

Fibráty v roce 2018: příběh pokračuje

Fibrates in 2018: story goes on

Richard Česka, Michal Vrablík, Tomáš Štulc

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM | richard.ceska@vfn.cz | www.vfn.cz

Klíčová slova

aterogenní dyslipidemie
diabetická dyslipidemie
fenofibrát
non-HDL-cholesterol
statiny

Key words

atherogenic dyslipidemia
diabetic dyslipidemia
fenofibrate
non-HDL-cholesterol
statins

Abstrakt

V současné době je farmakologická intervence dyslipidemie primárně cílena na ovlivnění hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C) statiny. V monoterapii, případně v kombinaci s ezetimibem (nebo nejmoderněji s PCSK9-inhibitory). U aterogenní dyslipidemie, zejména v kontextu diabetu 2. typu, případně i metabolického syndromu, lze využít kombinace statinu s fibrátem. Aterogenní dyslipidemie je charakterizována jako zvýšení hladin triglyceridů současně se snížením koncentrací hodnot HDL-cholesterolu (HDL-C) a také změnou kvality LDL-částic, ve prospěch „malých denzích“. Epidemiologický vývoj, nové poznatky o významu aterogenní dyslipidemie i o možnostech jejího ovlivnění vedly k formulaci konsenzu evropských expertů v této otázce. Aterogenní dyslipidemie pravidelně provází stavy spojené s inzulinovou rezistencí. Je zcela lhostejné, zda používáme termíny metabolický syndrom nebo diabetická dyslipidemie či kardiometabolické riziko. Léčba je založená na důsledné úpravě diety a režimu. Farmakologická terapie je, jak je uvedeno výše, založena na statinech. U pacientů s trvalými hypertriglyceridemií a neuspokojivou kontrolou non-HDL-C by měla být zvážena kombinace s fenofibrátem. Ten v této situaci přináší další snížení rizika makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací. Pozitivní účinky, zejména fenofibrátu, lze pozorovat především u diabetiků. Cílem tohoto sdělení je podat současný přehled o možnosti využití fibrátů, v podmínkách české reálné praxe prakticky výlučně fenofibrátu i na počátku 21. století.

Abstract

At present, pharmacological intervention for dyslipidemia (DLP) is primarily aimed at the effect of LDL-C statins. In monotherapy then possibly in combination with ezetimibe (or, most modernly, with PCSK9-inhibitors). For atherogenic dyslipidemia, in particular in the context of type 2 diabetes (DM2T) or possibly the metabolic syndrome, statin-fibrate combination can be used. Atherogenic dyslipidemia refers to elevated levels of triglycerides along with lower levels of HDL-cholesterol (and change in the quality of LDL particles in favour of the "small dense" ones). Epidemiological development, new findings concerning significance of atherogenic dyslipidemia and possibilities of its influencing have led to the formulation of consensus by European experts on this issue. Atherogenic dyslipidemia regularly accompanies conditions associated with insulin resistance. It is totally irrelevant whether we use the terms metabolic syndrome, diabetic dyslipidemia or cardiometabolic risk. The treatment is based on rigorous adjustment of diet and regimen. As mentioned above, pharmacotherapy is based on statins. Fenofibrate combination should be considered for patients with persistent hypertriglyceridemia and unsatisfactory management of non-HDL-C. This brings further decrease in the risk for macrovascular as well as microvascular complications in such condition. Positive effects, in particular due to fenofibrate, can be observed mainly in patients with diabetes. The aim of this report is to provide an up-to-date overview of possibilities of utilizing fibrates with regard to the conditions of actual Czech practice which basically keeps using fenofibrate only even in the early 21st century.

*Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
10. 9. 2018
Přijaté po recenzii/
Přijato po recenzii/Accepted
1. 10. 2018*

Úvod

Hyperlipoproteinemie a dyslipidemie (HLP a DLP) představují jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů aterosklerózy. Jejich účinná léčba vede k významnému snížení morbidity a mortality z kardiovaskulárních (KV) příčin. Hypolipidemická léčba se tak stala jedním z neúčinnějších prostředků prevence ICHS i dalších projevů aterosklerózy. Hypolipidemická léčba zahrnuje nefarmakologické a farmakologické postupy.

Předkládané sdělení je zaměřeno na vyhodnocení současného postavení fibrátů ve farmakologické léčbě DLP. Sdělení přitom bere v potaz i to, že dominantním fibrátem je v současné době fenofibrát.

Na počátku si dovolíme jen několika větami popsat „příběh fibrátů“. Vše začalo v 50. letech minulého století. V okolí města Clermont-Ferrand (známého vítězstvím galského bojovníka a francouzského národního hrdiny Vercingetoriga nad Gaiem Iuliem Caesarem nebo v novověku závodním okruhem vozů formule 1) se u farmářů objevily opakovaně nízké koncentrace lipidů v krvi. Jako příčina byla identifikována látka užívaná k ošetření jejich polností, přičemž se k ošetření používal letecký postřik. Ze směsi těchto látek používaných v zemědělství byla věnována pozornost především kyselině (klo)fibrové. Ta pak jako klofibrát dala vznik nové skupině hypolipidemik fibrátům.

Fibráty byly (kromě těžko požitelných pryskyřic) prakticky jedinými a nejrozšířenějšími hypolipidemiky po dlouhá desetiletí. Výsledky studií s klofibrátem nebyly jednoznačné. Některé studie zpochybňovaly i bezpečnost podávání. Z dnešního pohledu především proto, že cílily na nemocné s izolovanou hypercholesterolemií. Klofibrát byl postupně nahrazen fibráty 2. generace (bezafibrát, gemfibrozil) a 3. generace (fenofibrát, ciprofibrát), které jsou účinnější a mají méně nežádoucích účinků. Dnes je nejen v ČR nejúživanějším fibrátem fenofibrát, především jeho mikronizovaná forma. To, že fibráty mají stále místo v léčbě především aterogenní DLP potvrzuje i fakt, že vývoj fibrátů stále pokračuje. Ve fázi III klinického ověřování je pemafibrát (se kterým probíhá velká mortalitní studie PROMINENT – Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in patients With diabetes). To jistě svědčí pro to, že myšlenka ovlivnění aterogenní DLP je stále v hledáčku farmaceutických společností i výzkumníků v oblasti lipidového metabolismu a preventivní kardiologie.

Mechanismus účinku fibrátů na molekulární úrovni je opravdu velmi zajímavý. Jejich působení je zprostředkováno vazbou na intracelulární receptory – tzv. PPAR α , které regulují transkripci několika genů, ovlivňujících metabolismus lipidů a lipoproteinů.

Velmi zjednodušeně je mechanismus účinku fibrátů popsán na schématu 1.

Dosud bylo prokázáno, že aktivace PPAR α zvyšuje transkripci genů pro apolipoproteiny A-I a A-II, lipoproteinovou lipázu a některé enzymy zabezpečující β -oxidaci mastných kyselin; naopak snižují transkripci genu pro apolipo-

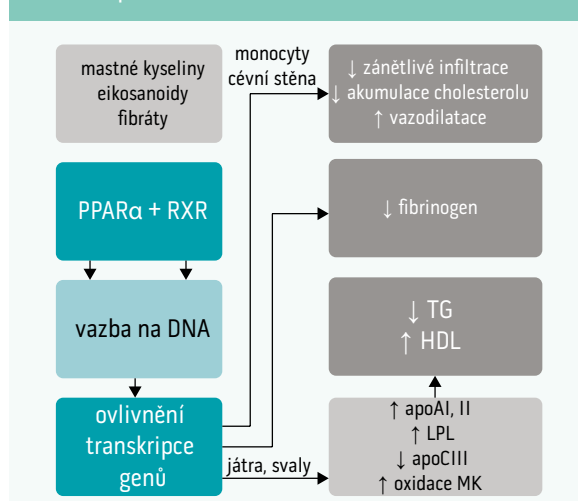
protein C-III. Ovlivněním exprese těchto genů vedou fibráty k zvýšení produkce HDL-částic, snížení koncentrace VLDL-částic a LDL-částic a sníženému zastoupení malých denzních LDL-částic.

Teprve v poslední době dokumentovala skupina amerických autorů další zajímavý účinek fenofibrátu: snížení produkce lipoproteinových částic buňkami střevní mukózy. Tímto mechanismem dochází k podstatnému snížení postprandiální hyperlipidemie. Klesá tak koncentrace aterogenních remnantních částic vznikajících při intravaskulární přeměně na triglyceridy bohatých částic působením lipoproteinové lipázy. Právě remnantní částice jsou u pacientů se smíšenou (aterogenní) dyslipidemií hlavním nositelem rizika rozvoje aterosklerotických cévních změn, jak ukázala analýza kodaňské studie. Podobně jako statiny, i fibráty mají vliv na další mechanismy aterogeneze, ačkoli důkazy o pleiotropních účincích fibrátů jsou ve srovnání se statiny omezené. Například in vitro i in vivo ukázaly protizánětlivé působení fenofibrátu hodnocené stanovením vysoce senzitivního CRP (C-reaktivní protein) a koncentrací interleukinu 6. Bezafibrát, který agonizuje kromě PPAR α i další podtypy jaderných PPAR-receptorů (β , γ), snižuje inzulinovou rezistenci i incidenci nově vzniklého diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Je otázkou dalšího výzkumu, zda se podaří potvrdit předpoklad, že současným podáváním fibrátů se statinem by bylo možné zvrátit nepříznivý diabetogenní vliv statinů.

Účinky fibrátů na hladiny lipidů a dalších laboratorních parametrů

Léčba fibráty vede především ke snížení plazmatické hladiny triglyceridů; kromě tohoto základního účinku však

Schéma 1 | Mechanismus účinku fibrátů



apo – apolipoprotein(y) DNA – deoxyribonukleová kyselina/
deoxyribonucleic acid LPL – lipoproteinová lipáza MK – mastné kyseliny
PPAR α – nitrojaderné receptory ovlivňující transkripci a expresi genů/
peroxisome proliferator-activated receptors RXR – retinoid X receptor
TG – triglyceridy

také snižují hodnoty celkového a především LDL-cholesterolu (LDL-C) a současně zvyšují hodnoty HDL-cholesterolu (HDL-C). Síla účinku do značné míry závisí na charakteru hyperlipidemie. Z hlediska předpokládané odezvy na léčbu lze rozdělit pacienty na dvě základní skupiny: na nemocné s izolovanou hypercholesterolemií, kteří budou na léčbu reagovat hůře, a na nemocné se smíšenou hyperlipidemií nebo s izolovanou hypertriglyceridemií, u kterých bude efekt léčby výrazně vyšší.

U izolované hypercholesterolemie (u níž však není v současnosti terapie fibráty indikována) lze očekávat snížení hodnoty celkového cholesterolu o 5–20 %, které je provázeno poklesem LDL-C o 10–20 %. I normální koncentrace triglyceridů se obvykle dále sníží. Významný bude i současný vzestup HDL-C přibližně o 5–10 %. U nemocných se smíšenou hyperlipidemií klesá celkový cholesterol o 10–20 % (u některých pacientů však i mnohem více). LDL-C se po terapii fibrátem sníží o 15–25 %. Pokles hodnot celkového cholesterolu i LDL-C je provázen vzestupem HDL-C o 15–20 %. Koncentrace triglyceridů se snižují obvykle o 20–50 %; pokles o více než dvě třetiny původních hodnot není ale nijak výjimečný.

Po podání fibrátů dochází také k významnému snížení hladiny fibrinogenu, který je některými autory považován za rizikový faktor aterosogeneze. Dále bylo pozorováno snížení viskozity a zvýšení fibrinolytické aktivity krve. Léčba fibráty vede ke snížení hladiny kyseliny močové, která je dalším nezávislým rizikovým faktorem ICHS. Podání fibrátů nemocným s hyperlipoproteinemií a diabetes mellitus (DM) vede ke zlepšení kompenzace diabetu a zvýšení citlivosti na inzulín (snížení inzulínové rezistence).

Farmakokinetika a lékové interakce

Fibráty se po perorálním podání v různé míře resorbují z trávicího traktu. Jejich biologická dostupnost se pohybuje od

60 % (mikronizovaný fenofibrát) po 95–98 % (gemfibrozil, ciprofibrát). Biologický poločas jednotlivých fibrátů se výrazně liší a pohybuje se v rozmezí od 1 hod (gemfibrozil) přes 20 hod (fenofibrát) až po 88 hod (ciprofibrát). Je pravděpodobné, že příznivé farmakokinetické vlastnosti fibrátů 3. generace jsou jednou z příčin jejich lepší snášenlivosti. Zvláště ciprofibrát při vysoké biologické dostupnosti a dlouhém poločasu eliminace dosahuje velmi vyrovnaných plazmatických koncentrací. Fibráty jsou v játrech konjugovány s kyselinou glukuronovou a z organismu jsou vylučovány převážně ledvinami (60–90 %, a proto je jejich plazmatický poločas u nemocných s renální insuficiencí prodloužen – těchto pacientů je nutné dávku fibrátů přiměřeně snížit. Fibráty pronikají placentou, a jsou proto kontraindikovány v graviditě.

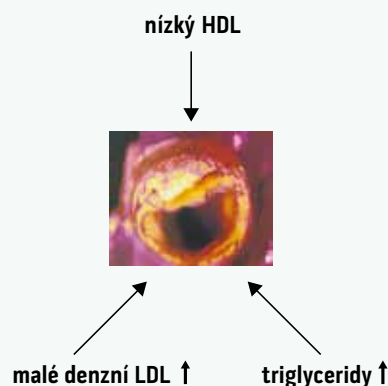
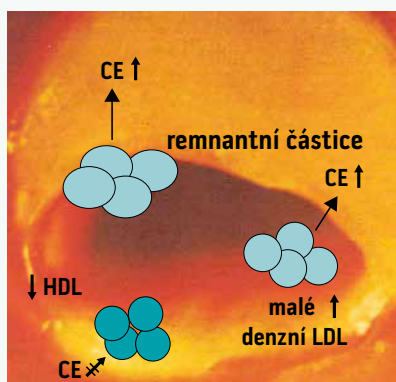
Fibráty zvyšují účinek perorálních antikoagulancií. Při zahájení léčby fibráty může být proto nutné pacientům s dlouhodobou antikoagulační léčbou dávku antikoagulancií snížit. Data o interakci NOAC (na vitamínu K non-dependentní perorální antikoagulační/Non-vitamin K Oral AntiCoagulants) a fibrátů jsou zatím velmi omezená.

Fibráty dále zvyšují účinek perorálních antidiabetik. Současné podávání fibrátů se statiny výrazně zvyšuje riziko vzniku myopatie. Myopatie však byla popsána především po podání statinu s gemfibrozilem, a nikoliv po kombinaci statin + fenofibrát.

Nežádoucí účinky, kontraindikace a tolerance léčby

Fibráty jsou nemocnými obvykle velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků je při jejich podávání nízký. Častěji se objevují pouze různé příznaky ze strany gastrointestinálního traktu – pyróza, flatulence, průjem nebo zácpa. Tyto obtíže nebývají výrazné a obvykle nevedou k přerušení léčby. Dalším nežádoucím účinkem většiny

Schéma 2 | Aterogenní dyslipidemie



smíšená HLP, diabetická DLP, nebo DLP u metabolického syndromu

CE – esterů cholesterolu/cholesteryl esters

fibrátů je zvyšování litogenity žluči s následným nárůstem výskytu cholelitiázy (tento nežádoucí účinek nebyl prokázán u ciprofibrátu).

Z ostatních nežádoucích účinků je uváděna asymptomatická elevace jaterních enzymů, zejména ALT a AST, která však nemá klinický ani morfologický korelát a vymizí po vysazení léčby. Ani při současné lehké hepatopatii není léčba fibráty kontraindikována. Naopak je velmi důležité uvést, že u pacientů se míšenou hyperlipidemií, u kterých je častým nálezem obezita s jaterní steatózou, je léčba fibráty plně indikována i při vyšších vstupních hodnotách jaterních enzymů. Z dalších nežádoucích účinků se občas vyskytují alergické reakce a jsou uváděny poruchy potence.

I když riziko vzniku myopatie bývá uváděno především v souvislosti s léčbou statiny, setkáváme se s občas s laboratorním obrazem lehčího svalového poškození (elevace hladiny kreatinkinázy) i při monoterapii fibráty. Symptomatická myopatie, projevující se bolestí svalů, je však vzácná a těžká rhabdomyolýza se při léčbě fibráty nevyskytuje. Riziko závažnější myopatie výrazně stoupá při kombinované léčbě statiny a fibráty; je však nutné uvést, že ani v tomto případě se závažnější myopatie nevyskytují často a obava ze vzniku myopatie by neměla bránit použití této účinné kombinace hypolipidemik u indikovaných pacientů.

Z výše uvedeného přehledu nežádoucích účinků vyplývají i kontraindikace podávání fibrátů: jsou to těžká jaterní a renální insuficience, alergie na fibráty, gravidita a laktace, dále nesmějí být fibráty podávány v dětském věku.

Co zlepšuje prognózu nemocných s DM2T?

Možná tento odstavec může někomu připadat jako nesouvisející. Souvislost ale vyplyne z následujících řádků. Fibráty

jsou indikovány zejména u aterogenní DLP (schéma 2). Ta je charakterizována hypertriglyceridemií, nízkým HDL-C a zvýšeným výskytem „malých denzních“ LDL-částic. Koncentrace LDL-C je často zcela normální, nebo jen mírně zvýšená. A právě aterogenní DLP často (skoro pravidelně) provází DM2T. O vzájemné souvislosti svědčí aterogenní DLP a DM svědčí i to, že synonymem pro aterogenní DLP je diabetická DLP.

U aterogenní DLP s velkou výhodou vypočítáváme jako sekundární cíl léčby non-HDL cholesterol. Jeho cílové hodnoty odpovídají cílovým hodnotám LDL-C + 0,8 mmol/l (schéma 3)

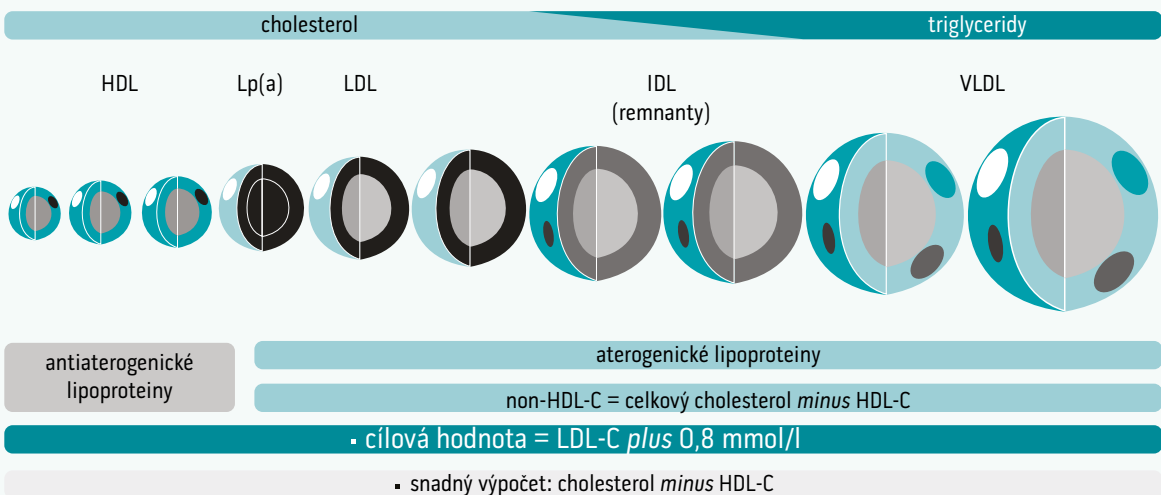
Intervenční studie u nemocných s DM se v posledních desetiletích začaly zaměřovat nejen na průběh kompenzace diabetu, nejen na sledování glykemie či glykovaného hemoglobinu, ale především na redukci KV-příhod. Tato změna od glukocentrického přístupu k daleko komplexnějšímu pojetí je logická. Dvě třetiny diabetiků umírají na kardiovaskulární onemocnění (KVO)!

Byly to pak právě analýzy studií u diabetiků, které se zabývaly tím, jaká léčba, nebo jinak řečeno, ovlivnění jakého parametru je nejúčinnější při redukcí KV-rizika? A graf 1 ukazuje, že jak ve studii UKPDS, tak ve studii STENO to byla právě léčba HLP/DLP, která zlepšila prognózu nemocných. Teprve na dalších místech se pak umístilo ovlivnění glykemie, hypertenze a dalších rizikových faktorů.

Současné indikace a postavení fibrátů z klinického hlediska i ve světle intervenčních studií

V současné době nestačí pro indikaci léčby hypolipidemikem skutečnost, že účinně ovlivňuje parametry lipidového a lipoproteinového metabolismu. Důležité, nebo dokonce zásadní je skutečnost, že léčba ovlivňuje v pozitivním směru výskyt KVO. Graf 2 ukazuje metaanalýzu studií zaměřených na podávání fibrátů. Samozřejmě

Schéma 3 | Non-HDL cholesterol: význam u odhadu reziduálního kardiovaskulárního rizika



HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol

že výsledky nejsou tak robustní jako výsledky léčby statiny. Na druhé straně jsou to však výsledky, které mají mnohem větší sílu než výsledky jiných lékových skupin, běžně v klinické praxi využívaných. Je však téma pro řadu diskusí, daleko přesahujících formát tohoto článku.

Naopak je třeba zdůraznit to, že fibráty fungují i v prevenci KVO velmi dobře, ale především u nemocných, u kterých je léčba správně indikována. Možná to někomu připadá natolik logické, že nechápe, proč to vůbec uvádíme. Bohužel, i řada velkých mezinárodních studií byla zaměřena na pacienty s izolovanou hypercholesterolemii, která jistě není vhodná pro léčbu fibráty. Zklamání investigátorů bylo pak poněkud pozdní. Tento odstavec hezky dokumentuje graf 3, který ukazuje, že: Pokud léčíme fibrátem nemocného s aterogenní DLP, dosáh-

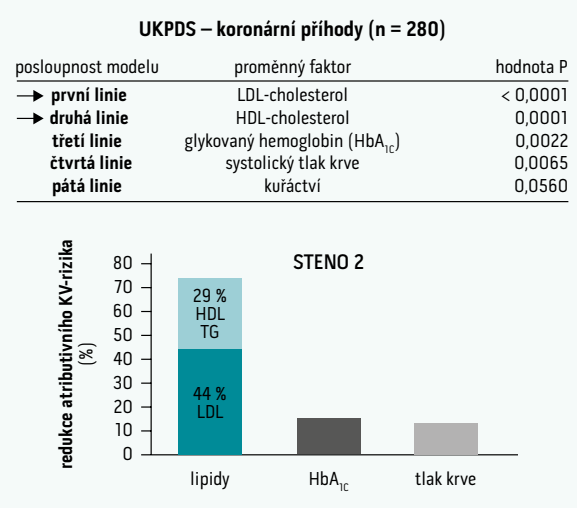
neme významného poklesu KVO. Pokud aterogenní DLP není přítomna, je pokles KVO minimální a často nedosahuje statistické významnosti.

Pozitivní mikrovaskulární účinky fenofibrátu

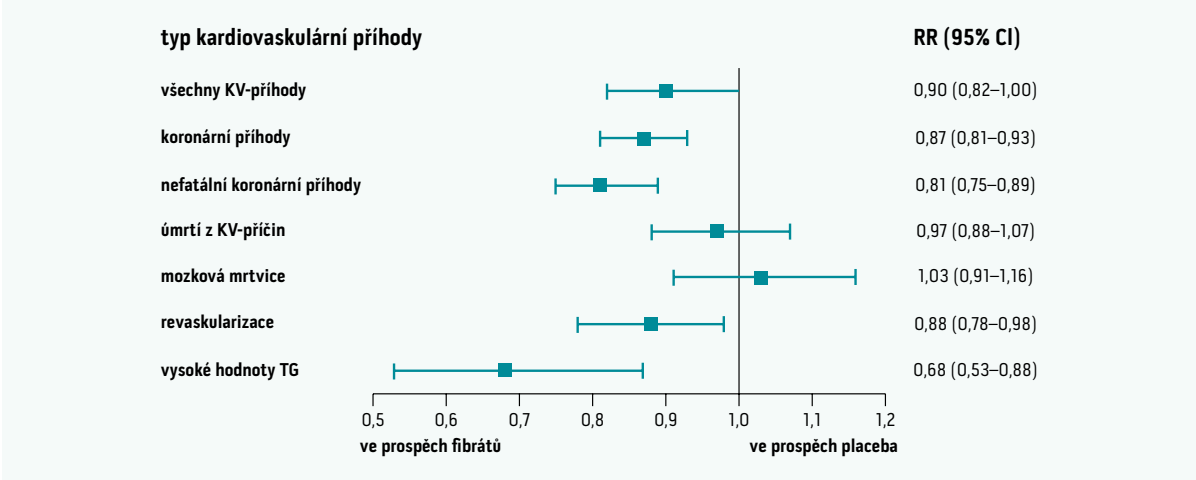
Další zajímavá data poskytnutá fenofibrátovými studiemi FIELD a ACCORD se týkala mikrovaskulárních komplikací diabetu (zejména diabetické retinopatie a nefropatie) Fenofibrát se ukázal jako účinný v prevenci a zpomalení progresu diabetické retinopatie a významně snižoval potřebu prvního i opakovaného laserového ošetření retiny pro diabetickou retinopatii. Přestože elevace triglyceridů a snížení hladiny HDL-C jsou známými rizikovými faktory spojenými s vyšší incidencí makulárního edému a progresu diabetické retinopatie, nelze výsledky oční podstudie FIELD vysvětlit změnami hladin sérových lipidů.

Zjištěné mikrovaskulární účinky fenofibrátu jsou pozoruhodné z několika důvodů. Přestože zvažované mechanismy vysvětlující mikrovaskulární benefity jsou popsány i u jiných hypolipidemik (zejména statinů), nebyly nikdy u jiných typů hypolipidemické terapie prokázány. 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 organizmu diabetika probíhají mikro- a makrovaskulární změny souběžně a vzájemně se ovlivňují. Jedním ze spojovacích článků mezi poškozením artérií velkého kalibru a mikrovaskulárními komplikacemi mohou být změny na úrovni vasa vasorum (*vasa vasorum* je síť cév nejmenšího průsvitu, které za normálních okolností nalezneme v adventicii velkých artérií). Novotvorba vasa vasorum 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) zá-

Graf 1 | UKPDS a STENO 2: redukce KV-rizika z hlediska ovlivnění rizikových faktorů (pacienti s DM2T)



Graf 2 | Účinky podávání fibrátů na výskyt kardiovaskulární příhody



nětlivé reakce a nárůst produkce růstových faktorů, čímž se uzavře začarovaný kruh. 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. Druhé jmenované byla věnována samostatná následná analýza dat ze studie FIELD, která ukázala, že počet amputací dolních končetin pod kotníkem (odpovídající mikrovaskulárnímu poškození) se ve fenofibrátové skupině snížil o 46 %. I s ohledem na výše uvedené nové poznatky se vracíme k otázce podávání fibrátů v indikaci prevence makrovaskulárních cévních příhod.

Je třeba uvést, že pozitivní ovlivnění retinopatie je cílem některých velkých metaanalýz (např. dosud publikován jen abstrakt s velmi pozitivními výsledky u deseti tisíců nemocných [10]).

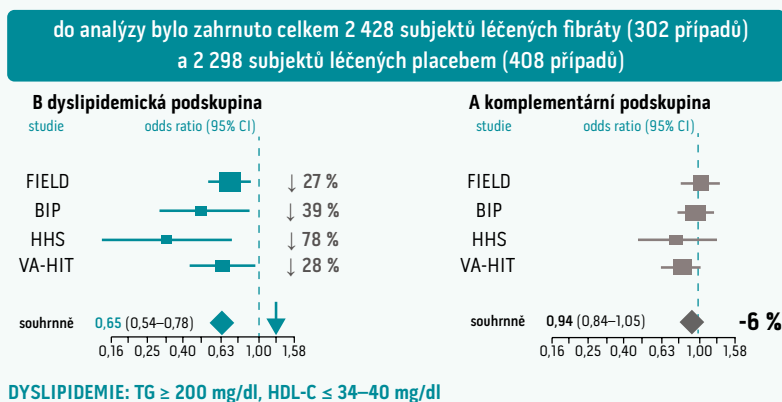
Významnou dlouhodobou randomizovanou studií s kombinací statinu s fibrátem bylo lipidové rameno studie ACCORD, u nějž se zastavíme. U více než 10 000 sledovaných diabetiků 2. typu vedla kombináční léčba simvastatinem a fenofibrátem k významnému snížení hladin triglyceridů a celkového cholesterolu za současného statisticky signifikantního vzestupu HDL-C při srovnání s placebem. Hladiny LDL-C se ve fenofibrátové větvi nelišily od hodnot u nemocných na placebo (všichni byli léčeni simvastatinem v průměrné denní dávce 22,3 mg). Přidání fenofibrátu k léčbě simvastatinem snížilo výskyt primárního sledovaného cíle i jeho jednotlivých komponent nevýznamně. Podobně to bylo s ovlivněním dalších sledovaných příhod. Současně provedené subanalýzy výsledků ukázaly významnou interakci mezi podávanou léčbou a pohlavím. Zatímco u mužů byl při léčbě simvastatinem + fenofibrátem výskyt primárního sledovaného cíle o 2,1 % nižší ve srovnání s monoterapií simvastatinem, u žen byl při této léčbě zaznamenán statisticky nevýznamný trend k nárůstu

příhod o 2,5 %. Heterogenita působení fenofibrátu podle pohlaví nebyla v žádné z předchozích studií zaznamenána a vysvětlení tohoto pozorování není jasné. Na druhé straně očekávatelné byly výsledky u podskupiny nemocných s významnou hypertriglyceridemií a nízkou hladinou HDL-C (tzv. aterogenní dyslipidemie). Do této subanalýzy bylo zahrzeno 941 účastníků studie, kteří měli při vstupním vyšetření koncentrace TG vyšší než 2,3 mmol/l a HDL-C nižší než 0,9 mmol/l. Primární sledovaný cíl se v podskupině s aterogenní dyslipidemií vyskytl u 12,4 % léčených fenofibrátem a u 17,3 % pacientů užívajících placebo, což odpovídá poklesu relativního rizika o 30 %. U pacientů bez významné dyslipidemie se výskyt nelišil a byl v obou léčebných ramenech 10,1%. Velmi důležitá jsou bezpečnostní data. Léčba byla dobře tolerována a nebylo zaznamenáno významné častější zhoršení renálních funkcí (jako v minulých studiích s fenofibrátem byl dokumentován vzestup koncentrace sérového kreatininu bez zvýšení výskytu renálního selhání nebo poklesu glomerulární filtrace). Riziko vzniku svalových nežádoucích účinků bylo stejné při užívání kombináční hypolipidemické léčby jako při monoterapii statinem (v obou větvích studie se vyskytly čtyři případy myotoxicity). Kombinace hypolipidemik nebyla spojena s nárůstem rizika zhoršení jaterních funkcí (méně než 2 % účastníků v obou srovnávaných léčebných ramenech).

Fibráty v kombinacích bez využití statinu

Často se v praxi setkáváme s nemocnými, kteří mají dyslipidemii, vysoké KV-riziko a netolerují statin. V takovém případě můžeme zvážit podávání kombinace hypolipidemik, která se statinům vyhne. Musíme si v tomto kontextu připomenout, že takové kombinace nebyly testovány v řádně provedených dvojité slepých klinických studiích, a vycházíme tedy pouze z informací o působení na koncentrace sérových lipoproteinů. Kombinace ezetimibu s fenofibrátem zlepšuje zejména kontrolu smíšené DLP a dovede více nemocných k cílové hodnotě LDL-C i non-HDL-C, jak dokumento-

Graf 3 | Účinky fibrátů u nemocných s a bez aterogenní dyslipidemie



HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol Odds Ratio – relativní riziko TG – triglyceridy

vala například studie francouzských autorů hodnotící více než 600 nemocných randomizovaných k léčbě placebem/fenofibrátem/ezetimibem/ kombinací fenofibrátu a ezetimibu. Kombinace pryskyřic a fibrátů byly také testovány a podle očekávání přinesla kombináční léčba lepší kontrolu LDL-C za cenu mírného vzestupu triglyceridemie; hladiny HDL-C se při této terapii měnily nekonstantně.

Trojkombinace s fenofibrátem

Vhodnou trojkombinací je kombinace statin + ezetimib + fenofibrát. Její podávání ke snížení tzv. reziduálního rizika smíšené dyslipidemie vychází z předpokladů získaných ve sledováních dvojkombinací, případně jednotlivých složek této kombinace v monoterapii. Statin s ezetimibem mohou snížit LDL-C až o 60 % a fenofibrát posílí tento efekt o dalších 5–10 % za současného zlepšení kontroly hypertriglyceridemie, posunu spektra LDL-částic směrem k větším a méně denzním, a navíc s výše uvedeným příznivým působením na mikrocirkulaci.

Aterogenní DLP: Evropský konsenzus k léčbě aterogenní dyslipidemie 2015 a úloha fenofibrátu ve světle doporučení

Znalosti a poznatky o významu smíšené dyslipidemie provázející inzulinovou rezistenci (aterogenní dyslipidemie), její narůstající prevalence v populaci a neuzavřená diskuse o možnostech jejího ovlivnění vedly k formulaci konsenzu publikovaného na sklonku roku 2015 v časopise *Atherosclerosis Supplements*.

Konsenzus se vyjadřuje i k postavení fenofibrátu v současnosti, jeho hlavní indikaci vidí v kombináčních hypolipidemických režimech u pacientů s diabetem 2. typu nebo jeho vysokým rizikem v kontextu metabolického syndromu či prediabetu.

K terapii aterogenní DLP a k úloze léčby fibráty se vyjadřuje celá řada doporučení. Vesměs jsou doporučení konsenzuální v tom, že fibráty mají i po více než půl století své existence plný nárok na existenci. Zejména fenofibrát může hrát velmi významnou úlohu (v kombinaci se statinem) v léčbě nemocných s aterogenní DLP, u nemocných s metabolickým syndromem a DM2T. Samozřejmě že využití fenofibrátu povede k prevenci KVO, a to jak makrovaskulárních onemocnění, tak i mikrovaskulárních komplikací (zejména u diabetiků). Přehled názorů těchto doporučení mezinárodních společností i výboru ČSAT shrnuje [tab.](#)

Závěr

I když o vlivu terapie fibráty máme ve srovnání se statiny méně dokladů z klinických hodnocení a ne všechny výsledky lze snadno interpretovat, je zřejmé, že místo pro použití fibrátů se podařilo finálně definovat. Fenofibrát prokázal i v kombinaci se statiny dobrý bezpečnostní profil a v podskupinách s aterogenní dyslipidemií dovedl pacienty ke snížení aterogenního rizika. Ostatní mechanismy působení nezávislé na ovlivnění hladin aterogenních lipidů představují další argument pro použití fenofibrátu, zejména ve vztahu ke zpomalení progresu mikrovaskulárních komplikací diabetu. Neměli bychom zapomínat ani

Tab. | Názor na kombináční terapii fenofibrát + statin v doporučených postupech

IDF [9]	Doporučuje léčit vysoce rizikové jedince statiny, pokud tyto nejsou kontraindikovány nebo považovány za klinicky nevhodné. Doporučuje uvažovat o přidání fenofibrátu všude tam, kde sérová hladina triglyceridů je > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) a hladina vysoce denzního lipoproteinu (HDL) je nízká.
ESC/EAS [3]	Fibráty, speciálně fenofibrát, mohou být předepsány současně se statiny pro zlepšení dosažení lipidových cílů u pacientů s aterogenní dyslipidemií, kombinovanou s metabolickým syndromem a/nebo diabetem.
NICE [11]	Pokud je kardiovaskulární riziko vysoké (jak je obvyklé u pacientů s DM2T), zvažte přidání fibrátu ke statinům , zejména pokud hladiny triglyceridů zůstanou v rozmezí 2,3–4,5 mmol/l (200–400 mg/dl) i přes léčbu statiny. Fenofibrát se doporučuje jako fibrát první volby.
stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií z roku 2011 [15]	Pokud trvá zvýšení hladin TG a/nebo nízká hladina HDL-C při terapii statinem, volíme kombinaci statinu s fibrátem.

IDF – Mezinárodní federace diabetu International Diabetes Federation ESC/EAS – Evropská kardiologická společnost a Evropská společnost pro aterosklerózu/European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society NICE – Národní institut pro zdraví a klinickou praxi/National Institute for Health and Clinical Excellence

na roli fibrátů jako základní farmakologické intervence u pacientů s významnou hypertriglyceridemií. Při respektování výše uvedených charakteristik kandidátů terapie fibrátem lze od této léčby očekávat snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika. Budoucnost ukáže i to, jaké perspektivy budou mít nové fibráty (pemafibrát). A samozřejmě všichni očekáváme se zájmem výsledky velké intervenční studie s tímto novým lékem.

Literatura

1. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015; 19: 1–12. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S1567-5688\(15\)30001-5](http://doi.org/10.1016/S1567-5688(15)30001-5)>.
2. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(2): 267–72. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1097/FJC.0b013e318202709f](http://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f)>.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217(1): 3–46.
4. Češka R, Kvasnička T, Haas T et al. Ciprofibrát v léčbě kombinované hyperlipoproteinémie. Výsledky u více než 600 nemocných z 23 center v ČR. *Vnitřní lékařství* 2000; 46(3): 157–196.
5. Foucher C, Aubonne P, Reichert P et al. New fixed-dose combinations of fenofibrate/simvastatin therapy significantly improve the lipid profile of high-risk patients with mixed dyslipidemia versus monotherapies. *Cardiovasc Ther* 2015; 33(6): 329–337. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1111/1755-5922.12148](http://doi.org/10.1111/1755-5922.12148)>.
6. Fruchart JC et al. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 81(7): 912–917.
7. Gaede P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 3): S39–47.
8. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1056/NEJMoa1001282](http://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282)>.
9. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. 2012. Dostupné z WWW: <<https://www.idf.org/e-library/guidelines/79-global-guideline-for-type-2-diabetes>>.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. The 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): 1849–1861. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)>.
11. NICE clinical guideline 87. March 2010. Dostupné z WWW: <http://www.acdiabetis.org/docs/consens/NICE_Clinical%20Guideline_87_T2D_2009.pdf>.
12. 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. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)>.
13. Reyes-Soffer G, Ngai CI, Lovato L et al. Effect of combination therapy with fenofibrate and simvastatin on postprandial lipemia in the ACCORD lipid trial. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 422–428. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.2337/dc11-2556](http://doi.org/10.2337/dc11-2556)>.
14. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 692–694. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1056/NEJMc1006407](http://doi.org/10.1056/NEJMc1006407)>.
15. Soška V, Vavřková H, Vrablík M. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS z roku 2011. *Vnitřní Léčba* 2013; 59(2): 120–126.
16. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98(19): 2088–2093.
17. Tenenbaum A, Fishman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:125. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1186/1475-2840-11-125](http://doi.org/10.1186/1475-2840-11-125)>.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
19. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354(9173): 141–148. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(98\)10364-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10364-1)>.
20. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem* 2015; 61(3): 533–543. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1373/clinchem.2014.234146](http://doi.org/10.1373/clinchem.2014.234146)>.
21. Watts GF, Dimmitt SB. Fibrates, dyslipoproteinemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10(6): 561–574.