Simonyi Gábor dr.[1,2], Bedros J. Róbert dr.[2]
Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, [1]Anyagcsere Központ, [2]Országos Lipid Központ, Budapest

FIBRÁTTERÁPIA A MINDENNAPI GYAKORLATBAN

A korábbi és a jelenlegi lipidajánlások a statinterápia elsővonalbeli szerepét hangsúlyozzák a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentésben. A nagy vizsgálatokban mindezek mellett nyilvánvalóvá vált, hogy a statinkezelés nem képes teljes kardiovaszkuláris rizikócsökkentésre, ezért számolnunk kell a reziduális kockázattal. A reziduális kockázat elemei többek között a magas triglicerid- és alacsony HDL-koleszterin-szint, azaz az atherogen dyslipidaemia, amellyel főleg 2-es típusú cukorbetegségben, metabolikus szindrómában vagy elhízásban találkozhatunk leggyakrabban. Az atherogen dyslipidaemia kezelésére elsősorban a statinok javasoltak, ugyanakkor az LDL-koleszterin-célérték elérése után a magasabb triglicerid szint kezelésére fibrátterápia jöhet szóba. E terápiás csoportban a legbiztonságosabban a fenofibrát kombinálható statinokkal.
Kulcsszavak: atherogen dyslipidaemia, lipidirányelvek, fibrátterápia, fenofibrát

Fibrates in everyday practice. Earlier and the most current lipid recommendations emphasize the first line role of statin therapy in cardiovascular risk reduction. In addition, in large studies, it became evident that statin treatment was not able to reduce overall cardiovascular risk. Elements of residual risk include high triglycerides and low HDL-cholesterol, which are the parts of atherogenic dyslipidemia in most commonly seen in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome or obesity. In the treatment of atherogenic dyslipidemia, the use of statins is preferable, however, once the LDL-cholesterol target has been reached, fibrate therapy may be considered. Fenofibrate is the safest in combination with statins in this group.
Keywords: atherogenic dyslipidemia, lipid guidelines, fibrate therapy, fenofibrate

BEVEZETÉS

Az Európai Unióban és hazánkban is a kardiovaszkuláris betegségek vezetik a halálozási statisztikákat. A kardiovaszkuláris betegségek egyik meghatározó, módosítható kockázati tényezője a dyslipidaemia. A dyslipidaemia vezet a korai ateroszklerózishoz, illetve számos kardiovaszkuláris betegséghez (pl. szívizominfarktus, iszkémiás stroke, alsóvégtagi obliteratív érbetegség), szövődményhez. A dyslipidaemia számos lipidrendellenességet takarhat, mert emelkedett lehet a koleszterinszint, magasabb lehet a triglicerid vagy nem ritkán ennek kombinációját, ún. kevert dyslipidaemiát észlelünk. E megközelítés a mindennapos gyakorlat számára lényegesen egyszerűbb, mintha az eredeti, klasszikus Fredrickson-szerinti beosztás alapján próbálnánk eligazodni a beteg lipidstátuszában. Természetesen bizonyos helyzetekben a Fredrickson-klasszifikáció alapján történő megközelítés is fontos szempont lehet, ugyanakkor ez elsődlegesen a lipidközpontok feladata (1, 2).

AZ ATHEROGEN DYSLIPIDAEMIA

A hazánkban igen gyakori elhízás és metabolikus szindróma, valamint a 2-es típusú cukorbetegség miatt a nem ritka hypertriglyceridaemiát többnyire az atherogen dyslipidaemia részjelenségeként észleljük. Az atherogen dyslipidaemiát az jellemzi, hogy a megemelkedett LDL-koleszterinen belül megnő a kicsi-sűrű (small dense) LDL-koleszterin aránya, magasabb lesz a triglicerid-, míg alacsony a HDL-koleszterin-szint (3).

A VLDL és más trigliceridben gazdag lipoproteinek az artéria falába bejutva az LDL-koleszterinhez hasonlóan hozzájárulhatnak az atherogen habossejtek (foam cell) kialakulásához és így lényeges szerepet játszanak az ateroszklerózis kialakulásában és progressziójában. Emelkedett trigliceridszint esetén a non-HDL-koleszterin jobban reprezentálja az atherogen lipoproteineket, mint az LDL-koleszterin. A non-HDL az atherogen lipoproteineket foglalja magában: az LDL-t, a VLDL-t, az Lp(a)-t és az IDL-t. A trigliceridszint és a koronáriabetegség összefüggését több számos vizsgálat megerősítette, mivel az 1,7 mmol/l feletti trigliceridértékkel ren-

delkezőknél fokozódik az iszkémiás szívbetegség rizikója (a nemtől, a követés időtartamától és az éhomi státusztól is függetlenül) (2, 4, 5).
A PROVE IT-TIMI-vizsgálat utólagos elemzése szerint az 1,8 mmol/l LDL-koleszterin-értékkel rendelkezőknél szignifikánsan kevesebb volt a kardiovaszkuláris esemény, ha a triglicerid 1,7 mmol/l-nél kisebb volt. A trigliceridszint 0,11 mmol/l csökkenése az ISZB előfordulásának 18%-os csökkenését eredményezte. E vizsgálat azt is igazolta, hogy – akut koronária szindrómában – a statinnal kezelt betegeknél a kardiovaszkuláris események csökkentése során – az alacsony LDL-koleszterin elérése mellett – a triglicerid csökkentése is fontos. A reziduális kockázatot e vizsgálat is értelmezhetővé teszi, mivel ebben az értelemben a reziduális rizikó az optimális LDL-koleszterin-csökkentés után megmaradó kardiovaszkuláris kockázatot jelenti (6, 7).

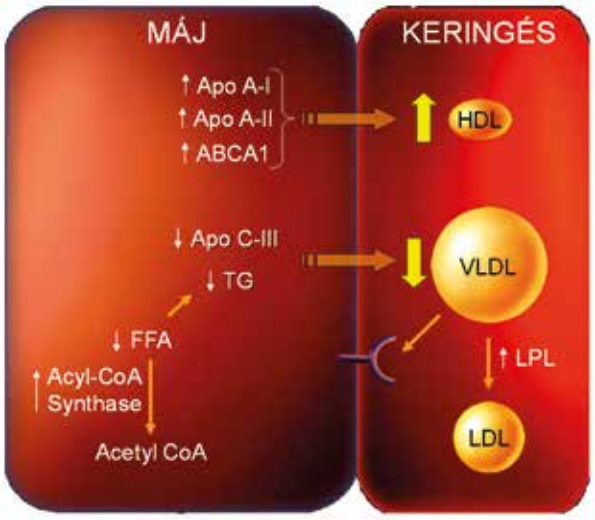
LEHETŐSÉGEK AZ ATHEROGEN DYSLIPIDAEMIA CSÖKKENTÉSÉRE

Az atherogen dyslipidaemia befolyásolásának legjobb eszköze az életmód megváltoztatása. A testtömegcsökkentés sokszor igen kifejezetten csökkenti a trigliceridszintet, miközben az összkoleszterin és az LDL-koleszterin-szint is mérséklődik. A fizikai aktivitás szintén csökkenti a triglicerid-, miközben kifejezetten emeli a HDL-koleszterinszintet. Ennek legnagyobb előnye a kardiovaszkuláris fittség elérése, illetve a leadott testsúly megtartása. A transzzsírsav és a telített zsírsavbevitel csökkentése, a telítetlen zsírok bevitelének fokozása, a rostbevitel növelése, a natív cukorbevitel mellőzése szintén az atherogen dyslipidaemia ellen hat (2).

FIBRÁTTERÁPIA AZ ATHEROGEN DYSLIPIDAEMIA ELLEN

A fibrátok az 1970-es évek óta szerepelnek a lipidcsökkentő palettán. A különböző fibrát hatóanyagok – bár farmakológiai tulajdonságaik különböznek – fő hatása a trigliceridszint csökkentése. A fibrátok jól igazolt hatással rendelkeznek a dyslipidaemiák kezelésében, főleg a trigliceridekben gazdag lipoproteinek (VLDL és VLDL remnant) emelkedése és az alacsony HDL-koleszterin-értékek esetén, amelyek 2-es típusú diabetes mellitusban és metabolikus szindrómában gyakoriak. A fibrátok első képviselője a clofibrát (etil-klorfenoxi-izobutirát) volt, közös jellemzőjük, hogy kémiailag fibrinsav-származékot tartalmaznak. A clofibrát után a gemfibrozilt vezették be, amelyet a bezafibrát, a ciprofibrát és végül a fenofibrát követett.
A fibrátok fő hatása a triglicerid csökkentése (–20-50%), míg a HDL-koleszterin-szintet átlagosan 10-20%-kal emelik. A fibrátok csökkentik az LDL-koleszterin-szintet is, bár ebben a vonatkozásban nagymértékben különböznek (4).

1. ÁBRA: A FIBRÁTOK HATÁSMECHANIZMUSA
A fibrátok serkentik az Apo A-I, az Apo A-II, és az ABCA1 expressziót, amely a HDL-termelés fokozódását eredményezi, növeli a reverz koleszterintranszportot. A fibrátok csökkentik az Apo C-III termelését, és fokozzák a lipoprotein lipáz (LPL) termelését, amely fokozza a VLDL-clearance-t.



Következmény

Fokozódó HDL-termelés

Csökkenő VLDL-termelés

Fokozódó VLDL-elimináció

Kevesebb és nagyobb LDL

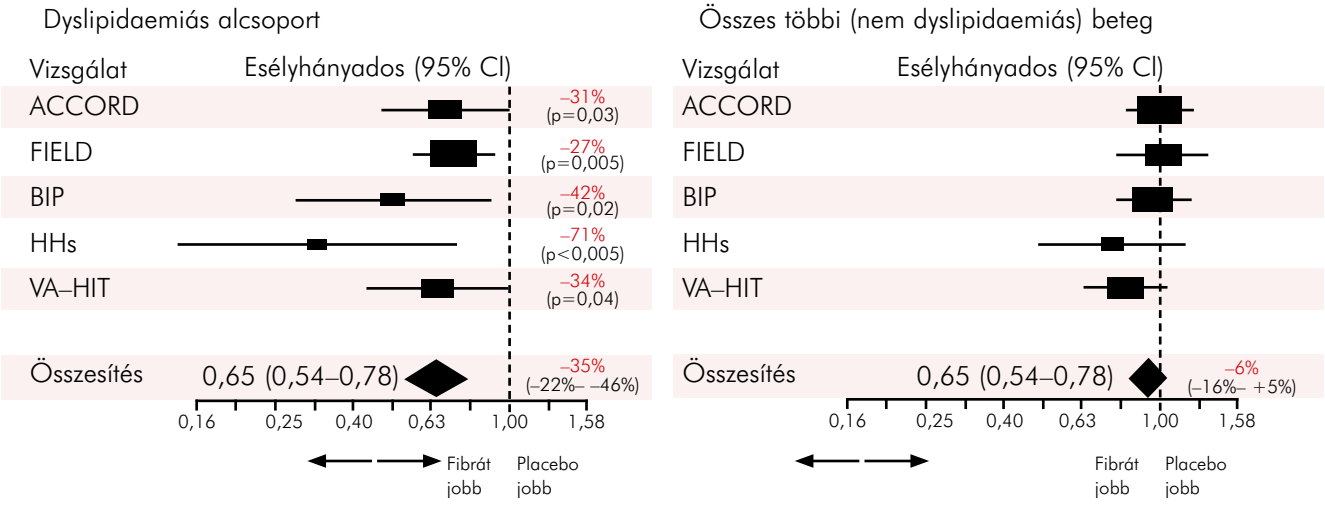
A FIBRÁTOK HATÁSMECHANIZMUSA

A fibrátok számos helyen befolyásolják a lipidanyagcserét. Hatásukat alapvetően a sejtmagban elhelyezkedő PPAR-α (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha) aktiválásán keresztül fejti ki. A PPAR-α aktiválásakor (az ApoC-III szintézis csökkentése révén) fokozódik a lipoprotein-lipáz aktivitása (LPL), amely következményes trigliceridszint-csökkenést eredményez *(1. ábra)* (8). A fibrátok ugyanakkor gátolják a szabad zsírsavak kiáramlását a zsírszövetből, ezért csökken a máj zsírsavellátása, amely a trigliceridben gazdag VLDL-szintézis csökkenését eredményezi. A fibrátok kismértékben gátolják a HMG-CoA-reduktáz enzim aktivitását (mint a statinok), illetve fokozzák az LDL-receptorok működését is (ezáltal fokozódik az LDL sejtbe történő felvétele), amely az LDL-koleszterin-szint csökkentését eredményezheti (9). Mindezeken túlmenően a fibrátoknak számos pleiotróp hatást tulajdonítanak; az érfalra antiinflammatorikus hatást gyakorolnak, kedvezően befolyásolják a véralvadási folyamatokat, mivel a ciprofibrát, a bezafibrát és a fenofibrát kb. 20%-kal csökkenti a fibrinogénszintet. Ezen kívül a fenofibrát és a ciprofibrát elősegíti a fibrinolízist, gátolják a trombocita-hiperaggregációt is. E hatások csökkenthetik az atherogen dyslipidaemiában – az ateroszklerózisban szövődményként előforduló – tromboembóliás szövődményeket. Kevéssé ismert fibráthatás, hogy fokozzák a húgysavürítést, ezért csökkentik a hyperurikaemiát (10).

A FENOFIBRÁT HELYE A LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIÁBAN

A fibrátok közül a fenofibrát a leggyakrabban alkalmazott hatóanyag. A súlyos hypertriglyceridaemia által kiváltott recidiváló pancreatitisek megelőzésére egyértelmű a fenofibrát hasznossága (11). A fenofibráttal

2. ÁBRA: A KORONÁRAESEMÉNYEK VÁLTOZÁSA FIBRÁTTERÁPIÁRA A DYSLIPIDÉMIÁS ÉS A NEM DYSPILIDÉMIÁS BETEGEKBEN



Sods FM, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. (Corresponence) N Engl J Med 2010; 363(7): 692–694.

számos vizsgálatot végeztek a kardiovaszkuláris prevencióban betöltött szerepének tisztázására (12, 13). Az ACCORD-vizsgálat lipidágában 2-es típusú cukorbetegeknek adtak átlagosan 4,7 évig simvastatint vagy simvastatin+fenofibrát kombinációt. Az elsődleges összetett primervégpontban (nemhalálos szívinfarktus, nemhalálos stroke, kardiovaszkuláris halálozás) 8%-os, nemszignifikáns különbséget találtak a statin/fibrát kombináció javára (HR: 0,92, 95% CI: 0,79–1,08, p=0,32). A vizsgálat tervezésekor előre meghatározott, alacsony HDL-koleszterin-szinttel (<0,88 mmol/l) és magas trigliceridszinttel (>2,31 mmol/l) rendelkezőkben a fenofibrát hozzáadása 31%-os eseménycsökkenést eredményezett (p=0,057) (11). A FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) vizsgálat post-hoc analízisében (14) a fenofibrát az atherogen dyslipidaemiás alcsoportban 7%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris események gyakoriságát. Ez az eredmény hasonlónak bizonyult az ACCORD-vizsgálatban látottakhoz (ld. előbb). Az ACCORD-vizsgálat betegeinek követése (ACCORDION Study) során a fenofibrát-terápia kardiovaszkuláris előnyét tapasztalták a dyslipidaemiás betegcsoportban (HR: 0,73; 95% CI: 0,56–0,95) (14).

Több metaanalízis megerősítette, hogy a fibrátok atherogen dyslipidaemia esetén (TG>2,3 mmol/l és HDL<1,03 mmol/l) 25-35%-kal csökkenthetik a kardiovaszkuláris események kockázatát (16, 17).

A FIBRÁTTERÁPIA HELYE A JELENLEGI LIPIDAJÁNLÁSOK TÜKRÉBEN

A legújabb ESC/EAS lipidajánlás (2) mind a primer, mind a szekunder prevencióban első lépésben a statinokat javasolja. A fibrátterápiát elsősorban statinokkal történő kombinációban javasolják. Primer prevencióban akkor tartják megfontolandónak (fenofibrát, gemfibrozil), amennyiben a beteg már statinterápiával elérte az LDL-koleszterin-célértéket, de 2,3 mmol/l-nél magasabb a trigliceridszinje (IIb osztály, B-szint). Nagyon nagy és nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkezőkben hasonló ajánlással találkozhatunk, azaz a statinterápiával már LDL-célértéken lévő, de magas (>2,3 mmol/l) trigliceridszenttel rendelkezőkben fontolandó meg a fenofibrát vagy gemfibrozil kezelés (IIb osztály, C-szint) a statinterápia kiegészítésére.

A hazai Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2017-es ajánlásban hypertriglyceridaemia vagy atherogen dyslipidaemia (triglicerid >2,4 mmol/l, HDL-koleszterin <1,0 mmol/l (férfi), <1,3 mmol/l (nő) esetén statin és fibrát- (ezen belül nevesítve a fenofibrátot) kombinációt esetleg omega-3 zsírsavat javasolnak. A kívánatos triglicerid-célértéket <1,7 mmol/l-ben határozták meg (10).

MELYIK FIBRÁTOT VÁLASSZUK?

A hazai Reality- és MULTIGAP-felmérések azt igazolták, hogy növekszik a kombinációs kezelés gyakorisága a lipidanyagcsere-zavarok kezelésében. Az eredmények tükrében megállapították, hogy gyakrabban is lehetne alkalmazni a statin+fibrátkombinációt, amelynek során a fenofibrát adása jöhet elsődlegesen szóba. A fenofibrát kedvező metabolizmusa miatt kombinálható legbiztonságosabban a statinokkal, másrészt a fenofibrát terápiával áll rendelkezésre a legtöbb klinikai tapasztalat. A gemfibrozil statinokkal történő együttes adása nem ajánlott, mert a statin és a gemfibrozil közös úton metabolizálódva fokozhatja a myopathia veszélyét. A cerivastatin bukását a gemfibrozillal történt kombináció során kialakult – a többi statinhoz képest jóval gyakoribb és súlyosabb – myopathia és rhabdomyolysis okozta (9).

A fenofibrát jól tolerálható készítmény. Ezt igazolta a FIELD-vizsgálat is, amely során – több mint 5 évig – tízezer diabéteszes beteg szedett fenofibrátot. A fenofibrátcsoportban 0,8%, míg a placebocsoportban 0,5% volt a súlyos, nemkívánatos események gyakorisá-

ga. A gyakorlatban a két leggyakrabban alkalmazott fibrát a fenofibrát és a gemfibrozil. Az FDA adatai szerint a myopathia száma – 1 millió betegre számítva – 15,7 volt gemfibrozil, míg 8,8 fenofibrát esetén. A rhabdomyolisis gyakorisága 1 millió beteg esetében 0,58% volt a fenofibrát, míg 8,6% volt a gemfibrozil esetében. A 15×-ös különbség a fenofibrát alkalmazása mellett szól. Ez az érv erősebb, ha a statinnal történő kombináció is szóba jön, mivel a gemfibrozilt nem ajánlott statinnal együtt adni (9).

KÖVETKEZTETÉSEK

A különböző lipidajánlásokban a statinok játsszák a fő szerepet a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentésben. A lipidcsökkentő terápiában az LDL-célok elérését követően magasabb trigliceridszintek (>2,3 mmol/l) esetén kerülhet sor a kiegészítő fibrátterápiára. A statin-fibrátkombináció alkalmazása területén a legtöbb tapasztalat a fenofibrát és statin együttes adásával rendelkezünk. Megfelelő kontroll mellett a statinhoz adott fenofibrát adása biztonságos.

IRODALOM

1. Fredrickson DS, Lees RS. Editorial: a system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 1965 Mar 1; 31: 321–327.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019 Aug 31. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epubahead of print]
3. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. Lipids 2010; 45: 907–914.
4. Paragh Gy., Romics L. Hyperlipidaemiák. Budapest: Medicina Kiadó; 2004.
5. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010; 375: 1634–1639.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495–504.
7. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 724–730.
8. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. Curr Med Res Opin 2002; 18: 269–276.
9. Simonyi G. Gyakorlati lipidológia. Budapest: Medicina Kiadó; 2012.
10. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Pleiotropic effects of fibrates. Curr Atheroscler Rep 2005; 7: 396–401.
11. Karádi I. Korszerű lipidcsökkentés szerepe a kardiovaszkuláris rizikó mérséklésében. Metabolizmus 2018; 16: 12–16.
12. Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1563–1574.
13. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; 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: 1849–1861.
14. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Fenofibrate Intervention Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care 2009; 32: 493–498.
15. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al.; ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. JAMA Cardiol 2017; 2: 370–380.
16. 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: 267–272.
17. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 692–694.
18. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis 2011; 217: 492–498.