

# Jakie miejsce pozostało dla fibratów w farmakoterapii kardiologicznej po badaniu ACCORD?

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Oddział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Międzyzleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa



Fibraty to bardzo stara klasa leków, która przez wiele lat stanowiła filar leczenia zaburzeń lipidowych. Niedawno odkryto, że leki te działają poprzez aktywację receptora aktywowanego przez proliferację rybosomów (PPAR $\alpha$ , *peroxisome proliferator-activated receptors*), którego endogennymi agonistami są kwasy tłuszczowe i które to receptory odgrywają ważną rolę w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów oraz procesów zapalnych. Protoplastą klasy leków był klofibrat, dość szybko wycofany ze stosowania ze względu na liczne działania niepożądane. Fibraty stanowią bardzo zróżnicowaną klasę leków, o różnym powinowactwie do receptorów PPAR $\alpha$  i również zróżnicowanym wpływie na stężenie lipidów w surowicy (np. gemfibrozyl w większym stopniu niż fenofibrat i w mniejszym niż bezafibrat zwiększa stężenie cholesterolu HDL, natomiast w odróżnieniu od pozostałych fibratów ma neutralny wpływ na stężenie cholesterolu LDL). W badaniach randomizowanych z użyciem fibratów największe korzyści wykazywał właśnie gemfibrozyl (m.in. w badaniach HHS i VA HIT). Niestety gemfibrozylu nie należy stosować w leczeniu skojarzonym ze statynami, gdyż zwiększa ich biodostępność, co okazało się tragiczne w wypadku wycofanej z rynku ceriwastatyny.

Wprowadzenie do leczenia statyn, które zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej redukują ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych o 30–35%, okazało się „kamieniem milowym” w farmakoterapii kardiologicznej. Zmniejszenie ryzyka było proporcjonalne do obniżenia stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. Jednak niskie stężenie cholesterolu HDL pozostawało istotnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, mimo leczenia statynami w większości badań, zarówno w prewencji pierwotnej (badanie WOSCOP), jak i wtórnej (badanie HPS). Obserwacje te stały się impulsem do poszukiwania jeszcze skuteczniejszych metod korekcji zaburzeń lipidowych. Poszukiwania szły w kierunku jeszcze większego obniżenia stężenia cholesterolu LDL (statyna + ezetimib) lub leczenia skojarzonego statyną i lekami zwiększającymi stężenie cholesterolu HDL (niacyna, fibraty). Przez wiele lat panował pogląd stymulowany przez przemysł farmaceutyczny i powszechny wśród diabetologów, że interwencje zwiększające stężenie cholesterolu HDL mają szczególne i priorytetowe znaczenie u chorych na cukrzycę ze względu na swoistą dla tej jednostki chorobowej

dyslipoproteinemię cukrzycową, charakteryzującą się hipertriglicerydemią i niskim stężeniem cholesterolu HDL. Pogląd ten było trudno obronić po opublikowaniu wyników badań HPS, CARDS i ASPEN, które wykazały spektakularne korzyści ze stosowania statyn u chorych na cukrzycę niezależnie od obecności chorób układu sercowo-naczyniowego. Jak wynika z metaanalizy 18 randomizowanych badań, u chorych na cukrzycę zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l wiąże się z redukcją umieralności całkowitej o 9% i częstości wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o 21% [1]. Na 1000 osób z cukrzycą leczonych statyną zdarzenia sercowego unika 42. Promocja fibratów w cukrzycy trwała mimo negatywnych wyników kontrolowanego placebo badania z fenofibratem — FIELD [2, 3]. Negatywny wynik badania FIELD miały „wyprostować” wyniki badania ACCORD. Tu należy jednoznacznie napisać, że bez uciekania się do często zwodniczej analizy podgrup [4], wyniki badania ACCORD podważają argumenty za dalszym stosowaniem fibratów u chorych na cukrzycę i są dla stosowania fenofibratu w cukrzycy „ostatnim akordem”.

Co dalej z fibratami? Na etapie badań drugiej fazy zawiódł agonista receptora PPAR $\alpha$  — LY518674, charakteryzujący się około 10 000-krotnie silniejszym wiązaniem z receptorem PPAR $\alpha$  niż fenofibrat [5]. Należy pamiętać, że istnieje wciąż niszowe wskazanie dla tej grupy leków, a mianowicie leczenie ciężkiej hipertriglicerydemii (stężenie triglicerydów > 500 mg/dl), które jest zagrożeniem wystąpienia często śmiertelnej choroby — zapalenia trzustki. Po badaniu ARBITER większe nadzieje w modyfikacji stężenia cholesterolu HDL pokłada się obecnie w niacynie o przedłużonym uwalnianiu, która nie jest jeszcze w Polsce dostępna ani refundowana [6].

## Piśmiennictwo

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008; 371: 117–125.
2. The 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.
3. Pasierski T. Badanie FIELD budzi wątpliwości co do roli fibratów w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. *Kardiologia Pol*, 2006; 64: 118–120.
4. Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses — reporting without distorting. *NEJM*, 2006; 354: 16.
5. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Effects of a potent and selective PPAR $\alpha$ -agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2007; 297: 1362–1367.
6. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *NEJM*, 2009; 361: 2113–2122.