem populace se zvýšeným kardio- a cerebrovaskulárním

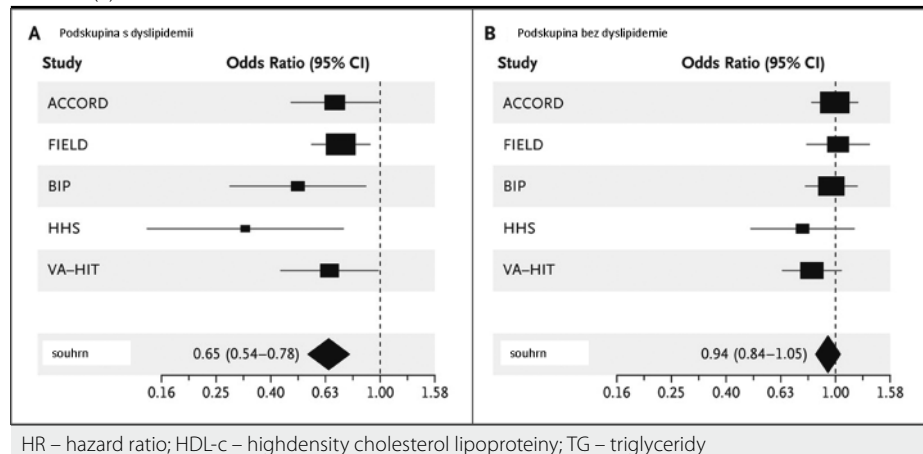
rizikem, kandidáty pro terapii fibráty je třeba pečlivěji vybírat.

Význam podávání fibrátů u nemocných se známou diagnózou ischemické choroby srdeční byl hodnocen v řadě klinických studií. Pozoruhodná je konzistentnost výsledků studií provedených s různými typy fibrátů. Ve všech fibrátových sledováních profitovali nejvíce (a výhradně) nemocní se vstupně nižší hladinou HDL-c a zvýšením triglyceridů. U těchto pacientů s typickou smíšenou „diabetickou“ dyslipidemií se ovlivnění rizika jakékoli kardiovaskulární příhody jeví významné nejen statisticky ($p < 0,05$), ale i klinicky (11). V souladu s výsledky jednotlivých prací další metaanalýza fibrátových studií upozornila znovu na fakt, že tato terapie neovlivňuje celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu, ale významně při ní klesá zejména riziko nefatálních koronárních příhod (12).

Nežádoucí účinky léčby fibráty

Nežádoucí účinky nejsou časté. Zřídka se setkáváme s nespecifickými obtížemi charakteru dyspepsie, extrémně vzácné jsou případy alergické reakce. Léčbu fibrátem provází vzestup koncentrace sérového kreatininu, avšak bez zvýšení výskytu renálního selhání nebo poklesu glomerulární filtrace. Nedávno provedená metaanalýza hodnotící použití fibrátů u nemocných s existujícím renálním onemocněním dokumentovala snížení rizika kardiovaskulární příhody a dokonce i úmrtí z KV příčin. Její autoři ale současně konstatovali, že není dostatek dat k úplnému posouzení vlivu terapie fibrátem na různé renální cílové ukazatele (13). Svalové nežádoucí účinky mají podobnou incidenci jako při použití statinů a jejich závažné formy (rhabdomyolýza) jsou ještě vzácnější než při použití statinů. Fibráty mohou zvýšit litogenicitu žluči, a proto musí být indikovány obezřetně u ne-

Obrázek 1. Vliv podávání fibrátů na výskyt vaskulárních příhod u osob se smíšenou DLP (A) a osob bez DLP (B)



mocných s anamnézou cholelithiázy. Zhoršení jaterních funkcí postihuje většinou 1–2 % léčebných a nevede k závažnému jaternímu poškození. Terapie fibrátem také zvyšuje hladinu homocysteinu, význam tohoto účinku z hlediska rizika aterosklerotických komplikací není objasněn. Celkově lze toleranci fibrátů hodnotit jako velmi dobrou v monoterapii i kombinaci s dalšími hypolipidemiky. Výjimku představuje gemfibrozil, jehož současné podávání se statinem výrazně zvyšuje riziko myotoxicity a je kontraindikováno.

Strategie použití fibrátů v současnosti

Těžiskem indikace fibrátů zůstává nadále léčba smíšené dyslipidemie, a to zejména v kombinaci se statiny. První volbou, případně monoterapií zůstávají fibráty u nemocných s dominantní hypertriglyceridemií s minimálně zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu. Kombinační léčbu bychom měli zvažovat zejména u osob s hypertriglyceridemií a nízkou hladinou HDL-c, kteří budou reagovat na indikaci fibrátu nejvýraznější změnou těchto ukazatelů. Kombinace statinu s fibrátem nesnižuje riziko komplikací, je-li indikována pacientům s nízkými triglyceridy. Významným faktorem při rozhodování o indikaci fibrátu bude i přítomnost nebo vysoké riziko vzniku mikroangiopatických komplikací diabetes mellitus 2. typu, jejichž četnost je terapií fibráty (fenofibrátem) významně snížena. Při zahajování

léčby není třeba titrace a je možné použití cílové dávky v úvodu terapie. Redukované dávkování volíme u nemocných s rizikem nežádoucích účinků a u pacientů s renální insuficiencí. Kromě diabetiků 2. typu lze za kandidáty použití fibrátů považovat také nemocné s metabolickým syndromem, z nichž většina splní základní podmínku úspěšnosti fibrátu (přítomnost hypertriglyceridemie). Navíc u těchto nemocných snižuje přidání fibrátu k terapii statinem vysoké reziduální kardiiovaskulární riziko (14).

Z praktického hlediska připomeňme, že biologická dostupnost (a tedy i účinnost) fibrátů se zvyšuje při podávání současně s jídlem. Tuto relativní nevýhodu překonávají některé moderní léčkové formy fibrátů využívající nanotechnologie, u nichž příjem potravy absorpci ani biologickou dostupnost neovlivňuje podstatným způsobem.

Literatura

1. WHO Cooperative trial committee of principal investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978; 40: 1069–1118.
2. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088–2093.
3. Češka R a kol. Cholesterol a ateroskleróza – léčba dyslipidemií. Triton, Praha 2012: 408.
4. The FIELD study investigators. Effect 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: 1849–1861.

5. 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: 462–468.
6. Nordestgaard BG, Freiberg JJ. Clinical relevance of non-fasting and postprandial hypertriglyceridemia and remnant cholesterol. *CurrVascPharmacol*. 2011; 9: 281–286.
7. Chan DC, Pang J, Romic G, Watts GF. Postprandial hypertriglyceridemia and cardiovascular disease: current and future therapies. *CurrAtherosclerRep* 2013; 15: 300–309.
8. Tenenbaum A, Fishman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovascular Diabetology* 2012; 11: 125–135.
9. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9677): 1780–1788.
10. Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye (Lond)* 2011; 25(7): 843–849.
11. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 692–694.
12. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.
13. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2061–2071.
14. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The residual risk initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 8. 2013

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika

1. LF UK a VFN, Praha

U Nemocnice 1, 128 02 Praha

vrablik@seznam.cz