

MÁRK LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>, REIBER ISTVÁN DR.<sup>2</sup>, PARAGH GYÖRGY DR.<sup>3</sup><sup>1</sup>Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórház, Gyula<sup>2</sup>Szt. György Kórház, Székesfehérvár<sup>3</sup>DEOEC I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

# A REZIDUÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ CSÖKKENTÉSE – A FENOFIBRÁT MÚLTJA, JELENE ÉS JÖVŐJE

AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉS ELSŐDLEGES SZEREPÉNEK HANGSÚLYOZÁSA MELLETT VITATHATATLAN ANNAK JELENTŐSÉGE, HOGY AZ OPTIMÁLIS LDL-KOLESZTERINSZINT ELÉRÉSE UTÁN MEGMARADT KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATOT (REZIDUÁLIS RIZIKÓ) CSÖKKENTENI KELL. ENNEK LÉNYEGES ELEME A HDL-KOLESZTERINSZINT EMELÉSE ÉS A TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉSE, AMI FIBRÁT ADÁSÁVAL ÉRHEŐ EL. A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓS IRÁNYELVEK A LIPIDMODULÁLÓ KEZELÉSBEN ELSŐDLEGES CÉLKÉNT AZ LDL-KOLESZTERINSZINT AJÁNLOTT ÉRTÉKÉNEK ELÉRÉSÉT TŰZIK KI, AZUTÁN KELL TÖREKEDNI A MÁSODLAGOS CÉLKÉNT MEGADOTT HDL-KOLESZTERIN ÉS HARMADLAGOS CÉLKÉNT AJÁNLOTT TRIGLICERIDSZINTEK ELÉRÉSÉRE IS. EZ A GYAKORLATBAN AZT JELENTI, HOGY AZ ELŐSZÖR VÁLASZTOTT STATINKEZELÉS MELLÉ FIBRÁT ADÁSA SZÜKSÉGES. A FORGALOMBAN LÉVŐ FIBRÁTOK KÖZÜL LEGTÖBB KLINIKAI EVIDENCIA A GEMFIBROZIL ÉS A FENOFIBRÁT ADÁSÁVAL VAN, ÉS MIVEL A GEMFIBROZIL STATINNAL VALÓ EGYÜTTES ADÁSA NEM AJÁNLOTT, A FENOFIBRÁT KOMBINÁCIÓS ALKALMAZÁSA JÖHET CSAK SZÓBA. ÍGY AZ OPTIMÁLIS LDL-KOLESZTERINSZINT ELÉRÉSE UTÁN A REZIDUÁLIS KOCKÁZATOT A STATIN VAGY STATIN+EZETIMIB MELLÉ ADOTT FENOFIBRÁTTAL TUDJUK LEGKÖNNYEBBEN ELÉRNI.

**Kulcsszavak: prevenció, koleszterin, fibrátok, statinok, reziduális kockázat**

THE REDUCTION OF RESIDUAL CARDIOVASCULAR RISK – THE PAST, PRESENT AND FUTURE OF FENOFIBRATE. BEYOND EMPHASIZING THE PRIMARY ROLE OF LDL-CHOLESTEROL LOWERING IT IS INDISPUTABLE THAT AFTER ACHIEVING THE OPTIMAL LDL-CHOLESTEROL LEVEL THE RESIDUAL RISK SHOULD BE REDUCED. THIS CAN BE REALIZED BY ELEVATING THE HDL-CHOLESTEROL LEVEL AND LOWERING THE TRIGLYCERIDE LEVEL, WHICH CAN BE ACHIEVED BY THE ADMINISTRATION OF FIBRATE. ACCORDING TO THE CARDIOVASCULAR PREVENTION GUIDELINES THE PRIMARY GOAL IS THE ATTAINMENT OF RECOMMENDED LDL-CHOLESTEROL LEVEL, AND AFTER THAT WE SHOULD STRIVE TO ATTAIN THE SUGGESTED HDL-CHOLESTEROL (SECONDARY GOAL) AND TRIGLYCERIDE (TERTIARY GOAL) LEVELS. IN PRACTICE IT MEANS THAT IN ADDITION TO FIRST CHOICE STATIN THERAPY THE ADMINISTRATION OF FIBRATES IS NECESSARY. AMONG THE COMMERCIALLY MARKETING FIBRATES GEMFIBROZIL AND FENOFIBRATE HAVE THE MOST CLINICAL EVIDENCES AND AS THE COMBINATION OF GEMFIBROZIL AND STATIN SHOULD BE AVOIDED, THE ADMINISTRATION OF STATIN+FENOFIBRATE COMES ONLY INTO ACCOUNT. THUS AFTER ACHIEVING THE OPTIMAL LDL-CHOLESTEROL LEVEL WITH STATIN OR STATIN+EZETIMIBE, THE ADMINISTRATION OF FENOFIBRATE MEANS THE EASIEST WAY TO REDUCE THE RESIDUAL RISK.

**Keywords: prevention, cholesterol, fibrates, statins, residual risk**

Betegeink többsége kardiovaszkuláris betegség miatt hal meg, emiatt orvosi tevékenységünk prioritásának kell lennie ezen betegcsoport megelőzése. Ennek megfelelően az utóbbi években egyre több szó esik az orvosi közbeszédben a prevencióról, aminek egyre több kollégánk lesz híve és szószólója. A kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének egyik nagyon fontos területe a lipidszintek csökkentése, amely mai formájában a Scandinavian Simvastatin Survival Study 1994-ben történt publikálása (1) után indult el. Az ateroszklerózis prevenció elméletének kialakulása is alig 50 éves, hiszen a Framingham-vizsgálat eredményei alapján az 1950-es években lett nyilvánvaló, hogy a magas koleszterinszint az egyik rizikófaktor. Még 1-2 évtizednek el kellett telnie, amíg megjelentek és elterjedtek az első lipidcsökkentő gyógyszerek, a gyanták, a nikotinsav és a fibrátok, majd még később a statinok (2). A lipidcsökkentés átütő sikereit a statinok hozták meg, amelyek hatékonyságát számos nagy betegszámú klinikai vizsgálat igazolta, alkalmazásukkal az össz- és a kardiovaszkuláris halálozás egyaránt csökkenthető (3).

## A REZIDUÁLIS KOCKÁZAT

A statinokkal végzett nagy klinikai végpontú vizsgálatok eredményei szerint alkalmazásukkal a kockázat 20-30%-kal csökkenthető (1, 4–11) (1. ábra). Ez egy öröndetes adat, de nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy nagy marad a kockázat ezután

is, legalább 70%-os lesz a valószínűsége kardiovaszkuláris esemény bekövetkezésének. A reziduális rizikó az optimális LDL-koleszterinszint csökkentés után megmaradó kockázatot jelenti. Arról, hogy pontosabban hogyan értelmezzük ezt, nézzük meg a TNT (Treating to New Targets) vizsgálatot, amelyben 10 ezer beteget 10 mg és 80 mg atorvastatinnal kezeltek. A 10 mg-ot kapók átlagos LDL-koleszterinszintje 2,6 mmol/l volt a kezelés hatására, a 80 mg esetében 2,0 mmol/l, és ez utóbbi csoportban 22%-kal kevesebb ( $p < 0,001$ ) nagy kardiovaszkuláris esemény fordult elő (12). Így a 10 mg atorvastatint szedők között 10,9% volt a kardiovaszkuláris események gyakorisága, a 80 mg szedésekor pedig 8,7% (2. ábra). Tehát a vizsgálati idő több mint 5 éve alatt egy optimálisnak mondható LDL-koleszterinszint csökkentés után is történt a betegek jelentős részében nem várt esemény, és ez a 8,7% lényegében a reziduális rizikó, amit tovább kellene csökkentenünk. Ennek lenne lényeges eleme a triglicerid és HDL-koleszterinszintek optimalizálása, ami lényegében a jelenleg érvényes konszenzus irányelvekben is ajánlott (1. táblázat) (13, 14).

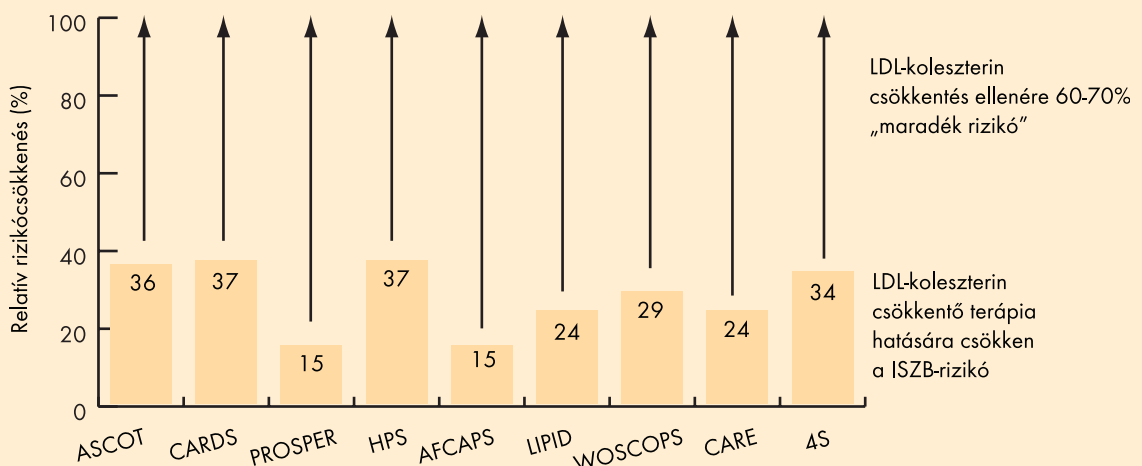
Brown és munkatársai 23 tanulmány metaanalízise alapján azt állapította meg, hogy 40%-os LDL-koleszterinszint csökkentéshez hozzájárul a HDL-koleszterin 30%-os emelését az elérhető rizikócsökkenés akár 70%-os is lehet (15). Ezt a trigliceridszint csökkentése még tovább fokozza. Ennek a kockázatcsökkentésnek fokozott jelentősége lehet diabéteszes betegek és a

metabolikus szindróma jegyeivel rendelkező egyének esetén, mert a társuló ún. aterogén diszlipidémia jellemzője az alacsony HDL-koleszterin-, és a magas trigliceridszint (16). Nem véletlen, hogy a nemzetközi ajánlásokban az LDL-koleszterin célértékek mellett megjelent az aterogén-koleszterin (nemHDL-koleszterin, non-HDL-cholesterol) szint, mint célérték, amit úgy tudunk kiszámolni, hogy az összkoleszterinből kivonjuk a HDL-koleszterin értékét (ez megegyezik az aterogén apolipoprotein B fehérjét hordozó lipídrezecskék koleszterin tartalmával).

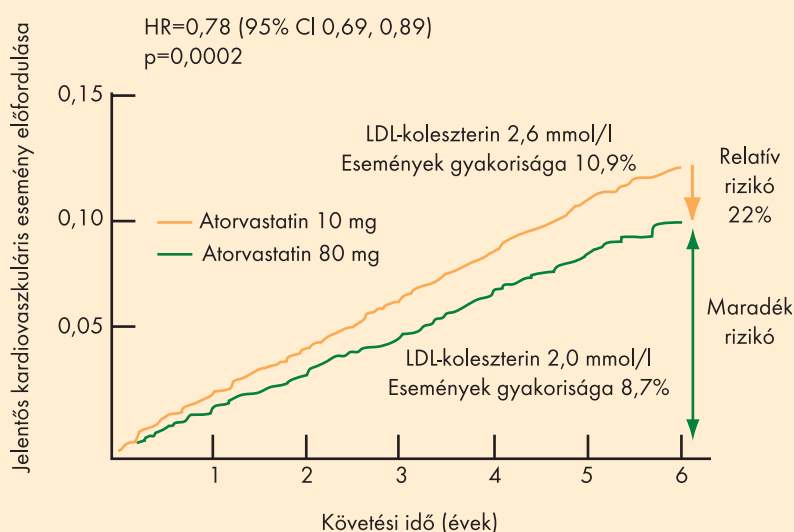
A HDL-koleszterin csökkentésének jelentőségét igazolja Barter és munkatársai elemzése a TNT-vizsgálat alapján (17). Ha az 1,8 mmol/l LDL-koleszterinszintet elérők kardiovaszkuláris eseményeinek gyakoriságát a HDL-koleszterinszint függvényében nézzük, jól látható ezen lipidfrakció jelentősége a kardiovaszkuláris kockázatban (3. ábra). A Prospective Studies Collaboration metaanalízis eredményei alapján a 4. ábra bemutatja a HDL-koleszterinszint és a kockázat közötti fordított arányú összefüggést, és ugyanakkor igazolja, hogy ez a kapcsolat életkortól független (18).

A trigliceridszint szerepét a kardiovaszkuláris kockázatban a PROVE IT-vizsgálat utólagos elemzése is jól szemlélteti (19). Az 1,8 mmol/l LDL-koleszterinszintet elért akut koronária szindrómás betegek körében közel 7%-os különbség volt a rekurrens események gyakoriságában attól függően, hogy a trigliceridszint 2,3 mmol/l alatt vagy felett volt-e (5. ábra).

1. ÁBRA: A REZIDUÁLIS RIZIKÓ A STATINVIZSGÁLATOKBAN



2. ÁBRA: AZ ELSŐ JELENTŐS KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNY ELŐFORDULÁSA A TNT-VIZSGÁLATBAN. A MARADÉK KOCKÁZAT



## FIBRÁTOKKAL VÉGZETT FONTOS KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A gemfibrozilal végzett Helsinki Heart Study (HHS) egy mérföldkő vizsgálat volt. Ez az 1987-ben közölt 4081 magas koleszterinszintű, nem ismert ISZB-s finn férfiakon végzett tanulmány kimutatta, hogy a gemfibrozilal kezeltekben a placebo-csoporthoz képest

csökkent a kardiovaszkuláris mortalitás, de az összhalálozás nem változott szignifikánsan (20). Egy utólagos elemzés szerint a gemfibrozil sokkal jobban csökkentette a koronária-események számát diabéteszes betegeken, mint nem diabéteszeseken (21).

Ugyancsak gemfibrozilal történt a VA-HIT, a Veterans' Administration HDL Intervention Trial. Ebbe a szekunder prevenció, férfiakon végzett vizsgálat-

ba alacsony HDL-, és nem magas LDL-koleszterinszintű betegek kerültek bevonásra. A gemfibrozilalal kezelt csoportban kevesebb koronária-esemény és alacsonyabb koronária-halálozás fordult elő, mint a placebo ágon (22). A LOCAT (Lipid Coronary Angiography Trial) a gemfibrozil és a placebo adásának hatását vizsgálta koszorúér-betegség miatt műtött betegeken koronarográfiával igazolt koszorúér-szűkület esetén az arterioszklerotikus folyamat progressziójára. A vizsgálat azt igazolta, hogy főleg a natív koszorúér szakaszokban és kevésbé a graftokban lassult az ateroszklerózis progressziója az aktívan kezelt betegek csoportjában (23).

A BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) vizsgálat ismert ISZB-s 2825 férfin és 265 nőn tanulmányozta a bezafibrát vagy placebo adásának hatását. Nem találtak szignifikáns különbséget a két kezelési csoport között (24). Ez részben azzal lehetett összefüggésben, hogy a vizsgálat lefolytatása alatt jelentek meg az első nagy statinokkal végzett vizsgálatok eredményei, és sok beteg kapott statint a vizsgálati gyógyszerei mellé, ami csökkentette az aktív és a placebo-csoportok közötti különbséget. A vizs-

1. TÁBLÁZAT: LIPID-CÉLÉRTÉKEK A KÜLÖNBÖZŐ KOCKÁZATI ÁLLAPOTOKBAN A III. MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA ALAPJÁN

IGEN NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT	NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT	KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT	KÖZEPES KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT	KIS KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT
CV-BETEGSÉG PLUSZ: • DIABÉTESZ, VAGY • „ERŐS” DOHÁNYZÁS, VAGY • METABOLIKUS SZINDRÓMA VAGY • AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA	• KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK • DIABETES MELLITUS • KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG	(KOCKÁZATI SKÁLA ALAPJÁN)	(KOCKÁZATI SKÁLA ALAPJÁN)	(KOCKÁZATI SKÁLA ALAPJÁN)
TERÁPIÁS CÉL LIPIDÉRTÉKEK (MMOL/L-BEN)				
ÖSSZKOLESZTERIN <3,5 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN <1,8 MMOL/L TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-KOLESZTERIN >1,0 (FFI) >1,3 (NŐ)	ÖSSZKOLESZTERIN <4,5 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN <2,5 MMOL/L TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-KOLESZTERIN >1,0 (FFI) >1,3 (NŐ)	ÖSSZKOLESZTERIN <5,0 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN <3,0 MMOL/L TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-KOLESZTERIN >1,0 (FFI) >1,3 (NŐ)	ÖSSZKO <5,2 MMOL/L TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-KO >1,0 (FFI) >1,3 (NŐ)	ÖSSZKO <6,5 MMOL/L TRIGLICERID <2,3 MMOL/L HDL-KO >1,0 (FFI) >1,3 (NŐ)

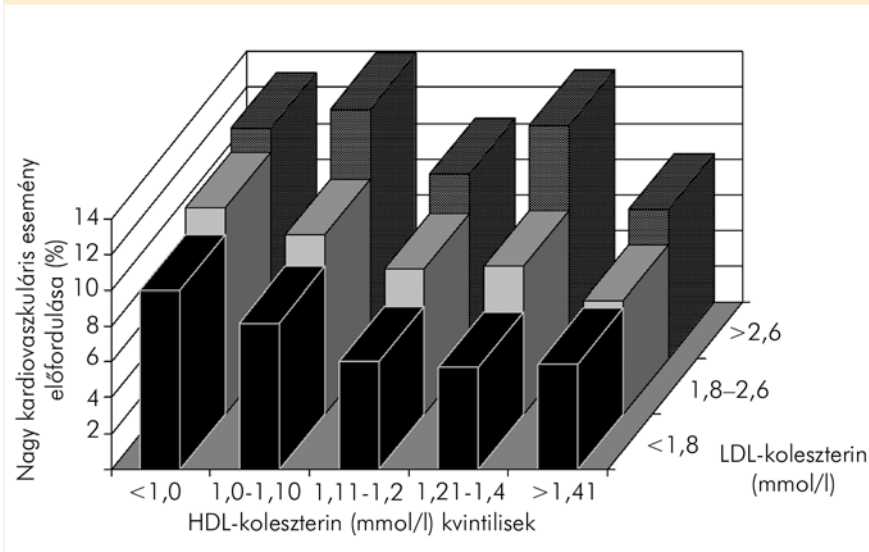
**HA ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS UTÁN A Ch és LDL-Ch-ÉRTÉK A CÉLÉRTÉK FELETT MARAD, VAGY A KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES ÁLLAPOTBAN A KOCKÁZAT  $\geq 5\%$  (SCORE TÁBLÁZAT),**

**AKKOR GYÓGYSZERES KEZELÉS JAVASOLT**

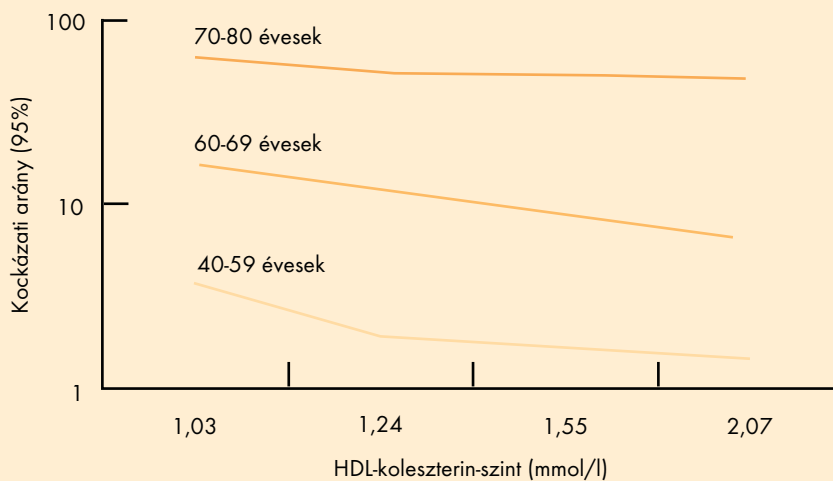
**(STATIN, EZETIMIB, FIBRÁT, NIKOTINSAV,  $\omega$ -3, VAGY KOMBINÁCIÓK).**

**AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA** ESETÉN A KOLESZTERINÉRTÉKTŐL FÜGGETLENÜL STATIN JAVASOLT.

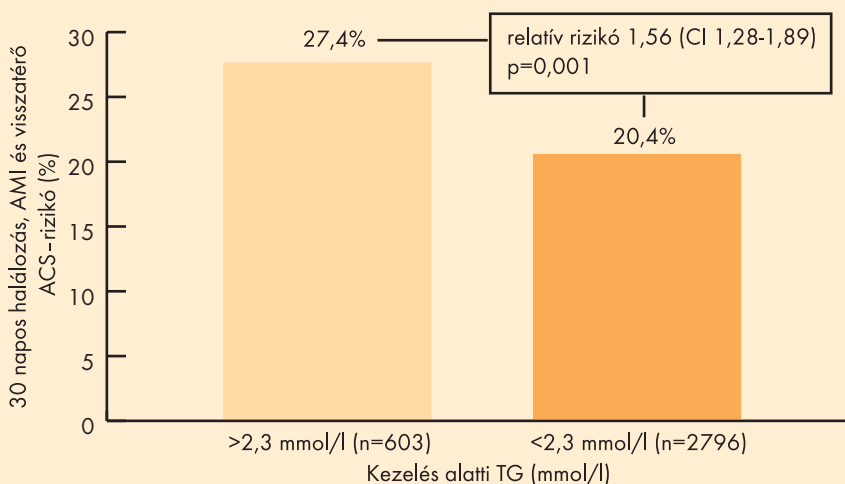
3. ÁBRA: NAGY KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK ELŐFORDULÁSA A HDL-, ÉS LDL-KOLESZTERINSZINTEK ALAPJÁN A TNT-VIZSGÁLTBAN (17)



4. ÁBRA: A HDL-KOLESZTERINSZINT ÉS AZ ÉLETKOR HATÁSA AZ ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG HALÁLÓZÁSÁNAK KOCKÁZATÁRA A PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION ALAPJÁN (18)



5. ÁBRA: A KLINIKAI ESEMÉNYEK GYAKORISÁGA A PROVE IT-VIZSGÁLTBAN A TRIGLICERIDSZINT FÜGGVÉNYÉBEN (19)



golat kudarcának egy másik magyarázata, hogy a tervezés, a kezelt betegek megválasztása nem volt megfelelő. Ezt igazolja az a tény, hogy az előre meghatározott alcsoport analízis szerint, magas (2,2 mmol/l feletti) trigliceridszint esetén a bezafibrát adása szignifikánsan csökkentette a nem-halálos szívinfarktust és a hirtelen halált (25).

A BECAIT, a Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial, fiatal (45 év alatti) posztinfarktusos férfiakon vizsgálta a bezafibrát adásának hatását, akik koleszterinszintje 5,2 mmol/l, trigliceridszintje 1,6 mmol/l felett volt. Ez az angiográfiával kontrollált vizsgálat azt igazolta, hogy a bezafibrát adása szignifikánsan lassítja a koszorúér-szűkület progresszióját a placeboval szemben (26).

A DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) 418 diabéteszes betegnél fenofibrát hatására koronarográfiával igazoltan szignifikánsan kisebb ateroszklerózis progressziót igazolt, és egyúttal kevesebb klinikai esemény fordult elő (27). A Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) tanulmányban 9795 fő, a vizsgálatba való bevonáskor statint nem szedő 2-es típusú diabéteszes beteg (2131-nek ismert volt kardiovaszkuláris betegsége, 7664-nek nem) 200 mg mikronizált fenofibrátot vagy placebót kapott. A kiindulási koleszterinszint 3,0 és 6,5 mmol/l, a trigliceridszint 1,0 és 5,0 mmol/l között volt. A vizsgálat a több mint 5 éves követési idő alatt nem igazolt szignifikáns különbséget az aktívan kezelt és a placebo csoport között a primer végpontban (kardiovaszkuláris halálozás a nem-fatális szívizomelhalás) valamint az összhála-lozásban. Ugyanakkor szignifikánsan ritkább volt az összes kardiovaszkuláris esemény és a koronária revaszkularizáció előfordulása fenofibrát alkalmazásakor (28). A fenofibrát kedvező hatása a primer prevenció csoportban (ahol nem állt fent ismert ISZB) volt kifejezettebb. Annak, hogy a FIELD-vizsgálatban a fenofibrát hatására jelentkező klinikai előny mérsékeltebb volt a vártnál, több oka is lehetett. Az egyik, hogy nagyobb részt olyan alacsony rizikójú diabéteszes beteget vontak be, akik számára a statinterápia volt az inkább választandó kezelési mód.

Ezen betegek közül a vizsgálat során sokan (90%) kaptak statint is a vizsgálati gyógyszer mellé, ami az eredményeket módosította, különösen azért, mert a placebocsoportban lévők nagyobb számban kaptak statint.

Ugyanakkor a fenofibrátot szedő csoportban néhány nem várt kedvező eredmény is igazolódott, mint például a 2 Hgmm-es vérnyomáscsökkenés. Nagy jelentőségű a diabéteszes mikrovaszkuláris végpontokban történő javulás a fenofibrátos csoportban: egyedi hatás a lézeres kezelést igénylő retinopátia gyakoriságában történő 30%-os csökkenés ( $p=0,0003$ ), ezen túlmenően a végtagamputációk 38%-os ( $p=0,011$ ) csökkenése és a jótékony hatás az albuminuriára ( $p=0,002$ ).

A FIELD-vizsgálatban a fenofibrát adása akkor javította jobban a klinikai eseményeket, ha a kiindulási HDL-koleszterinszint alacsony volt ( $p<0,02$ ), illetve ha 4,5 mmol/l alatti összkoleszterin ( $p<0,04$ ) és 3,0 mmol/l alatti LDL-koleszterin ( $p<0,03$ ) mellett adták a gyógyszert. Ez utóbbi eredmények azt sugallják számunkra, hogy még terápiás szintű LDL-, vagy összkoleszterin esetén is (amit statinnal el lehet érni) törekedni kell az alacsony HDL-koleszterinszint emelésére (ami másodlagos terápiás cél). A fibrátok kiváló trigliceridszint csökkentő hatását is figyelembe véve adásukkal a harmadlagos célt, a trigliceridszint normalizálását is elérhetjük (14).

### A FIBRÁTOK A METAANALÍZISEKBEN

Napjaink terápiás tevékenységét a Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás segíti, amelynek lényeges elemei a nagy randomizált klinikai vizsgálatok mellett a hasonló tanulmányokat összefoglaló metaanalízisek. A fibrátok vonatkozásában az egyik ilyen *Saha és munkatársai* munkája, amely több mint 36 ezer beteg adatait elemzi (29). A már évtizedek óta nem használt clofibrát kizárása után történt elemzés azt mutatta, hogy a fibrátok alkalmazása szignifikáns ( $p<0,00001$ ), 22%-os csökkenést eredményezett a nem halálos miokardiális infarktus előfordulásában, ugyanakkor a kardiovaszkuláris halálozás, a halálos miokardiális infarktus és a stroke gy-

akoróságát nem szignifikánsan csökkentette. A rákok gyakoriságát sem befolyásolta szignifikánsan.

*Birjohun és munkatársai* metaanalízisükben a HDL-koleszterinszint emelés klinikai eseményekre gyakorolt hatását elemezték. 53 fibráttal végzett vizsgálatban szereplő 16.802 beteg adatai szerint a fibrátok hatására az összkoleszterinszint 11%-kal, az LDL-koleszterinszint 8%-kal, a trigliceridszint 36%-kal csökkent, a HDL-koleszterinszint 10%-kal emelkedett, a nagy koronária-események kockázata 25%-kal csökkent. A kezelés biztonságos volt, a betegek jól tolerálták a gyógyszereket (30).

*Gould és munkatársai* metaanalízise 62 vizsgálat több mint 216 ezer betegének adatait elemezve azt állapítja meg, hogy az összkoleszterinszint 1 mmol/l-rel történő csökkenése az összmortalitást 17,5%-kal, az ISZB-mortalitást 24,5%-kal és az összes ISZB eseményt 29,5%-kal csökkenti. A fibrátok alkalmazásának az ISZB-halálozás csökkentésében volt kedvező hatása, az összhalálozásban nem (31).

### MIÉRT A FENOFIBRÁT AZ ELSŐNEK VÁLASZTANDÓ FIBRÁT?

A klinikai vizsgálatok eredményeit és az érvényes ajánlásokat figyelembe véve a fibrátok adása elsősorban statin mellett jön szóba, még diabéteszes diszlipidémia esetén is a statin az elsőnek választandó szer. Az előírt össz-, vagy LDL-koleszterinszint megközelítése után (a kívánt szint eléréséhez hozzá kell számolni a fibrát kezelés okozta további, kb. 10%-os koleszterinszint csökkenést is) törekedni kell a HDL-koleszterin és triglicerid célértékek elérésére. Világszerte nő a kombinációs lipidszint-csökkentés alkalmazási gyakorisága. Gyakoribbá kell válnia statin+fibrát, vagy magas kiindulási koleszterinszint esetén a statin+ezetimib+fibrát kombinációk alkalmazásának. A statin+fibrát együttes adásának mérlegelésekor a fenofibrát adása jön elsődlegesen szóba, mert metabolizmusa folytán ez kombinálható leginkább statinnal és ezzel a szerrel van a legtöbb ilyen irányú tapasztalat is. A másik, több „evidence-based” vizsgálatban sikeresen alkal-

mazott szer, a gemfibrozil, statinokkal való együttes adása nem ajánlott a metabolizmusukban közös glukuronizációs folyamatok által okozott miopátia veszélye miatt.

A fenofibrát jól tolerálható gyógyszer. A FIELD-vizsgálatban közel 10 ezer diabéteszes beteg több mint 5 éves követése alatt a fenofibrátot szedők között 0,8%, a placebocsoportban 0,5% volt a súlyos nem kívánatos események előfordulási aránya. Nem fordult elő rhabdmiolízis a fenofibrátot és statint szedők között, ami azért hangsúlyozandó, mert a fenofibrát adását a mai lipidológiai gyakorlatban elsősorban statinnal együtt ajánljuk. Az egész vizsgálatban a fenofibrát csoportban 0,06%, a placebo szedők között 0,02% gyakoriságú volt a rhabdmiolízis, mindegyik eset meggyógyult.

A két leggyakrabban alkalmazott fibrát tehát a fenofibrát és a gemfibrozil. Emiatt érdemes összehasonlítani, hogy adásukkor milyen gyakori volt a lipidszint csökkentő kezelés legrettegettebb szövődménye, az izomzattal kapcsolatos mellékhatás. Az amerikai gyógyszerügyi hatóság, az FDA adatai szerint rhabdmiolízis nélküli miopátia előfordulása 1 millió felírásra 15,7 volt gemfibrozil, és 8,8 fenofibrát esetén (OR 1,78, 95% CI 1,43-2,22).

Még jelentősebb különbség volt a rhabdmiolízis gyakoriságában, 1 millió felírásra 0,58% a fenofibrát, 8,6% a gemfibrozil esetében (32). Ez a tízenöttszörös különbség egyértelműen a fenofibrát választása mellett szól, sőt a gemfibrozil statinnal való kombinálása egyáltalán nem ajánlott. A fenofibrát statinokkal való kombinációjához a legideálisabb választás a Lipidil Supra®, míg a Lipidil 267 M® elsősorban igen magas trigliceridszint esetén ajánlott (33).

A közeljövőben hozzák forgalomba Magyarországon a még jobb biológiai hozzáférhetőségű ötödik generációs formulációt Lipantyl 145 NT® néven. Ez biológiailag ekvivalens a 160 mg hatóanyagot tartalmazó Lipidil Supra®-val, a jobb hasznosulás folytán kevesebb hatóanyaggal éri el ugyanazt a hatást, ugyanakkor a felszívódását nem befolyásolja az étkezés, nem szükséges evés közben be-

2. TÁBLÁZAT: A FENOFIBRÁT ÉS STATINOK LIPIDMODULÁLÓ HATÁSA KÜLÖNBÖZŐ VIZSGÁLATOK ALAPJÁN (34-38)

VIZSGÁLAT	KEZELÉS (MG/NAP)	ÁTLAGOS VÁLTOZÁS (%) A KIINDULÁSHOZ KÉPEST			
		ÖSSZKOLESZTERIN	LDL-KOLESZTERIN	HDL-KOLESZTERIN	TRIGLICERID
SAFARI-VIZSGÁLAT	SIMVA 20	-20	-26	+10	-20
(GRUNDY ÉS MTSAI)	FENO 160+SIMVA 20	-26	-31	+19	-43
FARNIER ÉS MTSAI	FENO 200	-19	-21	+4	-29
	FENO+FLUVA 20	-27	-32	+14	-39
	FENO+FLUVA 40	-35	-41	+3	-40
KOH ÉS MTSAI	FENO200	-13	-6	+23	-55
	ATORVA10	-29	-40	0	-25
	FENO 200+ATORVA 10	-29	-30	+15	-57
ATHYROS ÉS MTSAI	FENO 200	-16	-15	+16	-41
	ATORVA 20	-31	-40	+9	-30
	FENO 200+ATORVA 20	-37	-46	+22	-50
DURRINGTON ÉS MTSAI	ROSUVA 40		-47	+6	-30
	FENO 200+ROSUVA 10		-42	+12	-47

## A FENOFIBRÁT ADÁSA KOMBINÁCIÓS KEZELÉSBEN

A fenofibrát különböző statinokkal (simvastatinnal, fluvastatinnal, atorvastatinnal és rosuvastatinnal) történő együttes adásának a lipidszint csökkentésére kifejtett hatását és biztonságát sok klinikai vizsgálat igazolta (34–38). A monoterápia és a kombinációs kezelés eredményét foglalja össze a 2. táblázat. Ezen megfigyelhető, hogy a fenofibrát statinhoz való hozzáadása legalább egy 6%-os további LDL-koleszterinszint csökkenést eredményez, mint a 6-os szabály alapján ismert a statindózis duplázásától lenne várható (39). Ugyanakkor egy 4-10%-os HDL-koleszterinszint emelés, továbbá 10-20%-os trigliceridszint csökkentés is tapasztalható volt. A fenofibrát jól kombinálható ezetimibbel is (40, 41), és biztonságosan adható hármas kombinációban simvastatinnal és ezetimibbel együtt (42, 43). A kombinációs kezelés során nem szabad elfelejtenünk arról, hogy a statin+fibrát együttes adása esetén a betegek szorosabb ellenőrzést igényelnek. A fenofibrát és statin kombinációs

adása hatásának remélhetőleg végérvényes tisztázása 2009-re várható. Ekkor fogják bemutatni a több mint 10.000 beteg bevonásával folyó Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) vizsgálat lipidcsökkentéssel foglalkozó eredményeit. Ebben simvastatin vagy simvastatinnal együtt adott 160 mg (vagy ezzel bioekvivalens dózissal) fenofibrát klinikai végpontokra kifejtett hatásának összehasonlítása történik diabéteszes betegekben.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A lipidológiában nemzetközi tendencia a kombinált kezelés térhódítása (44, 45). Erre két megfontolásból is szükség van. Egyrészt nehéz lehet az egyre alacsonyabb LDL-koleszterin célértékek elérése statin monoterápiával, másrészt az ajánlásokban megadott HDL-koleszterin- és trigliceridszintek akár csak megközelítése is nehezen képzelhető el a statin mellé adott fibrát vagy nikotinsav nélkül. Mivel ez utóbbi terápiás adagjának elterjedését az igen gyakori bőrpír mellékhatás akadályozza (Magyarországon a Niaspan® nincs is forgalomban), a statin-fibrát kombináció ma-

rad, mint választási lehetőség. Ezen a téren a legtöbb tapasztalat a fenofibrát és statin együttes adásával van (46, 47).

Megfelelő kontroll esetén a statinkezelés mellé adott fenofibrát adása biztonságosnak mondható. Különösen diabéteszben és metabolikus szindrómában szenvedő betegekben a magas trigliceridérték, alacsony HDL-koleszterinszint, valamint az aterogén hatású kicsi és sűrű LDL arányának növekedése miatt a magyar ajánlásban is megfogalmazott másod- és harmadlagos lipidológiai célértékek elérése szükségessé teheti a statin és fibrát kombinációját. Mivel a cukorbetegség és a metabolikus szindróma gyakorisága napjainkban nő, egyre szélesebb körben kell gondolnunk ezen kombinációs lehetőségre is. A statin+feno-fibrát alkalmazásától a FIELD-eredmények továbbgondolása alapján nem csupán a statinnal történő LDL-koleszterin csökkenés után a fibrát okozta HDL-koleszterinszint emelés és trigliceridszint csökkentés az ISZB kimenetelére kifejtett kedvező hatását (mint makrovaszkuláris végpont javulást), hanem a mikrovaszkuláris végpontok csökkenését is várhatjuk.