

A FIBRÁTOK HELYE A MAI LIPIDSZINT-CSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN – FÓKUSZBAN A FENOFIBRÁT

Márk László dr.¹, Paragh György dr.²

¹Békés Megyei Képviselő-testület
Pándy Kálmán Kórháza,
II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula
²Debreceni Egyetem, Orvos- és
Egészségtudományi Centrum, ÁOK,
I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A fibrátok a statinok előtt, az 1970-es években jelentek meg, és 1980 után terjedtek el a lipidcsökkentő kezelésben. Nagyon jól csökkentik a triglicerid-, kiválóan emelik a HDL-koleszterin- és mérsékelten csökkentik az LDL-koleszterinszintet. Ma a statinok a lipidcsökkentő kezelés alapgyógyszerei, fibrát adása elsősorban azok kombinációjaként jön szóba. A fibrátok közül legfőképpen gemfibrozillal és fenofibráttal történtek klinikai végpontú vizsgálatok, és mivel a gemfibrozil statinnal történő kombinálása a hasonló módon zajló lebontásuk folytán fellépő rhabdomyolysis veszély miatt nem célszerű, a fenofibrát alkalmazása ajánlható statin mellé.

A fibrátok a lipidszintcsökkentő kezelés nagyon régi gyógyszerei, hiszen első képviselőik már 40 évvel ezelőtt megjelentek, de tömeges hazai alkalmazásuk csak az 1980-as évekre tehető (1. táblázat). A statinok magyarországi elterjedése az 1990-es években indult meg. Az időközben lezárult klinikai végpontú vizsgálatok alapján hatékonyságukat az ateroszklerotikus éresemények számának és a halálozás csökkentésében ma már nem lehet vitatni (1). A 2. táblázat a nagy statin-vizsgálatok betegszámát és a kezeléssel elért rizikócsökkenést mutatja be. Ez utóbbi átlagos mértéke 25%-nak bizonyult, a kiindulási

lipidértékektől, a betegség súlyosságától függően változott. Ha megfordítjuk a számokat, akkor az mondható el, hogy az éresemények 75%-át nem sikerült megelőzni, és ezen a téren még bőségesen maradt tennivalónk. A további kezelési lehetőségek egyik iránya az erősebb LDL-koleszterinszint-csökkenés (erre történtek vizsgálatok az „intenzív” statinkezeléssel, illetve a statin és ezetimib kombinációval), a másik irány az LDL-koleszterinszint-csökkentés mellé a HDL-koleszterinszint emelése és a trigliceridszint csökkentése. Ez utóbbiak lényegében a Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia másodlagos

1. táblázat:
Az ateroszklerózis
kezelése –
Az első 50 év

1950-es évek	Epidemiológiai adatok az ateroszklerotikus érbetegségről A lipidológia kezdete A nikotinsav megjelenése potenciális lipidmodulátorként
1960-as évek	A lipidhipotézis körvonalazódása Kezelési lehetőségek (fibrátok, gyanták, nikotinsav) megjelenése (korlátozott hatékonyság és tolerálhatóság)
1970-es évek	Az LDL-receptor identifikálása. A HMG-CoA-reduktáz gátlás megismerése
1980-as évek	Statinok (lovastatin) bevezetése
1990-es évek	A nagy statinos vizsgálatok megerősítik a lipidhipotézis jogosságát Az LDL-koleszterin csökkentése lett az elsődleges cél
2000 után	A szelektív koleszterinfelszívódás gátlás (ezetimib) megjelenése

2. táblázat:
A klinikai végpontú
statinok vizsgálatok
hasznossága
(1994–2004)

STUDIUM	ESEMÉNY SZÁMA	ESEMÉNYEK		RIZIKÓ- CSÖKKENÉS	MÉG NEM ELÉRT ESEMÉNYEK
		KONTROLL- CSOPORT	KEZEL- CSOPORT		
4S, CARE, AFCAPS, LIPID, WOSCOPS	30.817	2042	1490	26%	74%
HPS	20.536	1212	898	27%	73%
PROSPER	5804	356	292	19%	82%
ALLHAT	10.355	412	380	9%	91%
ASCOT	10.305	154	100	36%	84%
Összesen	77.817	4185	3160	25%	75%

(HDL-koleszterinszint emelés) és harmadlagos (trigliceridszint-csökkentés) céljai elérésére való törekvés (2), amiben nagy segítséget tudnak nyújtani a fibrátok, hiszen alkalmazásuk nagyon jól csökkenti a triglicerid-, kiválóan emeli a HDL-koleszterin- és mérsékelten csökkenti az LDL-koleszterinszintet. Ennek a jelentősége azért is értékelődött fel, mert az obesitashoz, 2-es típusú diabéteszhez társuló dyslipidaemiákban gyakran mérsékelten emelkedett, vagy változatlan koleszterinszintet észlelünk, jelentősen emelkedett triglicerid- és nagymértékű HDL-csökkenés mellett. Az ilyen típusú lipideltérések esetén a kicsi és sűrű (small dense) LDL aránya jelentős mértékben megnő, amely nagyban fokozza az ateroszklerózis kialakulásának kockázatát. A fibrátok adása az előbb említett lipideltéréseket kedvezően befolyásolja, beleértve az LDL-partikulumok nagyságát is.

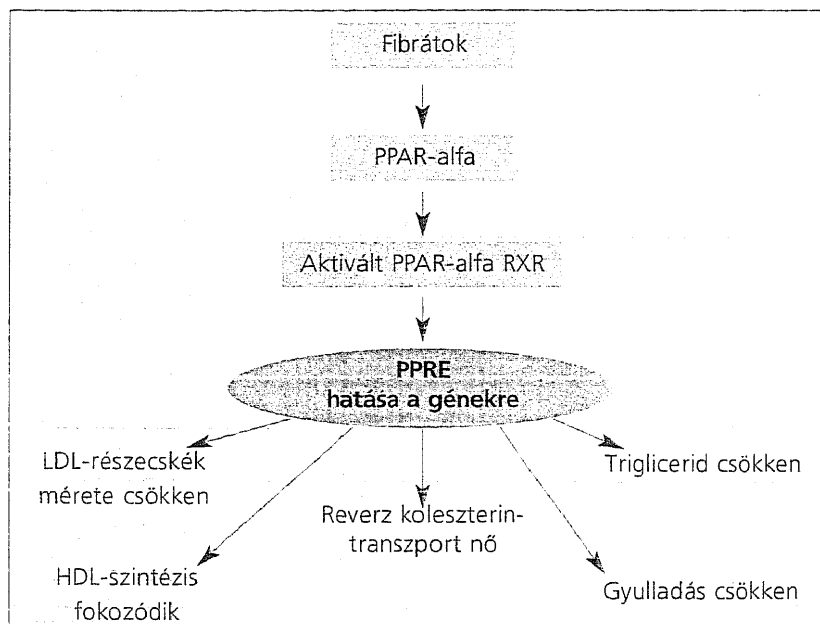
A FIBRÁTOK HATÁSMECHANIZMUSA

A gyógyszercsoport első képviselője a clofibrát volt, később jelent meg a gemfibrozil, a fenofibrát, a bezafibrát és a ciprofibrát. Igen sok hasonlóság van ezen molekulák között, de nem egyformák. A legjelentősebb különbség a metabolizmusukban és a kiválasztódásukban van. Ez glükuronizációval történik, amiben vezető szerepet játszik az UDP-glükuronozil-transzferáz (UGT). Az UGT-nek néhány izoenzimje van, és a különböző fibrátok más izoenzimek segítségével bomlanak el. Így például a gemfibrozil anyagcseréjében az UGT 1A1, 1A3 1A9, 2B7 és 2B15, a fenofibrátban elsődlegesen az UGT 1A9 és 2B7 izoenzimiek aktivizálódnak. Ennek más gyógyszerekkel, pl. statinokkal történő együttadás esetén van jelentősége. Így a gemfibrozil és a statinok együttes adása az interakciók lehe-

tőségét hordozza magában, ezért kombinálásuk nem ajánlott. A fenofibrát viszont egy olyan fibrinsav-származék, amely nem érinti a statinok glükuronizációs metabolizmusát. A fibrátok a sejtmag peroxiszóma proliferációt aktiváló alfa-receptor (PPAR α) aktiválásán keresztül fejtik ki hatásukat. Az aktivált PPAR α egy másik sejtmag-receptorral, a retinoid X-receptorral egy heterodimert képez és a specifikus peroxisóma proliferator response elementen keresztül (PPRE) a lipídanyagcserében jelentős szerepet játszó gének transzkripcióját modulálják (1. ábra). Ezen az úton a védőhatású lipidfrakciónak, a HDL fő apolipoproteinjeinek az apo-AI-nek és az apo-AII-nek fokozódik a termelődése, ami a HDL szintézisének növekedését eredményezi, növekszik a lipoprotein-lipáz aktivitása, ami a trigliceridben gazdag VLDL lebontását serkenti, gátolódik az apo-CIII termelődése, amivel az atherogen small dense LDL-szint csökken (large-light részecskék alakulnak ki nagyobb számban) (3).

A HDL-szint ily módon történő emelése és a koleszterin-transzmembrán szállításában érintett transzporter ABCA-1 (ATP-binding cassette transporter A1) szintjének emelése, valamint az SR-B1/CLA-1-receptorok (Scavenger receptor B1/CLA-1) aktivitásának emelése a reverz koleszterintranszport növekedését eredményezi (3).

A fibrátoknak is vannak nem lipid, úgynevezett pleiotróp hatásai. Ezek antiatherogen hatásuk révén befolyásolhatják a klinikai események kialakulását. Kimutatott hatás az áramlás mediálta vazodilatáció növekedése, amely az endothel-diszfunkció javítását igazolja. A fibrátok csökkentik a gyulladásos marker CRP-szintjét, az akut fázis prokoaguláns fibrinogénszintet, egy másik prokoaguláns, a PAI-1 (plazminogén aktivátor inhibitor) és egy sor más citokin, chemoattractant és adhézis faktor szintjét (4).



1. ábra:
A fibrátok
hatásmechanizmusa

A fibrátok a szabad zsírsavszint, a TNF-alfa és a leptinszint csökkentésén keresztül fokozzák az inzulinrezisztenciát, ezáltal mérséklék azokat a kedvezőtlen metabolikus hatásokat, amelyeket obesitasban és 2-es típusú diabéteszben észlelünk. A HDL antiatherogen hatása egyrészt reverz koleszterintranszporttal, a direkt endothelhatással és az antioxidáns hatással magyarázható. A HDL antioxidáns hatását legnagyobb mértékben a HDL-hez kötött paraoxonáz aktivitás határozza meg. Korábbi vizsgálatok alapján a fibrátok fokozzák a paraoxonáz aktivitását. Ezt in vitro humán hepatoma sejteken fenofibrát alkalmazása mellett is megerősítették, hatására 50-30%-os PON1-aktivitás és mRNA-növekedést észleltek. Kimutatták továbbá azt is, hogy a fenofibrát fokozza a PON1-gén promóter aktivitását (5). Ciprofibrát, bezafibrát és gemfibrozil alkalmazása mellett is észlelték a PON1-aktivitás növekedését (6, 7). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a fibrátok alkalmazása a lipidszint modulálásán kívül egyéb tényezőkkel is hozzájárulhat az ateroszklerózis prevenciójához és a kardiovaszkuláris szövődmények csökkentéséhez. A kérdés az, hogy ezek az in vitro hatások mennyiben befolyásolják a klinikai végpontokat az egyes tanulmányokban.

A FIBRÁTOK HATÁSA KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

Az első klinikai vizsgálatok az első fibráttal, a clofibráttal történtek még az 1970-es évek

közepétől kezdve. Ezek nem jól tervezett vizsgálatok voltak, ellentmondásos eredményekkel, és mivel a clofibrát már nincs forgalomban, nem részletezzük őket.

Egy mérföldkövizsgálat volt a gemfibrozillal végzett Helsinki Heart Study (HHS). Ez az 1987-ben közzétett 4081, magas koleszterinszintű, nem ismert ISZB-s finn férfiakon végzett vizsgálat kimutatta, hogy a gemfibrozillal kezelt csoportban a placebocsoportéhoz képest csökkent a kardiovaszkuláris mortalitás, de az összhálozás nem változott szignifikánsan (8). Egy utólagos elemzés szerint a gemfibrozil sokkal jobban csökkentette a koronária-események számát diabéteszes betegeken, mint nem diabéteszeseken (9).

Ugyancsak gemfibrozillal történt a VA-HIT, a Veterans' Administration HDL Intervention Trial. Ebben a szekunder prevenciós, férfiakon végzett vizsgálatba alacsony HDL-, és nem magas LDL-koleszterinszintű betegek kerültek bevonásra. A gemfibrozillal kezelt csoportban kevesebb koronáriaesemény és alacsonyabb koronária-hálozás fordult elő, mint a placebo-ágon (10).

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 (11).

A BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) vizsgálat 2825 férfin és 265 nőn tanulmányozta a bezafibrát vagy placebo adás hatását ismert ISZB esetén. Nem találtak szignifikáns különbséget a két kezelési csoport között (12). 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 placebocsoportok közötti különbséget. A vizsgálat 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 (13).

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 placebóval szemben (14).

FENOFIBRÁT

KLINIKAI VIZSGÁLATOK FENOFIBRÁTTAL DIABETES MELLITUSBAN

A fibrátok előbb említett hatásmechanizmusa is igazolja azt, hogy elsősorban jelentős HDL-koleszterint emelő és trigliceridszint csökkentő, valamint közepes LDL-koleszterinszint-csökkentő hatással rendelkeznek. A terápiás alkalmazásuk különösen diabeteses dyslipidaemia esetén tűnik célszerűnek. Két vizsgálat is történt fenofibráttal diabeteses betegeken, ezek közül az utóbbi meghatározza a fibrátok mai helyét a lipidszintcsökkentő kezelésben.

A Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) 418 diabeteses, angiográfiával igazolt ISZB-s betegen vizsgálta a fenofibrát hatását a koronária-ateroszklerózisra. A 3 éves kezelési idő alatt az aktív kezelést kapó csoportban szignifikánsan kisebb progresszió volt kimutatható, és egyúttal kevesebb klinikai esemény fordult elő, mint a placebo-csoportban, de ez utóbbi nem volt szignifikáns (tekintve, hogy a vizsgálatot nem a klinikai eseményekre tervezték) (15).

A FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) study 9795 fő (2131-nek ismert volt kardiovaszkuláris betegsége, 7664-nek nem) 50–75 éves, a vizsgálatba való bevonáskor statint nem szedő 2-es típusú diabeteses betegen történt klinikai végpontú vizsgálat. A kiindulási koleszterin-

szint 3,0 és 6,5, a trigliceridszint 1,0 és 5,0 mmol/l között volt, 200 mg mikronizált fenofibrát és placebo hatását hasonlították össze. A vizsgálat a több mint 5 éves követési idő alatt nem igazolt különbséget az aktívan kezelt és a placebocsoport között a primer végpontban (kardiovaszkuláris halálozás és a nem-fatális szívizomelhalás), valamint az összhálózásban. Ugyanakkor szignifikánsan ritkább volt az összes kardiovaszkuláris esemény és a koronária-revaszkularizáció előfordulása fenofibrát alkalmazásával. A fenofibrát adása akkor javította jobban a klinikai eseményeket, ha alacsony HDL-koleszterin esetén ($p < 0,02$), illetve ha 4,5 mmol/l alatti összkoleszterin ($p < 0,04$) és 3,0 mmol/l alatti LDL-koleszterin ($p < 0,03$) mellett adták (16). 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. A fenofibrát adásának kedvező hatása volt az albuminuriára ($p = 0,002$) és a lézeres kezelést igénylő retinopathiára ($p = 0,0003$) (16). A fenofibrát és statin kombinációs adásának klinikai végpontokra kifejtett hatását a jelenleg folyó ACCORD-vizsgálat fogja – remélhetőleg végérvényesen – tisztázni. Ebben diabeteses betegeken simvastatin és simvastatin+fenofibrát hatásának összehasonlítása történik, az eredmények bemutatása 2009-re várható.

A FENOFIBRÁT ADÁSA KOMBINÁLT KEZELÉSBEN

FENOFIBRÁT+STATIN

A fibrátok és a statinok egymás hatását jól egészítik ki (3. táblázat). A fibrát statin mellé adása szóbajöhet az LDL-koleszterinszint további csökkentésére a célérték eléréséhez, valamint a HDL-koleszterinszint emelése és a trigliceridszint csökkentése céljából. A fibrátok között a fenofibrát az, amely a legjobban kombinálható statinnal. A gemfibrozil a statinok metabolizmusát gátolja a májban, mert glükuronidáció során a CYP450-rendszer 1A1 és 1A3 kötőhelyeiért verseng a statinokkal. Ezáltal a gemfibrozil és statin együttes adásakor a myopathia veszélye nagyobb. Ezzel szemben a fenofibrát a glükuro-

	STATIN	FIBRÁT
LDL-koleszterinszint csökkentése	+++	+
Triglicerid csökkentése	+	+++
HDL-koleszterinszint emelése	+	++
Posztprandiális lipidaemia csökkentése	+	++
Az LDL-profil javítása	±	++
A lipoprotein-oxidáció megelőzése	++	±

3. táblázat:
A statinok és
fibrátok lipidhatásai

VIZSGÁLAT	KEZELÉS (MG/NAP)	ÁTLAGOS VÁLTOZÁS (%) A KIINDULÁSHOZ KÉPES			
		ÖSSZKOL.	LDL-KOL.	HDL-KOL.	TRIGLICERID
Safari-vizsgálat	Simvast 20	-20	-26	+10	-20
	Feno 160+Simva 20	-26	-31	+19	-43
Farnier és munkatársai	Feno 200	-19	-21	+4	-29
	Feno+Fluva 20	-27	-32	+14	-39
	Feno+Fluva 40	-35	-41	+3	-40
Koh és munkatársai	Feno 200	-13	-6	+23	-55
	Atorva 10	-29	-40	0	-25
	Feno 200+Atorva 10	-29	-30	+15	-57
Athyros és munkatársai	Feno 200	-16	-15	+16	-41
	Atorva 20	-31	-40	+9	-30
	Feno 200+Atorva 20	-37	-46	+22	-50
Durrington és munkatársai	Rosuva 40		-47	+6	-30
	Feno 200+Rosuva 10		-42	+12	-47

4. táblázat:
A fenofibrát és statinok lipidmoduláló hatása különböző vizsgálatok alapján (17, 18, 19, 20, 21)

nidációs folyamatban (1A9 és 2B7) másképpen vesz részt és nincs hatással a statinok plazmaszintjére (3).

A 4. táblázat a fenofibrát és különböző statinok lipidszint-moduláló hatását mutatja be (17–21). Mivel a gyógyszerek hatása mindig nagymértékben függ a betegek kiindulási lipidszintjeitől és egyéb betegségeitől (pl. diabétesz vagy metabolikus szindróma jelenléte) az egyes vizsgálatokban kimutatott hatások egymással csak óvatosan hasonlíthatók össze. Ez különösen érvényes a 2-es típusú diabéteszes betegeken lefolytatott Athyros és Durrington vizsgálatok eredményeinek a többivel történő összehasonlításakor (20, 21). Grundy és munkatársai 12 hetes vizsgálatukban, a Safari studyban több mint 600 kevert hyperlipidaemiás betegen hasonlították össze 20 mg simvastatin monoterápia és

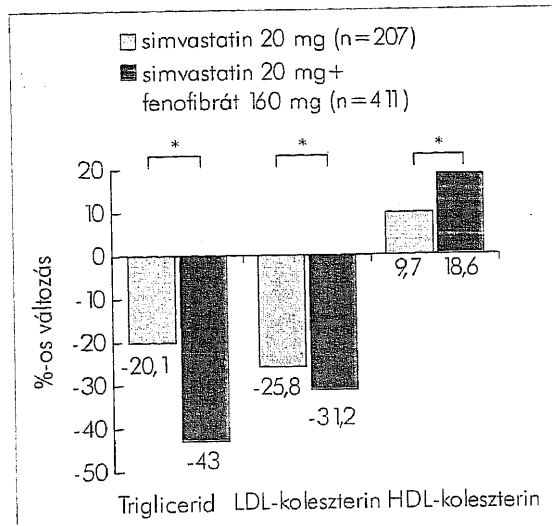
a 20 mg simvastatin+160 mg fenofibrát lipidszintcsökkentő hatását (2. ábra) (17). Durrington és munkatársai vizsgálata a fenofibrát monoterápia nagy adagú (40 mg) rosuvastatin monoterápia, valamint 5 és 10 mg rosuvastatin+200 mg fenofibrát kombináció hatását hasonlította össze (3. ábra), a 2-es típusú diabéteszes betegek 24 hétig kapták a gyógyszereket (21).

FENOFIBRÁT+EZETIMIB

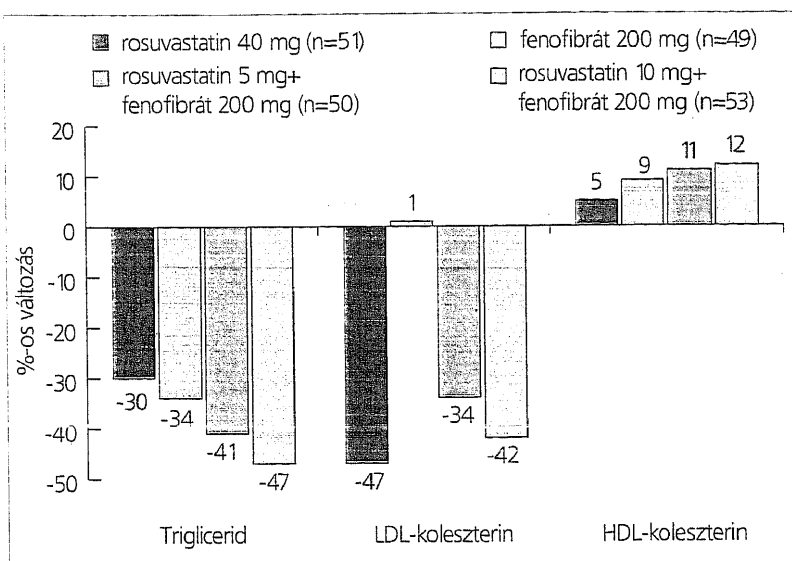
A fenofibrát jól kombinálható ezetimibbel is. Farnier és munkatársai 625 kevert hyperlipidaemiás betegen vizsgálták 160 mg fenofibrát és 10 mg ezetimib hatását. A két szer együttes hatására 12 hét után az LDL-koleszterinszint 20,4%-kal, a trigliceridszint 44%-kal csökkent, a HDL-koleszterinszint 19%-kal nőtt (22). A vizsgálat 48 hetes meghosszabbítása során a kombinált adásban az LDL-koleszterinszint-csökkenés 22%-os volt, a fenofibrát monoterápia esetén 9%-os. A kezeléseket a betegek jól tolerálták, myopathia és jelentős kreatinkináz-emelkedés nem fordult elő. A felső határérték több mint háromszoros emelkedésére utaló transzamináz változás a kombinált kezelés esetén 1,2%-os, a fenofibrát monoterápiában 1,7% gyakoriságú volt (23).

FENOFIBRÁT+STATIN+EZETIMIB

Láthattuk, hogy a fenofibrát jól kombinálható statinokkal és ezetimibbel. A prevenciók ajánlások nagy súlyt fektetnek arra, hogy a betegek kezelésekor elérjük az LDL-,



2. ábra:
A simvastatin 20 mg és a simvastatin 20 mg+fenofibrát 160 mg adásának lipidcsökkentő hatása a SAFARI-vizsgálatban (17)



3. ábra:
A rosuvastatin monoterápia és a rosuvastatin+ fenofibrát kombinációs lipidcsökkentés hatása diabéteszes betegekben (21)

HDL-, és triglicerid-célértékeket. Ehhez magas kiindulási koleszterin, alacsony HDL-koleszterin és magas trigliceridszint meglehetősen gyakoribbá kell válnia a statin+ezetimib+ fibrát kombinációk alkalmazásának.

Farnier és munkatársai vizsgálatában a hármas kombinációt (20 mg simvastatin, 10 mg ezetimib, 160 mg fenofibrát) 611, kevert hyperlipidaemias betegen multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban alkalmazták. A gyógyszeres kezelést a betegek jól tolerálták, a mellékhatások előfordulási gyakorisága ugyanolyan volt, mint ezetimib+ simvastatin vagy a fenofibrát monoterápia csoportban. A 20 mg simvastatint tartalmazó hármas kombináció hatására az LDL-koleszterinszint 45,8%-kal, a trigliceridszint 50%-kal csökkent, a HDL-koleszterinszint 18,7%-kal nőtt (24).

FENOFIBRÁT+METFORMIN

A fenofibrát nagyon jó hatással adható együttesen az orális antidiabetikus kezelés elsőnek választandó szerével, a metforminnal. A két szer jól egészíti ki egymás hatását. Metabolikus szindrómás betegeken végzett vizsgálat azt mutatta ki, hogy a fenofibrát+metformin kombináció adása szignifikánsan nagyobb arányban normalizálta a biokémiai paramétereket, mint bármely szer monoterápiás adása (3).

FENOFIBRÁT+ORLISTAT

A fenofibrát és a lipáz-inhibitor orlistat együttes adása hyperlipidaemias kövér betegeken, főleg metabolikus szindróma vagy diabetes mellitus fennállása esetén jön szóba. Az ilyen irányban végzett kombinációs

vizsgálatok igazolták a két szer együttes adhatóságát. A lipidprofil javulása magában foglalta az LDL-részecskék méretének kedvező változását is (a small-dense LDL helyett nagyobb arányú lett a large-light forma) (25).

A FENOFIBRÁT ALKALMAZÁSÁNAK BIZTONSÁGOSSÁGA

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 placebo-csoportban 0,5% volt a súlyos nemkívánatos események előfordulási aránya. Nem fordult elő rhabdomyolysis a fenofibrátot és statint szedők között, ami azért hangsúlyozandó, mert a fenofibrát adását elsősorban statinnal együtt ajánljuk. Az egész vizsgálatban a fenofibrát csoportban 0,06%, a placebót szedők között 0,02% gyakoriságú volt a rhabdomyolysis, mindegyik eset meggyógyult.

A két leggyakrabban alkalmazott fibrát a fenofibrát és a gemfibrozil. Emiatt érdemes összehasonlítani, hogy adásukkor milyen gyakori volt a lipidszintcsökkentő kezelés legrettegettebb szövődménye, az izomzattal kapcsolatos mellékhatás. Az amerikai gyógyszerügyi hatóság, az FDA adatbázisa szerint rhabdomyolysis nélküli myopathia előfordulása 1 millió felírásra 15,7 volt gemfibrozil, és 8,8 fenofibrát esetén (OR: 1,78, 95% CI: 1,43–2,22). Szignifikáns, tízszeres, különbség volt a rhabdomyolysis gyakoriságában is (OR: 10,84, 95% CI: 8,44–13,94) (26). Ezek a számok önmagukban is a fenofibrát választása mellett szólnak. Ezt a választást még inkább megerősítik azok a tapasztalatok, amelyek azt igazolták, hogy a statin+fibrát kombináció során a fenofibrát lényegesen kevesebb mellékhatást válthat ki a gemfibrozilhoz képest. A statinokkal való kombinációhoz a legideálisabb választás a Lipidil® supra, míg a Lipidil® 267 M elsősorban igen magas trigliceridszint esetén ajánlott.

KÖVETKEZTETÉSEK

A fibrátok napjainkban történő alkalmazásával kapcsolatban az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- a fibrátok nagyon jól csökkentik a triglicerid, kiválóan emelik a HDL-koleszterin és mérsékelten csökkentik az LDL-koleszterinszintet, kedvezően befolyásolják az LDL-részecskék méretét,

- fibrát adása elsősorban statin mellett jön szóba, még diabéteszes dyslipidaemia esetén is a statin az elsőnek választandó szer,
- alacsony HDL-koleszterinszint és magas trigliceridszint meglétekor 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, ugyanakkor nem szabad elfelejteni azt, hogy a statin+fibrát együttes adása esetén a betegek szorosabb ellenőrzést igényelnek,
- a fenofibrát kedvező lipidmoduláló hatását és adásának biztonságosságát számos vizsgálat bizonyítja.

IRODALOM

1. Paragh Gy, Romics L. Hyperlipidaemiák. Budapest: Medicina Kiadó; 2004.
2. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum: Szollár L, Farsang Cs, Romics L, et al. II. Magyar Terápiás Konszenzus Ajánlás a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. Budapest, 2005. november 3. Metabolizmus 2006; 4 (Suppl 1): 1–75.
3. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67 (1): 121–153.
4. Steiner G. The use of fibrates and of statins in preventing atherosclerosis in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12 (6): 611–617.
5. Gouédard C, Koum-Besson N, Barouki R, et al. Opposite regulation of the human paraoxonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins. *Mol Pharmacol* 2003; 63 (4): 945–956.
6. Balogh Z, Seres I, Harangi M, et al. Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? *Diabetes Metab* 2001; 27: 604–610.
7. Paragh G, Seres I, Harangi M, et al. The effect of micronised fenofibrate on paraoxonase activity in patients with coronary heart disease. *Diabetes Metab* 2003; 29 (6): 613–618.
8. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia—safety treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.
9. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15 (7): 820–825.
10. 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 (6): 410–418.
11. Frick MH, Syväne M, Nieminen MS, et al. 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. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997; 96 (7): 2137–2143.
12. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102 (1): 21–27.
13. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, et al. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001; 104 (24): 2892–2897.
14. 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.
15. 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: 905–910.
16. 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: 1829–1831.
17. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95 (4): 462–468.
18. Farnier M, Dejager S. Effect of combined fluvastatin-fenofibrate therapy compared with fenofibrate monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. French Fluvastatin Study Group. *Am J Cardiol* 2000; 85 (1): 53–57.
19. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (10): 1649–1653.
20. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25 (7): 1198–1202.
21. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64: 137–151.
22. Farnier M, Freeman M, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the co-administration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 897–905.
23. McKenney JM, Farnier M, Lo K-W, et al. Safety and efficacy of long-term administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Card* 2006; 47: 1584–1587.
24. Farnier M, Roth E, Gil-Extremadura B, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007; 153: 335–338.
25. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, et al. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (12): 1997–2006.
26. Alsheikh-Ali AA, Kuviri JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004; 94 (7): 935–938.