

Badanie FIELD budzi wątpliwości co do roli fibratów w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę

The FIELD study raises questions on the role of fibrates in the cardiovascular prevention in diabetes

Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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: 1849-61.

Tomasz Pasierski

Klinika Kardiologii, Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 118-120

Obecność cukrzycy typu 2 wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednym ze sposobów zmniejszenia tego ryzyka jest modyfikacja zaburzeń lipidowych. W badaniach HPS i CARDS wykazano, że długotrwałe stosowanie statyn istotnie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych [1, 2]. Rola fibratów w leczeniu zaburzeń lipidowych i prewencji zdarzeń naczyniowych w grupie chorych na cukrzycę nie została jak dotąd wiarygodnie określona. Dotychczasowe badania, które wskazywały na takie korzyści (VA-HIT i DAIS), obejmowały dość małe grupy chorych z cukrzycą [3].

Badanie FIELD zostało zaprojektowane tak, aby odpowiedzieć na pytanie o rolę fenofibratu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Objęto ono 9795 uczestników w wieku 50–75 lat z cukrzycą typu 2, niestosujących przy włączeniu do badania statyn (2131 prewencja wtórna, 7664 prewencja pierwotna, 72% zespół metaboliczny), ze stężeniem cholesterolu całkowitego w granicach 30–65 mmol/L, stosunkiem cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL-cholesterol ponad 40 lub stężeniem triglicerydów w przedziale 10–50 mmol/L. Osoby uczestniczące w badaniu zostały losowo przypisa-

ne do leczenia fenofibratem mikronizowanym 200 mg/dzień (n=4895) lub *placebo* (n=4900). Głównym pierwotnym punktem końcowym były twarde zdarzenia wieńcowe (zgon wieńcowy lub zawały niezakończone zgonem). Badanie zostało zaplanowane na osiągnięcie liczby 500 punktów końcowych. Do analizy w z góry zdefiniowanych podgrupach stosowano inny, bardziej pojemny punkt końcowy, obejmujący wszystkie zdarzenia naczyniowe (zgon wieńcowy lub zawały niezakończone zgonem, udary, zabiegi rewaskularyzacyjne na tętnicach wieńcowych i na tętnicach szyjnych).

Średni okres obserwacji wyniósł 5 lat; w tym czasie pierwotny punkt końcowy wystąpił łącznie u 544 obserwowanych (co z nawiązką wypełnia projekt badania), w tym u 59% osób przyjmujących *placebo* i 52% przyjmujących fenofibrat. Odpowiada to względnej redukcji o 11%; (HR 0,89; 95% PU 0,75–1,05; p=0,16). Na efekt ten składały się 24% (PU 0,62–0,94; p=0,01) redukcja zawałów niezakończonych zgonem oraz 19% wzrost umieralności sercowej (PU 0,90–1,57; p=0,22). Obserwowano również 11% zmniejszenie punktu końcowego obejmującego wszystkie zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wystąpiły one w okresie badania u 13,9% osób

Adres do korespondencji:

prof. Tomasz Pasierski, Centralny Szpital Kolejowy, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel./faks: +48 22 513 53 12, e-mail: tpasierski@csk-spoz.waw.pl

przyjmujących placebo i 12,5% stosujących fenofibrat (PU 0,80–0,99; $p=0,035$). Między innymi obserwowano 21% zmniejszenie częstości rewaskularyzacyjnych zabiegów wieńcowych w grupie leczonej fenofibratem (PU 0,68–0,93; $p=0,003$). Obserwowano jednocześnie 11% wzrost umieralności całkowitej w grupie otrzymującej leczenie fenofibratem (7,3% vs 6,6% w grupie placebo; NS). Inne niekorzystne efekty leczenia fenofibratem to wzrost częstości zapaleń trzustki (0,8% vs 0,5%; $p=0,031$) i wzrost częstości zatorowości płucnej (1,1% vs 0,7%; $p=0,022$). Z kolei fenofibrat miał korzystny wpływ na mikronaczyniowe powikłania cukrzycy, redukując progresję albuminurii i częstość retinopatii wymagającej leczenia laserem (3,6% vs 5,2%; $p=0,0003$).

Na wyniki osiągnięte w badaniu wpływ mogło mieć znacznie częstsze stosowanie statyn w grupie przyjmującej placebo w stosunku do osób leczonych fenofibratem (średnio poprzez cały okres badania 17% vs 8%, $p<0,001$). Nie jest to jednak zjawisko nowe w tego typu badaniach: dla przykładu w badaniu LIPID 24% osób w grupie placebo przyjmowało pod koniec badania leki lipemizujące poza protokołem.

Interesujący jest wpływ fenofibratu na zaburzenia lipidowe w tej grupie pacjentów. W sposób jednorodny przez cały okres jego stosowania wiązały się z obniżeniem stężenia cholesterolu LDL o 12% i stężenia triglicerydów o 29%. Natomiast wzrost stężenia cholesterolu HDL w początkowym okresie badania wynosił 5%, lecz w trakcie jego trwania zmniejszył się do 2%. Obserwacje te skłaniają do przypuszczenia, że dominującym mechanizmem odpowiadającym za korzyści wynikające z leczenia fenofibratem był spadek stężenia cholesterolu LDL, a nie szeroko wcześniej propagowany jako charakterystyczny dla tego leku wzrost stężenia cholesterolu HDL. Obserwacje te są zgodne z wynikami prowadzonych od lat 80. badań z cholestyraminą (*Coronary Primary Prevention*), kwasem nikotynowym (*Coronary Drug Project*) i omijającym zespoleniem jelitowym (badanie POSCH), które wykazały, że wynikający z leczenia spadek występowania zawałów serca i zgonów sercowo-naczyniowych w przybliżeniu odpowiada procentowemu spadkowi stężenia cholesterolu LDL. Podobne obserwacje wynikają z badań statynowych [4]. Obserwowane w badaniu FIELD zmniejszenie częstości występowania zgonów sercowo-naczyniowych i zawałów serca o 11% przy spadku stężenia cholesterolu LDL o 12% wydaje się mieścić w tych określonych wcześniej przedziałach.

Jakie wnioski praktyczne płyną z badania FIELD? Obecnie chorzy z cukrzycą typu 2 powinni przyjmować tak wiele leków mających dobroczynny wpływ na ich rokowanie, że nad każdym dodatkowym lekiem warto się dobrze zastanowić. Korzyści wynikające ze stosowania fenofibratu u chorych na cukrzycę typu 2 są dość skromne i niewątpliwie mniejsze niż korzyści związane ze sto-

sowaniem statyn w tej samej populacji chorych. Taki pogląd reprezentowany jest również w artykule redakcyjnym towarzyszącym artykutowi omawiającemu wyniki badania FIELD [5]. Warto przypomnieć, że w badaniu HPS stosowanie simwastatyny u chorych z cukrzycą związane było z 20% redukcją zgonów wieńcowych ($p=0,02$), 37% redukcją zawałów serca ($p=0,0002$) oraz zmniejszeniem całkowitej umieralności o 15% ($p=0,02$) [1]. Z kolei w badaniu CARDS w tej samej populacji pacjentów stosowanie 10 mg atorwastatyny wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia zawałów aż o 36% i zmniejszyło ryzyko zgonu o 27% [2]. Badania te wykazały ponadto korzystny wpływ statyn na rozwój niewydolności nerek w tej grupie pacjentów. Niestety nie są mi znane analizy dotyczące zapobiegania przez leczenie statynami powikłaniom okulistycznym u chorych na cukrzycę.

Warto również pamiętać o tym, że fibraty stanowią bardzo zróżnicowaną klasę leków, o różnym powinowactwie do receptorów PPAR α . Leki te wykazują również zróżnicowany wpływ na stężenie lipidów w surowicy: dla przykładu 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. Wspomniany gemfibrozyl ma korzystniejszy wpływ na prewencję powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę niż fenofibrat. W badaniu VA-HIT wykazano, że u 391 mężczyzn z cukrzycą po przebytych zawałach serca leczenie gemfibrozilem prowadziło do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych ($n=141$) o 32%, $p=0,04$, a zgonów sercowych o 41%, $p=0,02$ [3]. Niestety gemfibrozylu nie należy stosować w leczeniu skojarzonym ze statynami. Być może fenofibrat znajdzie miejsce w leczeniu chorych na cukrzycę skojarzonym ze statynami, ale zdecydują o tym dopiero wyniki badania ACCORD.

Podsumowując, chciałbym jeszcze raz podkreślić, że pod koniec 2005 r. mamy bardzo mocne dane naukowe wskazujące na to, że przeważająca większość chorych na cukrzycę typu 2 powinna otrzymać leczenie statynami, a naszym głównym zadaniem jest takie leczenie najskuteczniej rozpropagować.

Piśmiennictwo

1. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
3. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the

- Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597-604.
4. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
5. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? *Lancet* 2005; 366: 1829-31.

Autor otrzymywał honoraria za wykłady od firm MSD Polska, Polpharma, Pfizer Polska oraz zwrot kosztów wyjazdów w celach naukowych od firm Pfizer Polska i Fournier Polska.

Wyniki badania FIELD z punktu widzenia diabetologa

prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz-Wysocka

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Akademia Medyczna, Poznań



Jak wynika z analizy prof. Tomasz Pasierskiego, rezultaty badania FIELD nie spełniły oczekiwań tej części środowiska kardiologicznego, która spodziewała się potwierdzenia koncepcji korzystnego działania fibratów na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z 2 typem cukrzycy. Nie zanotowano bowiem istotnego zmniejszenia liczby poważnych zdarzeń krążeniowych, chociaż obserwowano zmniejszenie częstości występowania zawału serca niezakończonych zgonem i redukcję ryzyka konieczności rewaskularyzacji. Z punktu widzenia diabetologa szczególne znaczenie mają jednak wyniki uzyskane po wykluczeniu z analizy grupy ponad 2000 chorych na cukrzycę typu 2 z udokumentowaną chorobą wieńcową. Byli to pacjenci pozostający przez wiele lat pod wpływem destrukcyjnego oddziaływania zaburzeń gospodarki węglowodanowej na ścianę naczyniową. Stosowanie fenofibratu u pozostałych 7664 osób z mniejszym zaawansowaniem cukrzycy i bez wykładników choroby wieńcowej okazało się w sposób istotny redukować częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, udar mózgu, potrzeba rewaskularyzacji). Fibraty ponadto korzystnie wpływały u nich na swoiste dla cukrzycy zaburzenia w obrębie mikrokrążenia. W sposób znamieny statystycznie zmniejszała się bowiem liczba chorych z progresją nefropatii, niewydolności nerek wymagającej dializoterapii oraz poddawanych laseroterapii z powodu zaawansowanych stadiów retinopatii. Wiadomo, że procesy o charakterze mikroangiopatii stanowią wstęp i podstawę dalszego rozwoju zmian miażdżycowych u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [1]. Miażdżycy w tej grupie chorych rozpoczyna się bowiem

od zapalenia przydanki i nowotworzenia pochodzących z niej naczyń odżywczych (mikroangiopatia *vasa vasorum*) [2]. Tak więc zapobieganie rozwojowi procesu miażdżycowego u chorych na cukrzycę powinno się zaczynać już na bardzo wczesnym etapie rozwoju mikroangiopatii.

Przy obowiązujących obecnie standardach rozpoznawania i postępowania terapeutycznego hiperglikemia u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oddziałuje destrukcyjnie na ścianę naczynia przez przynajmniej 20 lat. Wynika to z ok. 10 lat trwania *stanu przedcukrzycowego* i następnych co najmniej 10 lat, w których cukrzyca typu 2 nie bywa zazwyczaj jeszcze rozpoznawana. Ponadto molekularne zmiany biologii komórek śródbłonna, w następstwie zjawiska *pamięci hiperglikemii*, utrzymują się przez okres dalszych 4–5 lat pomimo prawidłowego leczenia [3]. Przytoczone argumenty wskazują więc wyraźnie, że aktywne leczenie hipoglikemizujące, wpływające również na inne składowe zespołu metabolicznego, należy podejmować już na etapie hiperglikemii na czczo, a zwłaszcza nieprawidłowej tolerancji glukozy. Takie podejście powinno dotyczyć również innych ujawnianych w tym okresie czynników ryzyka miażdżycy.

Wyniki badania FIELD wydają się potwierdzać, że zasada wczesnego rozpoczęcia terapii u osób z zespołem metabolicznym lub innymi stanami klinicznymi prowadzącymi do rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej obejmuje również stosowanie fibratów. Wiadomo bowiem, że u osób z zespołem metabolicznym charakterystyczne cechy dyslipidemii w postaci niskiego stężenia frakcji HDL-C i wysokiego stężenia trójglicerydów, obserwuje się już przed klinicznym ujawnieniem miażdżycy [4]. HDL-C stanowi jeden z najważniejszych, endogennych układów antyoksydacyjnych stanowiących zasadniczą linię obrony przed rozwojem miażdżycy [5]. Zanotowany w badaniach

FIELD 5% wzrost stężenia tej frakcji lipidowej, przy niemal prawidłowych wartościach wyjściowych, nie może pozostać niezauważony. Z punktu widzenia kardiologa 5% wzrost stężenia HDL-C jest może niewielki, natomiast w opinii diabetologa stanowi istotne zjawisko kliniczne. Na znaczenie ochronne wysokich wartości stężenia frakcji HDL-C mogą wskazywać własne obserwacje dotyczące chorych z bardzo długim okresem trwania cukrzycy typu 1 (ponad 25 lat) bez klinicznych wykładników przewlekłych powikłań (w druku). Stężenia HDL-C u wszystkich chorych tej grupy przekraczały 60 mg/dl (1,5 mmol/l). Moim zdaniem świadczy to o tym, że wysokie stężenia HDL-C zapobiegają rozwojowi powikłań naczyniowych u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Niewątpliwie przejrzystość badania FIELD i w związku z tym rzetelność wyciąganych wniosków została wyraźnie podważona przez znaczny odsetek chorych z grupy *placebo* stosujących statyny.

Pewnym modelem postępowania uwzględniającego etapy rozwoju schorzenia może być leczenie hipoglikemizujące u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W okresie przedcukrzycowym i początkowych stadiach cukrzycy typu 2 jako najbardziej skuteczne powinny być stosowane *uwrażliwiacze* (metformina, tiazolidinediony) i/lub akarboza, natomiast pochodne sulfonylomocznika dopiero wtedy, gdy upośledzeniu ulega sekrecja insuliny [6, 7]. Insulinoterapię rozpoczyna się dopiero przy wtórnej nieskuteczności doustnych leków hipoglikemizujących. Sądzę, że analogiczne zasady powinno się stosować w farmakoterapii hipolipemizującej

u osób z zespołem metabolicznym. W początkowym etapie, gdy dominują zaburzenia gospodarki lipidowej w postaci niskich stężeń HDL-C i wysokich stężeń trójglicerydów, zasadniczym środkiem terapeutycznym powinny być więc fibraty. Statyny natomiast należałoby w tym ujęciu wdrażać w bardziej zaawansowanym stadium zespołu metabolicznego lub wcześniej, przy obecności izolowanych, wysokich wartości frakcji LDL-C.

Piśmiennictwo

1. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2293-300.
2. Hayden MR, Tyagi SC. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: a malignant transformation. *Cardiovasc Diabetol* 2004; 3: 1.
3. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetes complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835-43.
4. Executive summary of the third report of NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 28: 2486-97.
5. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1792-8.
6. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
7. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-94.

Co rozstrzygnęło badanie FIELD?

dr n. med. Krystyna Knypl

Niezależny dziennikarz medyczny, Warszawa



Szanuj władzę wnioskowania
Marek Aureliusz, *Rozmyślenia*

Czytając komentarz pióra prof. Tomasza Pasierskiego powiadamiający czytelników, że *badanie FIELD budzi wątpliwości co do roli fibratów w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę*, odnosi się wrażenie, że Autor koncentruje się

głównie na wieńcowych aspektach badania. Chorzy z cukrzycą typu 2 i zaburzeniami lipidowymi są też pod opieką innych specjalistów, a ich spojrzenie na FIELD może być inne.

W badaniu FIELD dowiedziono statystycznie znamiennej redukcji progresji albuminurii i częstości retinopatii wymagającej leczenia laserem. Czy taki wynik upoważnia do stwierdzenia, że *korzyści wynikające ze stosowania fenofibratu u chorych na cukrzycę typu 2 są dość skromne i niewątpliwie mniejsze niż korzyści zwią-*

zane ze stosowaniem statyn w tej samej populacji chorych, jak to określa prof. T. Pasierski?

Cukrzyca jest najczęstszą przyczyną ślepoty na całym świecie oraz schyłkowej niewydolności nerek w 35% w USA i w 11% w Europie [1]. Możliwość profilaktyki powikłań narządowych cukrzycy dzięki terapii fenofibratem jest największą udokumentowaną korzyścią badania FIELD. Jak wykazują dane próby FIELD, grupa otrzymująca placebo była znamienne częściej leczona ACE inhibitorami (grupa fenofibratu 44,9% vs 47,9% placebo, $p=0,003$), β -blokerami (24,1% vs 26,3%; $p=0,011$), diuretykami (21,3% vs 23,6%; $p=0,006$), digoksyną (4,9% vs 4,1%; $p=0,0045$). Jeszcze większe różnice występowały w odniesieniu do leków hipolipemicznych: średnie zużycie statyn w grupie placebo było znamienne częstsze (17,4%) niż w grupie fenofibratu (8,4%), $p<0,00001$. Na zakończenie badania w grupie placebo statyny stosowano znamienne częściej (36%) niż w grupie fenofibratu (19%), $p<0,0001$ [2].

Być może grupę placebo lepiej byłoby określić jako grupę nieotrzymującą fenofibratu? Była ona o wiele intensywniej leczona lekami hipolipemicznymi, hipotensyjnymi i krążeniowymi, co może tłumaczyć różnice w wieńcowej części wyników.

Wyniki próby FIELD uważam za interesujące, dostarczyły mi bowiem satysfakcji ze szczególnego powodu – potwierdziły na gruncie EBM to, co doświadczeni nefrologi i diabetolodzy [3] sygnalizowali od dawna, zawsze chętnie sięgając po fibry w leczeniu pacjentów z chorobami nerek lub cukrzycą, gdy ją, lecząc chorych z nadciśnieniem, miałam często dylemat: fibrat czy statyna? Próba FIELD dobrze wpisuje się w obserwacje czynione przez lekarzy praktyków, wybierających leki dla pacjenta, a nie dla protokołu badawczego.

Konieczność angażowania PET w dokumentowanie zmian w mikrokrążeniu mięśnia sercowego powoduje, że wiedza w tym zakresie nie jest tak rozległa jak wiedza o krążeniu wieńcowym. Już w bardzo wczesnych stadiach cukrzycy typu 2 aż u jednej trzeciej chorych występują zmiany w mikrokrążeniu sercowym [4]. Skoro odnotowano poprawę mikrokrążenia w siatkówce i w nerkach w następstwie leczenia fenofibratem, logiczne jest przypuszczenie, że nastąpiło to także w mięśniu sercowym. Jak wiadomo, nie tylko w życiu, ale i w medycynie często *najważniejsze jest niewidoczne dla oczu* [5].

W ciągu minionych 3 lat Autorka otrzymywała honoraria za artykuły, wykłady lub opracowanie materiałów edukacyjnych dla pacjentów od: Abbott Laboratories, Galenus, Farmedia, Fournier Pharma, Krka, Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie, Roche, Servier, a także travel grants od International Society of Hypertension (naukowy), Fournier Pharma (dziennikarski), Elli Lilly (dziennikarski).

Piśmiennictwo

1. Rodicio JL. Does antihypertensive therapy protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl. 2): S69-75.
2. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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: 1849-61.
3. Rojek-Trębicka J, Dubno B. Informacje ustne.
4. Momose M, Abletshauser C, Neverve J, et al. Dysregulation of coronary microvascular reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1675-9.
5. de Saint-Exupéry A. Mały Książę. Instytut Wydawniczy PAX, Warszawa 1969.