

LESK A BÍDA FIBRÁTŮ

MUDr. Jan Piřha

I. interní klinika FTN, IPVZ Praha

Fibráty jsou jednou z nejstarších skupin hypolipidemik. Molekulární mechanismus jejich působení je veden nejspíše přes hormonální receptory PPAR. Přes tyto receptory dochází ke stimulaci aktivity lipoproteinové lipázy a dalších faktorů, podílejících se na katabolismu triglyceridy bohatých lipoproteinů. Hlavním účinkem fibrátů je snížení triglyceridů a zvýšení ochranného HDL cholesterolu. Celkový a LDL cholesterol snižují fibráty méně. Kromě efektu na lipidové spektrum působí fibráty příznivě na koagulační faktory. Dále byl prokázán jejich vliv na regresi aterosklerózy v koronárních tepnách a na zlepšení endoteliální dysfunkce. V rozsáhlejších klinických studiích však fibráty nedokázaly snížit mortalitu na kardiovaskulární příhody ani mortalitu celkovou. Jedním z vysvětlení je fakt, že z léčby fibráty profitují pouze určité skupiny rizikových osob s vyšší hladinou triglyceridů a nízkou koncentrací ochranného HDL cholesterolu. Pro tyto pacienty mohou být fibráty léky zachraňující život. Plošné podávání fibrátů k prevenci ischemické choroby srdeční nelze na základě současných poznatků doporučit.

Klíčová slova: fibráty, prevence, klinické studie, dyslipoproteinémie, kardiovaskulární onemocnění.

BRIGHTNESS AND MISERY OF FIBRATES

The fibrates represent one of the oldest group of anti-hyperlipidemic agents. Molecular mechanism of action is delivered most probably via hormone receptors PPAR. Through this reaction, fibrates enhance lipoprotein lipase activity and action of other factors participating in the catabolism of triglyceride-rich lipoproteins. The main effect of the fibric acid derivatives consists of a decrease in triglycerides levels and in an increase in protective HDL cholesterol level. Plasma levels of total and LDL cholesterol are lowered less by fibrates. Fibric acid derivatives, beyond altering the circulating lipid concentrations, may have beneficial effects on coagulation. Fibrates have been proved to regress atherosclerosis in coronary arteries and to improve endothelial dysfunction. However, in large clinical trials fibrates failed to demonstrate an effect on decrease both in total mortality and in mortality from cardiovascular causes. One of explanations could be, that only some particular risk groups of patients (those with high plasma triglycerides and low protective HDL cholesterol) could profit from the therapy with fibrates. For them, fibrates can be life-saving drugs. Based upon up-to-date data, wide use of fibrates in prevention of coronary artery disease could not be recommended.

Key words: fibrates, prevention, clinical studies, dyslipoproteinemias, cardiovascular diseases.

Jednou z významných skupin léků snižujících hladinu lipidů jsou deriváty kyseliny fibroové. Jako první byl v roce 1962 popsán klofibrát; od té doby jsou léky odvozené od klofibrátu, zvané fibráty, používány v terapii poruch metabolismu lipidů. Chemicky pocházejí z klofibrátu, odlišnou chemickou strukturou má pouze gemfibrozil, který ale také řadíme do fibrátové skupiny.

Přesný mechanismus působení fibrátů není zcela objasněn, ale bylo prokázáno, že stimulují aktivitu lipoproteinové lipázy a tím urychlují katabolismus lipoproteinů s vyšším obsahem triglyceridů. Současně snižují sekreci potenciálně aterogenních VLDL částic játry. Poměrně nedávno byly publikovány práce zabývající se podrobněji účinkem fibrátů na molekulární úrovni a zdá se, že působí přímo na skupinu hormonálních receptorů v jádrech označovaných zkratkou PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor). Právě PPAR alfa receptory regulují expresi genů, které ovlivňují důležité enzymy a proteiny v metabolismu lipidů (lipoproteinová lipáza, apoprotein C III).

Hlavní účinek fibrátů spočívá ve snížení triglyceridů a zvýšení ochranného HDL cholesterolu. Celkový a LDL cholesterol ovlivňují méně výrazně. Z fibrátů nejlépe snižují celkový cholesterol ciprofibrát, bezafibrát a fenofibrát, nazývané fibráty druhé generace. Mikronizované formy fenofibrátu a ciprofibrátu, které stačí užívat jednou denně, se nazývají fibráty třetí generace. Gemfibrozil celkový ani

LDL cholesterol příliš neovlivňuje, lépe však snižuje triglyceridy a má výraznější efekt na zvýšení HDL cholesterolu.

Převažující účinek fibrátů na triglyceridy a HDL cholesterol je možným vysvětlením jejich sporných klinických výsledků při léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Triglyceridy jsou součástí velice odlišných skupin lipoproteinů, diametrálně se lišících v aterogenním působení na cévní stěnu. Současně je s vyšší koncentrací triglyceridů spojena i řada dalších poruch, například prokoagulační stavy.

Koncentrace triglyceridů je velice variabilní. Jejich stanovení nalačno nemusí odrazet výraznější a protrahovaný vzestup lipoproteinových částic po jídle (postprandiální lipémie), který může hrát zásadní roli v procesu aterogeneze (1). Z těchto důvodů je zjišťování jejich souvislosti s kardiovaskulárními příhodami složitější ve srovnání s poměrně stálou koncentrací LDL cholesterolu. Koncentrace LDL cholesterolu je v současnosti považována za standardní ukazatel rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění a její pokles je hlavním sledovaným faktorem úspěšnosti hypolipidemické terapie.

Nejdůležitější požadavek úspěšnosti jakékoliv terapie je jasný: významný pokles mortality a morbidit na sledované onemocnění, který musí být doprovázen i poklesem mortality celkové. To znamená, že například pokles kardiovaskulárních příhod nesmí být „vyvážen“ vzestupem úmrtnosti na jiná onemocnění. V tomto ohledu byla zatím větší

na klinických studiích s fibráty neúspěšná. Podrobný přehled studií s fibráty byl publikován v minulém roce v naší odborné literatuře (2). Následující odstavce jsou proto věnovány působení fibrátů na úrovni různých patofyziologických procesů vzniku kardiovaskulárních příhod.

K manifestaci kardiovaskulárního onemocnění dochází zjednodušeně takto: na počátku je porucha metabolismu lipidů vyvolávající endoteliální dysfunkci s následným vznikem aterosklerotických změn. Na nestabilním aterosklerotickém plátu dochází k tvorbě trombů, které mohou uzavřít průsvit tepny během několika vteřin. Podle lokalizace trombózy tak může dojít ke klinické manifestaci kardiovaskulární příhody.

Jaký je účinek fibrátů na jednotlivých úrovních tohoto procesu?

Poruchy metabolismu lipidů

Effekt fibrátů na lipidové spektrum je nesporný, snižují hladiny triglyceridů o 30–60 %, HDL-cholesterol zvyšují o 10–30 %, LDL cholesterol snižují o 10–15 %.

Endoteliální dysfunkce

Byly zatím publikovány dvě práce sledující účinek fibrátů na endoteliální dysfunkci. V první autoři prokázali dobrý efekt ciprofibrátu na dysfunkci endotelu a to ovlivněním postprandiální lipémie (3). V tomto roce pak byla publikována v Cor et Vasa práce prokazující srovnatelný efekt fibrátů a statinů na endoteliální dysfunkci měřenou na arteria brachialis (4).

Aterosklerotické změny

Byla prokázána regrese aterosklerózy v koronárních tepnách po bezafibrátu a gemfibrozilu (5, 6). Velice dobře dopadla koronarografická studie DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) s fenofibrátem, zaměřená na regresi aterosklerotického postižení ve skupině pacientů postižených diabetes mellitus (7,8). Kromě významného zpomalení progresu aterosklerózy v koronárních tepnách došlo v této studii i k poklesu koronárních příhod o 23%. Uvedené výsledky nelze přeceňovat, neboť tato studie nebyla cílena na zjišťování koronárních příhod, ale získaná data jsou srovnatelná s ostatními studiemi sledujícími účinek hypolipemické terapie na regresi aterosklerózy v koronárních tepnách.

Trombogenní vlastnosti krve

Trombogenní vlastnosti krve jsou také pozitivně ovlivněny léčbou fibráty, které úspěšněji než inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A reduktázy (statiny) snižují fibrinogen, další z diskutovaných rizikových faktorů kardiovaskulární mortality.

Klinické příhody

Jediné co fibrátům chybí, je to nejdůležitější – jasný průkaz o snížení celkové mortality. Nejlépe zatím dopadla sekundárně preventivní studie VA-HIT s gemfibrozilem u mužů s ischemickou chorobou srdeční a s HDL chole-

sterolem nižším než 1,0 mmol/l, ve které došlo k významnému poklesu fatálních a nefatálních koronárních příhod o 22 %, celková mortalita však poklesla nevýznamně (9). Sekundárně preventivní studie BIP (10) byla spíše zklamáním – nedošlo k významnému poklesu celkové ani kardiovaskulární mortality. K poklesu koronárních příhod došlo pouze v podskupině pacientů s vyšší koncentrací triglyceridů (nad 2,3 mmol/l). Proč tedy fibrátům chybí tento poslední krok?

Jedním z mála nepříznivých metabolických účinků ve srovnání se statiny je nedostatečné snížení aterogenního LDL cholesterolu a dále nově popsané zvýšení hladiny dalšího z diskutovaných rizikových faktorů, homocysteinu, při léčbě fibráty (11).

Na druhé straně, jak již bylo uvedeno, fibráty lépe než statiny snižují protrombogenní faktory (fibrinogen, inhibitor aktivátoru tkáňového plasminogenu), které mohou hrát rozhodující roli při vzniku klinických příhod. Teoreticky by tedy fibráty měly mít podobný účinek na mortalitu jako statiny. To však ve větších klinických studiích nalezeno nebylo.

Jasně patofyziologické vysvětlení tedy nemáme. Nabízí se ale možné vysvětlení klinické a epidemiologické. Fibráty mohou mít zásadní význam u vysoce rizikové podskupiny jedinců s méně častou poruchou metabolismu lipidů, kdy převládá zvýšená hladina triglyceridů a nízká hladina ochranného HDL cholesterolu při pouze středně zvýšené koncentraci celkového či LDL cholesterolu. U této skupiny (většinou obézních) osob nalézáme poměr LDL ku HDL cholesterolu vyšší než 5,0 mmol/l a koncentraci triglyceridů nad 2,3 mmol/l. Takový obraz lipidového spektra se v populaci vyskytuje poměrně zřídka (kolem 4 %), ale zároveň tito pacienti tvoří téměř čtvrtinu postižených koronárními příhodami (12). Zmíněná podskupina pacientů také nejvíce profituje z terapie fibráty, kdy byl například popsán až 71 % pokles koronárních příhod v primárně preventivní „helsinské“ studii (13). Výpovědní hodnota dat získaných z následných subanalýz je samozřejmě menší než v cílených klinických studiích, ale vzhledem ke zmíněnému malému počtu těchto osob nejsou rozsáhlejší mortalitní studie zaměřené na tuto populaci reálné.

Na základně předchozích údajů jsou fibráty určeny především pro následující skupiny rizikových osob a pacientů:

1. Jako monoterapie jsou fibráty lékem volby při výrazně vyšších hladinách triglyceridů ohrožujících pacienty vznikem pankreatitidy (při koncentracích triglyceridů nad 5 a především nad 11 mmol/l), při současně normálních koncentracích celkového a LDL cholesterolu. Výjimkou je vzácné genetické onemocnění chylomikronémie při absenci lipoproteinové lipázy či jejího kofaktoru, kdy jsou fibráty kontraindikovány (v tomto případě dosahují triglyceridy hodnot nad 50–100 mmol/l).

2. U výše zmíněných pacientů s poměrem LDL ku HDL cholesterolu nad 5,0 mmol/l a zároveň triglyceridy nad 2,3 mmol/l. Zde by měl být první volbou fibrát, následně by měla, vzhledem k jistě vyššímu celkovému cholesterolu, být doplněna léčba statiny. Při intoleranci této kom-

binace je možné fibráty doplnit sekvestranty žlučových kyselin. Důležité je v tomto místě zmínit, že při koncentraci triglyceridů na 4,5–5 mmol/l nelze spolehlivě vypočítat Friedwaldovou rovnici LDL cholesterol (LDL cholesterol = celkový cholesterol – HDL cholesterol – triglyceridy/2,2 – vše v mmol/l). V těchto případech jsou schopny některé laboratoře měřit LDL cholesterol přímo. Současně se postupně prosazuje zavedení hodnoty non-HDL cholesterolu (celkový cholesterol – HDL cholesterol), která podává informaci i o potencionálně aterogenních intermediárních lipoproteinových částicích bohatých na triglyceridy.

3. Fibráty budou stále častěji podávány jako doplňující lék u vysoce rizikových pacientů se smíšenou poruchou lipidů – vyšším LDL cholesterolem a současně vyššími hladinami triglyceridů (nad 4,0–4,5 mmol/l), kdy samotné statiny nejsou schopny hladinu triglyceridů účinně ovlivnit. Tato kombinace je velice vhodná u pacientů s diabetes mellitus.

4. V budoucnosti se další možné indikace mohou objevit u osob s výrazným vzestupem hladin triglyceridů a cholesterolu postprandiálně. Částice, které mohou odrážet postprandiální lipemii, jsou již měřitelné spolehlivou metodou a nazývají se remnantům podobné částice – remnant-like particles (RLP). Byl již prokázán efekt fibrátů na jejich koncentraci u postmenopauzálních žen, kde významně poklesly i hladiny prokoagulačních faktorů (14). To však neznamená, že u jiných hypolipemik nebude nalezen podobný efekt.

Plošně nelze tedy fibráty k prevenci kardiovaskulárních chorob doporučovat. Pro vybrané skupiny pacientů by však fibráty, především v kombinaci se statiny, mohly být život zachraňujícími léky.

Obecně jsou fibráty dobře tolerované léčiva s minimálním výskytem nežádoucích účinků. Mezi nejzávažnější vedlejší účinky patří dyspepsie horního typu, únava, bolesti hlavy, vertigo, anxieta, poruchy spánku, myalgie, ztráta libida, alopecie, kožní alergie a biliární obtíže. Těžší myopatie, případně rhabdomyolýza, popsané u statinů, se u fibrátů téměř nevyskytují. Výskyt myopatie byl popsán pouze u pacientů s těžší renální insuficiencí a při interakci s jinými léky, především statiny a cyclosporinem.

Nejčastěji bylo užívání fibrátů spojováno se vznikem biliárních obtíží a cholelithiasy. Na rozdíl od původně používaného clofibrátu (je dosud registrován ve Spojených státech amerických a Kanadě), kdy se lithogenní efekt přičítal zvýšenému vylučování cholesterolu játry do žluči, nebylo u novějších fibrátů potvrzeno zvýšení lithogenicity žluči ani častější vznik žlučových kamenů. Nabízí se zde i náhodná koincidence: vyšší koncentrace triglyceridů, pro které jsou fibráty nasazovány, je nejčastěji přítomna u pacientů s nadváhou, kteří jsou již sami rizikovými z hlediska vzniku cholelithiasy. Popisované zvýšení jaterních testů je

Tabulka 1. Druhy a dávkování fibrátů

LÉK	BĚŽNÁ DENNÍ DÁVKA	ROZMEZÍ DÁVKOVÁNÍ
bezafibrát	600 mg	400–600 mg
ciprofibrát	100 mg*	100 mg
etofyllin clofibrát	500 mg	500 mg
fenofibrát	300 mg, (200 mg)*	100–300 mg
gemfibrozil	900 mg	600–1500 mg

* mikronizované formy

v naprosté většině mírné a přechodné. Vyšší jaterní testy mohou odrážet i steatosu jaterní, sekundárně vzniklou při vyšší hladině triglyceridů. Podávání fibrátů by tedy mohlo tento stav zlepšit.

Z lékových interakcí je na prvním místě třeba zmínit zvýšení účinku antikoagulancií při současném užívání fibrátů. Při současném podávání fibrátů a kumarinových preparátů je nutné kontrolovat protrombinový čas v kratších intervalech. Jediná výslovně nedoporučovaná kombinace fibrátů a statinů je podávání lovastatinu s gemfibrozilem, kdy byl popsán vyšší výskyt myopatií. Naproti tomu bezpečnost kombinace fenofibrátu a fluvastatinu byla například ověřena i u nás (15).

Po nasazení fibrátů je doporučována kontrola jejich účinnosti a nežádoucích účinků v odstupu 4–6 týdnů. Při první kontrole, kromě lipidového spektra je doporučována kontrola ALT, AST, GMT a CK. Preventivní sonografická vyšetření zaměřená na cholecystolithiasu u asymptomatických pacientů nejsou nutná. Obecně platí empirické pravidlo, že pokud nejsou jaterní testy zvýšeny na více než trojnásobek normálních hodnot, není nutné fibráty vysadit, je ale nutné pacienta pozvat na opakovanou kontrolu přibližně do 4 týdnů.

Fibráty jsou kontraindikovány u těhotných žen, relativně kontraindikovány jsou u žen ve fertilním věku, dětí, při těžším postižení jater a ledvin a při přítomnosti žlučových kamenů.

Dávkování

Nemikronizované fibráty (bezafibrát, starší preparáty fenofibrátu a gemfibrozil) se podávají 2–3× denně. U mikronizovaných forem (ciprofibrát, novější preparáty fenofibrátu) stačí 1 tableta denně. Generické názvy a dávkování u nás dostupných fibrátů jsou uvedeny v tabulce 1. Etofylin clofibrát má velice nízkou účinnost a je u nás používán minimálně.

Závěr

Fibráty jsou účinné léky k prevenci kardiovaskulárních onemocnění pro vymezené skupiny rizikových osob a pacientů. Jejich plošné využití k prevenci ischemické choroby srdeční nelze doporučit. Jako u většiny lékových skupin i pro fibráty platí, že když jeden druh léku má nedostatečný účinek na hladinu lipidů, je možné empiricky zkusit jiný lék z téže skupiny, často s dobrým efektem.

Literatura

1. Havel R.J. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin on Lipidol* 1995; 5: 102–109.
2. Widimský J. Fibráty v prevenci ICHS? *Cor Vasa* 2000; 42(3), 109–113.

3. Evans M, Anderson RA, Graham J et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2000; 101(15): 1773–9.

4. Malik J, Melenovský V, Wichterle D et al. Fenofibrát i atorvastatin zlepšují funkci endotelu u pacientů s kombinovanou hyperlipidémií (Fenofibrate vs. Atorvastatin Trial, FAT). *Cor Vasa* 2001; 43(2): 90–93.
5. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849–853.
6. Frick MH, Syväanne M, Nieminen MS et al. for the Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL-cholesterol. *Circulation* 1997; 96: 2137–2143.
7. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. 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): 905–10.
8. Steiner G. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization. The DAIS Project Group. *Diabetologia*. 1996; 39 (12): 1655–61.
9. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
10. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000 4; 102 (1): 21–7.
11. Giral P, Bruckert E, Jacob N et al. Homocysteine and lipid lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2001; 154 (2): 421–427.
12. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster Study. *Am J Cardiol* 1992; 70 (7): 733–7.
13. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations of coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation*. 1992; 85: 37–45.
14. Ushiroyama T, Ikeda A, Higashio S, Ueki M. Coagulofibrinolytic assessment of effects of bezafibrate on hypertriglyceridemia in postmenopausal women. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (8): 709–14.
15. Widimský J, Hulinský V, Balažovjeh I, Lánská V. Dlouhodobá léčba kombinované hyperlipidémie kombinací fluvastatinu s fenofibrátem. *Vnitř Lék* 1999; 45: 2120–6.