

# A FIBRÁTOK HELYE AZ ANTIHYPERLIPIDAEMIÁS TERÁPIÁBAN

## Hyperlipidaemia a cukorbetegségben

Zsíros Noémi dr., Harangi Mariann dr.

Debreceni Egyetem, ÁOK,  
Belgyógyászati Intézet,  
Anyagcsere Betegségek Tanszék,  
Debrecen



O L O . H U

A cikk online változata  
megtekinthető a  
[www.olo.hu](http://www.olo.hu) weboldalon.

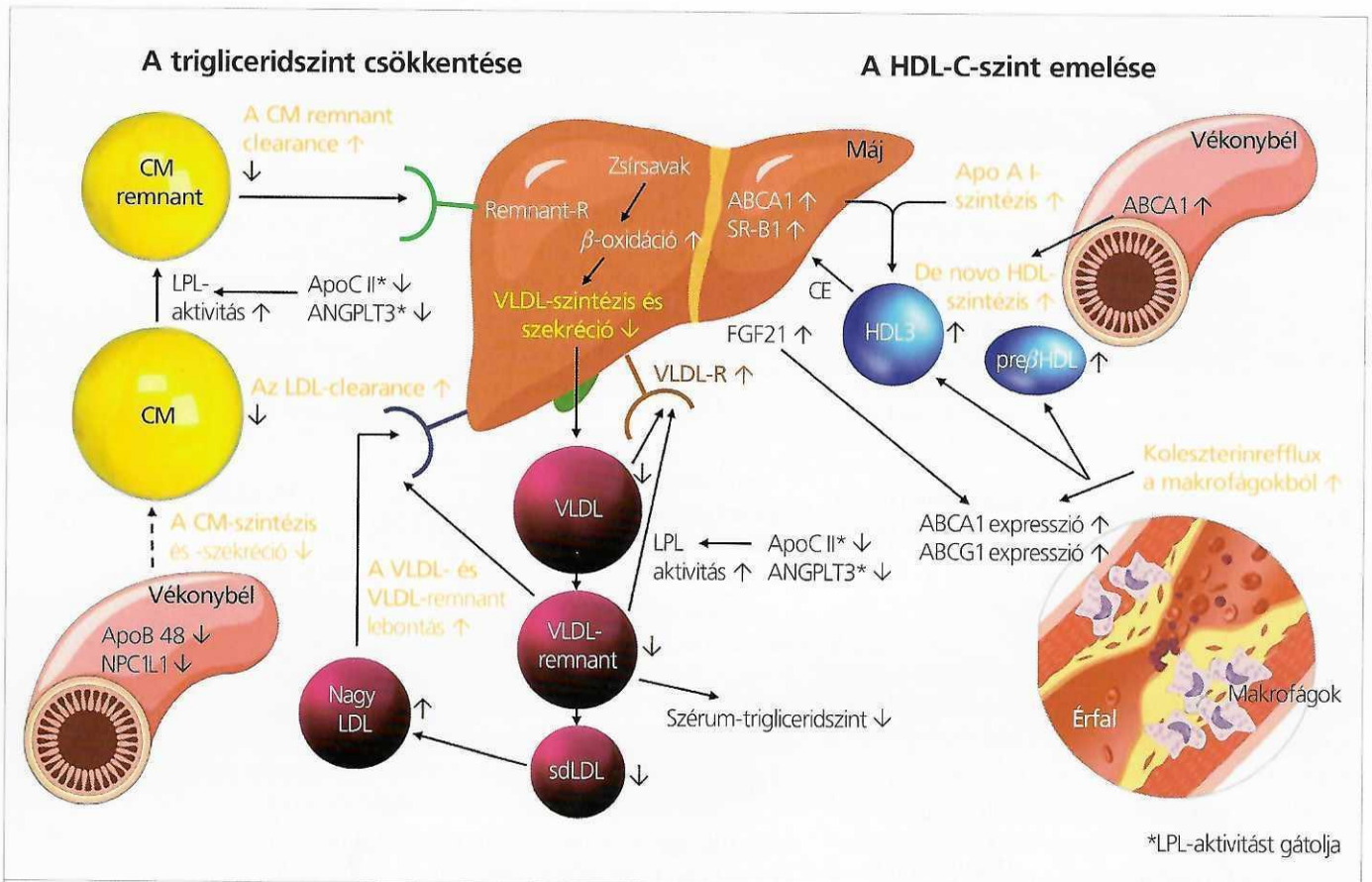
Régóta ismert, hogy a posztprandiális hypertriglyceridaemia összefüggésben áll a szív- és érrendszeri betegségekkel. Habár a fibrátok a magas triglicerid- és az alacsony HDL-koleszterin-szint kezelésére alkalmas gyógyszerek, a kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt hatásukat az utóbbi évek-évtizedek kutatásai egyelőre nem tudták megnyugtatóan tisztázni. A jelenleg is érvényben lévő ajánlások szerint a hypertriglyceridaemiás (2,3 mmol/l feletti), nagy kockázatú betegek kardiovaszkuláris rizikójának csökkentésére elsőként továbbra is statinkezelés választandó, e mellett az LDL-koleszterin-célértéken lévő betegeknek – akiknek trigliceridszintjük 2,3 mmol/l feletti – statinkezelés mellett megfontolandó fibráttartalmú készítmény bevezetése. Hangsúlyozni kell, hogy az akut pancreatitis megelőzése érdekében 10 mmol/l feletti trigliceridértékek esetén fibrát adása mindenképpen szükséges, de már 5 és 10 mmol/l közötti értékek esetén is megfontolandó e szerek indítása. Kiemelendő továbbá, hogy az utóbbi évek vizsgálatai alapján egyre több adat áll rendelkezésre a fenofibrát szerepéről a diabéteszes retinopathia progressiójának csökkentésében.

A fibrátok a sejtmagban található peroxiszóma proliferációt aktiváló alfa-receptor aktiválásán keresztül, a retinoid X receptorral való dimerizációt követően, a lipidanyagcserében kiemelkedő szerepet játszó gének transzkripcióján keresztül fejtik ki hatásukat. Fokozzák az apolipoprotein AI (apo AI) és az apolipoprotein AII (apo AII) szintézisét, amely a HDL-koleszterin- (high density lipoprotein cholesterol, nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin) szint körülbelül 20%-os emelkedéséhez vezet. A lipoprotein-lipáz aktivitásnövelésnek köszönhetően a trigliceridben gazdag VLDL (very-low density lipoprotein, nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein) lebontásának serkentésén keresztül 50%-kal csökkentik az éhomi és a posztprandiális trigliceridszintet, és gátolják az apolipoprotein CIII (apo CIII) termelődését, amellyel 20%-kal csökkentik a kis denz LDL-koleszterin- (low density lipoprotein cholesterol, alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin) szintet is (1. ábra) (1, 2, 3).

A fibrátok jól tolerálható készítmények, a betegek csupán kis része számol be enyhe

gasztrointesztinális mellékhatásról (májenzim-szint-emelkedés, epekőképződés), bőrkivárási problémákról vagy izomfájdalomról (4). A fibrátok közül a fenofibrát javasolható elsőként, mivel ezzel végezték a legtöbb klinikai vizsgálatot, illetve farmakokinetikáját tekintve biztonságosan kombinálható statinokkal, ezetimibbel és PCSK9-gátló monoklonális antitestekkel (proprotein convertase subtilisin/kexin 9-gátló monoklonális antitestek) is (4, 5, 1). A statinokkal és az ezetimibbel való kombináció már eddig is széles körben vizsgált terület volt, de az utóbbi években növekvő számú fibrát-PCSK9-gátló monoklonálisantitest-interakciót vizsgáló tanulmány áll rendelkezésre. A fenofibrát 20-25%-kal emeli a PCSK9 szintjét, ezáltal javíthatja a PCSK9-gátló monoklonális antitestek LDL-koleszterin-szintet csökkentő hatását (6, 7).

Régóta ismert, hogy a posztprandiális hypertriglyceridaemia összefüggésben áll a szív- és érrendszeri betegségekkel (8), de a fibrátok kardiovaszkuláris rizikóra gyakorolt hatását az utóbbi évek-évtizedek kutatásai ez idáig még nem tudták megnyugtatóan tisztázni.



1. ábra:  
A fibrátok hatása  
a lipoprotein-  
metabolizmusra és a  
reverz koleszterin-  
transzportra  
(Yamashita nyomán)

Korábban több nagy tanulmány vizsgálta a fibrátok klinikai jelentőségét. Habár a gemfibrozil tanulóvizsgáló Helsinki Heart Study (HHS) a kardiovaszkuláris események szignifikáns csökkenéséről számolt be, a teljes betegpopuláció elemzésekor sem a FIELD- (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), sem az ACCORD- (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) vizsgálat nem mutatott csökkenést az összkardiovaszkuláris események vonatkozásában fenofibrát esetében. A fibrátokkal végzett alcsoportelemzések – amelyekben 2,3 mmol/l feletti triglicerid- és 0,4 mmol/l alatti HDL-koleszterin-szintű betegeket választottak – viszont alátámasztották ezen készítmények jótékony hatását mind a FIELD, mind az ACCORD során (9, 10, 5). Ezenkívül az ACCORD-vizsgálat többéves utánkövetéses tanulmánya (az ACCORDION-vizsgálat) is megerősítette, hogy a fenofibrát hosszú távon is hatékony lehet a magas trigliceridszintű és alacsony HDL-koleszterin-szintű betegek körében (11). Ezen eredmények egybevágnak a korábbi, fibrátokkal végzett vizsgálatok (HHS, VA-HIT [Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial]), a BIP- (Bezafibrate Infarction Prevention Study), a FIELD- és a LEADER- (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction)

aterogén dyslipidaemiás (magas TG- és alacsony HDL-C-szintű) alcsoportelemzések eredményeivel. Azt hangsúlyoznunk kell, hogy egyedül az ACCORD-vizsgálat tanulmányozta a fibrát hatását statinkezeléssel kombinációban (5, 12) (1. táblázat).

Az említetteken túlmenően egy 10 vizsgálatot feldolgozó metaanalízis eredményeit tanulmányozva a trigliceridszint csökkentésével a kardiovaszkuláris események számának 12%-os csökkenését figyelték meg (12, 13). A randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményein túl két valós világból származó vizsgálat (Three-City Study, ECLIPSE-REAL: Effectiveness of Fenofibrate Therapy in Residual Cardiovascular Risk Reduction in the Real World Setting) adatai is a korábbiakat erősítették meg (14).

Összességében a fibrátok kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt hatása egyelőre elmarad a statinokétól (12). Így a magas triglicerid- és az alacsony HDL-koleszterin-szint kezelésének klinikai haszna további vizsgálatok tárgyát képezi (10, 15). Úgy tűnt, hogy a jelenleg is folyó PROMINENT-vizsgálat, amely során a kifejezetten szelektív peroxiszómaaktivátor alfa-pemafibrát hatását vizsgálják, tisztázza a fibrátok reziduális kardiovaszkuláris kockázatra vonatkozó hatékonyságát statinkezelésben részesülő, 2-es típusú cukorbetegség körében. Az előzetes,



VIZSGÁLAT	GYÓGYSZER	BEVONT BETEGEK	KARDIO- VASZKULÁRIS KIMENETEL	VIZSGÁLAT IDŐTARTAMA (ÉV)	KOCKÁZAT- CSÖKKENÉS AZ EGÉSZ BETEG- CSOPORTBAN	ATHEROGEN DYSLIPIDAEMIÁS CSOPORT	KOCKÁZAT- CSÖKKENÉS AZ ALCSOPORTBAN
HHS	gemfibrozil	non-HDL >5,2 mmol/l, kardiovaszkuláris betegségben nem szenvedő férfiak	non-fatális infarktus és szíveredetű halál	5,0	-34% (p<0,02)	TG >2,3 mmol/l LDL-C/HDL-C arány >5,0	-71% (p=0,005)
VA-HIT	gemfibrozil	HDL-koleszterin <1 mmol/l, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő férfiak	non-fatális infarktus és szíveredetű halál	5,1	-22% (p=0,006)	TG >2,03 mmol/l <0,45 mmol/l	-30% (p<0,05)
BIP	bezafibrát	korábbi szívinfarktus vagy angina	fatális és non-fatális szívinfarktus és hirtelen halál	6,2	-7% (p=0,26)	TG >2,26 mmol/l	-40% (p=0,02)
FIELD	fenofibrát	2-es típusú cukorbetegség, néhányan kaptak statint is	szívinfarktus, sztrók, kardiovaszkuláris halál, koronária és carotis revaszkularizáció	5,0	-11% (p=0,035)	TG 2,3 mmol/l HDL-C <1,03 mmol/l (férfi) vagy <1,3 mmol/l (nők)	-27% (p=0,005)
ACCORD	fenofibrát	2-es típusú cukorbeteg, kardiovaszkuláris betegségben szenvedők vagy 2 kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkezők, simvastatint kaptak	non-fatális szívinfarktus, non-fatális stroke, kardiovaszkuláris halál	4,7	-8% (p=0,32)	TG 2,3 mmol/l HDL-C <0,88 mmol/l	-29% (p<0,05)
PROMI-NENT	pemafibrát	2-es típusú cukorbeteg, statin-kezelésben részesülők	non-fatális kardiovaszkuláris események	körülbelül 5 évre tervezték, folyamatban	NA	TG ≥2,3 mmol/l, HDL-C ≤0,45 mmol/l	még folyamatban

1. táblázat:  
Fibrátokkal végzett  
klinikai vizsgálatok  
(Duran Clinical  
Chemistry 2021  
nyomán)

preklinikai vizsgálatok biztató eredményeket mutattak ezzel az igen kedvező mellékhatás-profillal rendelkező fibrátkészítménnyel: erőteljesebb trigliceridszint-csökkentő és HDL-koleszterin-szintet emelő hatás igazolódott, mint a fenofibrát szedése mellett, de sajnálatos módon a PROMINENT-vizsgálat kimenetele egyelőre igencsak kérdéses.

Az Európai Kardiológusok Szövetségének 2021-es ajánlása, amely a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójára irányul, csak minimális változáson esett át a 2019-es, dyslipidaemiák kezelésére irányuló ajánláshoz képest (2. táblázat).

Habár a kardiovaszkuláris kockázat emelkedik, ha az éhomi trigliceridszint meghaladja az 1,7 mmol/l-t (>150 mg/dl), de a trigliceridszint csökkentésére irányuló kezelés csak nagy rizikójú, 2,3 mmol/l (>200 mg/dl)-t meghaladó triglice-

ridszint esetén javasolt, amennyiben életmód-kezeléssel nem sikerül csökkenteni a triglicerid-szintet. Az elérhető gyógyszerek közé a statinok, a fibrátok, a PCSK9-inhibitorok és a többszörösen telítetlen zsírsavak tartoznak (12).

A Steno-2-vizsgálat alapján a cukorbeteg körében az erőteljes, multifaktoriális kezelés jobb eredményekhez vezetett a vaszkuláris szövődmények és a halálozás tekintetében is ezért minden 2-es típusú cukorbeteg esetében javasolható a hatékony és az összes kockázati tényezőre irányuló kezelés alkalmazása: a szérumszénhidrátházartás egyensúlyba kerülése mellett a vérnyomásra és a dyslipidaemiára irányuló kezelés, illetve a dohányzás elhagyásának szorgalmazása (5). A 2-es típusú cukorbetegségben az atherogén dyslipidaemia a kardiovaszkuláris betegségek egyik fő kockázati tényezője (12), amelyre a magas éhomi és posztprandiális trig-

2. táblázat:  
Az Európai Kardiológusok Szövetségének 2021-es ajánlása a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójára

AJÁNlás	OSZTÁLY	SZINT
A hypertriglyceridaemiás (2,3 mmol/l feletti), nagy rizikójú betegek kardiovaszkuláris rizikójának csökkentésére elsőként statinkezelés választandó.	I	A
Az LDL-koleszterin-célértéken lévő betegeknek, akiknek trigliceridszintjük 2,3 mmol/l feletti, fenofibrát vagy bezafibrát adása megfontolandó statinkezelés mellett.	IIb	B
A nagy vagy igen nagy rizikójú betegeknek, akiknek trigliceridszintje 1,5 mmol/l feletti, a statinkezelés és az életmódi tanácsadás mellett 2x2 g omega-3 zsírsav (ikozapentetil) adása javasolható.	IIb	B

*Nagy rizikójú betegek közé tartoznak: összkoleszterinszint >8 mmol/l VAGY LDL-koleszterin-szint >4,9 mmol/l VAGY vérnyomás  $\geq 180/110$  Hgmm VAGY familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegek más kockázati tényező nélkül VAGY több mint 10 éve fennálló, de célszervkárosodás nélküli cukorbetegségben szenvedők VAGY GFR 30 és 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> VAGY a 10 éves halálos kimenetelű kardiovaszkuláris kockázati valószínűség  $\geq 5\%$  és <10% a számított SCORE alapján.*

liceridszint, alacsony HDL-koleszterin-szint és kissé emelkedett LDL-koleszterin-szint jellemző (5). A 2-es típusú cukorbetegségben a nagy VLDL-részecskék számának emelkedése aterogén remnantok, kis denz LDL, és kis, trigliceridben gazdag denz HDL-részecskék képződéséhez vezet. A magas apoC-III- (apolipoprotein CIII) koncentráció pedig megakadályozza a trigliceridben gazdag lipoproteinek és a remnantok clearance-ét, ezáltal megnyúlik ezen részecskék keringésben eltöltött ideje (16, 17). Az LDL-koleszterin-érték mellett az LDL-részecskék mérete és oxidációs hajlama is fontos az érlelmeszedés kialakulásában, sőt emelkedett trigliceridértékek esetén (amelyek cukorbetegség esetén gyakran fennállnak) a minden aterogén részecskében (így a HDL kivételével) jelen lévő apoB- (apolipoprotein B) szint vagy a nem HDL-koleszterin-szint pontosabb a kardiovaszkuláris rizikó becslésére, mint az LDL-koleszterin-szint mérése. Sajnálatos módon az apoB-szint mérésére a mindennapi gyakorlatban egyelőre nincs lehetőség. Egy lehetséges alternatíva a nem HDL-koleszterin-szint használata, amelyet úgy tudunk kiszámolni, ha az összkoleszterinszintből kivonjuk a HDL-koleszterin értékét (5).

Bár a diabéteszes dyslipidaemiának nem a magas LDL-koleszterin-szint a fő jellemzője, a jelenleg is érvényben lévő, a dyslipidaemia kezelésére vonatkozó, 2019-es ESC/EAS-irányelvben megfogalmazott elsődleges cél továbbra is az LDL-koleszterin-szint csökkentése. (8). Így a statinok cukorbetegségben is az elsőként választandó szerek. Az Európai Kardiológusok Társasága által kiadott ajánlás szerinti, a cukorbetegek körében a dyslipidaemiára irányuló fontosabb javaslatokat a 3. táblázat tartalmazza.

Csupán másodlagos cél a nem HDL-koleszterin-szint csökkentése. A statinkezelés vagy a statin- és ezetimib/PCSK9-gátló kombináció után maradó emelkedett triglicerid- és alacsony HDL-koleszterin-szintet reziduális lipidkockázatnak nevezzük (5). A korábbi vizsgálatok alapján az aterogén dyslipidaemiával rendelkező cukorbetegben a trigliceridcsökkentésnek lehet klinikai előnye statinkezeléssel kombinálva, így a fibrátok ezen betegek kezelésére lehetnek alkalmasak (5, 18 13).

Régóta ismert, hogy a fibrátoknak vannak nem lipidhatásai is. Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy a fibrátok közreműködnek a glükózhomoeosztázis szabályozásában, gátolják a

3. táblázat:  
Az ESC/EAS 2019-es ajánlása a cukorbetegek dyslipidaemiájának kezelésére

AJÁNlás	OSZTÁLY	SZINT
Nagyon nagy kockázatú cukorbeteg LDL-koleszterin-szintjének legalább 50%-os csökkenése javasolható és az LDL-célérték 1,4 mmol/l alatti.	I	A
Nagy kockázatú cukorbeteg LDL-koleszterin szintjének legalább 50%-os csökkenés javasolható és az LDL-célérték 1,8 mmol/l alatti.	I	A
A statinkezelés intenzifikálása megfontolandó a kombinációs kezelés bevezetése előtt.	IIa	C
Ha a beteg nem képes elérni a célértéket, ezetimibbel való kombináció megfontolandó.	IIa	B

*Nagyon nagy kockázatú betegek közé tartoznak: ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségben szenvedők VAGY célszervkárosodással járó cukorbeteg VAGY GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> VAGY familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegek más kockázati tényezővel VAGY a 10 éves halálos kimenetelű kardiovaszkuláris kockázati valószínűség  $\geq 10\%$  a számított SCORE alapján.*

gyulladásos és trombogenetikus folyamatokat, és képesek javítani vaszkuláris funkciót is, e mellett jó hatásúak köszvényben is (19, 1, 3). Mindezek közül kiemelkedik az az eredmény, amely az ACCORD Eye- és a FIELD-vizsgálatokban a fenofibrátszedés során igazolódott. Ezen vizsgálatokban fenofibrát alkalmazása mellett szignifikánsan csökkent a látásvesztéssel fenyegető diabéteszes retinopathiák száma. Egy 2022 áprilisában megjelent, több mint 150 000 non-proliferatív diabéteszes retinopathiában szenvedő beteg adatait feldolgozó tanulmány is hasonló eredményeket igazolt. Jelenleg is gyűjtenek adatokat a fenofibrátnak a retinopathiára irányuló progressziót csökkentő szerepéről, habár egyelőre még széles körben nincs elfogadva erre irányuló gyógyszeres terápiaként. A fenofibrát hatásmechanizmusa ezen a területen egyelőre még nem tisztázott. Ennek a felfedezésnek főként azért van nagy jelentősége, mert a diabéteszes retinopathia egy olyan gyakori és potenciálisan vakáshoz vezető szövődmény cukorbetegknél, amelynek kezelésére napjainkig csupán invazív technikák (fotokoaguláció, intraokuláris injekciók vagy műtétes beavatkozások) állnak rendelkezésre, szemben a tablettá formában rendelkezésre álló fenofibráttal (20). Ezen eredményeken túlmenően egyre több vizsgálat foglalkozik a fenofibrát egyéb diabéteszes mikrovaskuláris szövődményekre irányuló hatásával is: a fenofibrát albuminuriára irányuló kedvező (21) és az amputációk számát csökkentő lehetséges hatásával is (15, 22). Hangsúlyozni kell a fibrátok alkalmazását hasnyálmirigy-gyulladás megelőzésére is. A pancreatitisek körülbelül 10%-áért a magas trigliceridszint tehető felelőssé. A hasnyálmirigy-gyulladás kockázata szignifikánsan emelkedik 10 mmol/l feletti trigliceridszint esetén, de már kialakulhat 5 és 10 mmol/l közötti értékek mellett is. Ezért a pancreatitis megelőzése érdekében 10 mmol/l feletti értékek esetén fibrát adása mindenképpen szükséges, de 5 és 10 mmol/l közötti értékek esetén is megfonto-

landó ezen szerek bevezetése, természetesen megfelelő étrendi (zsírszegény étrend, az alkoholfogyasztás kerülése) és más gyógyszeres változtatások (szénhidrátháztartás egyensúlyba kerülése) mellett (23, 24).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A fibrátok kardiovaszkuláris előnyt okozó hatása jelenleg csak bizonyos alcsoportokban igazolódott a randomizált, kontrollált vizsgálatok adatai alapján. Mivel a fibrátok lipidszintekre gyakorolt hatása függ a kiindulási trigliceridszinttől: magasabb trigliceridszint esetén hatékonyabbak, és elsősorban az aterogén dyslipidaemiával rendelkező betegek reziduális kockázatának csökkentésében lehet hasznos a fibrátok bevezetése. Kinetikai vizsgálatokban az atorvastatin és a fenofibrát lipoproteinrészekre és apolipoproteinszintekre irányuló hatása kiegészíti egymást, ezért optimális a fenofibrát statinokkal való kombinációja. Kérdés, hogy az újonnan kifejlesztett szerek, mint a PCSK9-gátló monoklonális antitestek és az inclisiran, illetve az új – jelenleg korai fázisú vizsgálatok alatt álló – RNS-alapú, elsősorban trigliceridszint-csökkentésre irányuló szerek trigliceridre és a kardiovaszkuláris prevencióra gyakorolt hatása hogyan befolyásolja majd a fibrátok jövőbeni alkalmazását. Egyelőre azoknak az LDL-koleszterin-célértéken lévő betegeknek megfontolandó fibrátkészítmény adása, akiknek trigliceridszintjük 2,3 mmol/l feletti statinkezelés mellett. Kiemelendő, hogy kifejezetten magas trigliceridszint esetén, a pancreatitis kivédése céljából, használatuk mindenképpen javasolt. Hangsúlyoznunk kell, hogy a fibrátok antiinflammatorikus hatásuk révén kifejezetten előnyösnek tűnnek a diabéteszes mikrovaskuláris szövődményeinek progressziógátlásában, amely jelenleg is intenzív kutatások tárgya, és a vizsgálatok pozitív eredménye új távlatokat nyithat ezen készítmények alkalmazását illetően.

## IRODALOM

1. Márk L, Paragh G. A fibrátok helye a mai lipidszintcsökkentő kezelésben – fókuszban a fenofibrát. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2007; 7: 535–541.
2. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther.* 2010; 126: 314–345.
3. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a New Selective PPAR $\alpha$  Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Current Atherosclerosis Reports* 2020; 22: 5.
4. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 3C–18C
5. Márk L, Dani G. Diabetic dyslipidaemia and the atherosclerosis. *Orv Hetil.* 2016; 157: 746–52.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.olo.hu](http://www.olo.hu) oldalon.