

LATVIJAS KARDIOLOGU BIEDRĪBA

FENOFIBRĀTA LIETOŠANA ATEROĢĒNĀS DISLIPIDĒMIJAS
UN HIPERTRIGLICERIDĒMIJAS KOREKCIJAI

ZINĀTNISKAIS NOLĒMUMS

SAGATAVOJUSI DARBA GRUPA:

prof. Andrejs Ērglis (darba grupas vadītājs),
prof. Andrejs Kalvelis, prof. Aivars Lejnieks, asoc. prof. Gustavs Latkovskis,
dr. Sanda Jēgere, dr. Iveta Mintāle, dr. Ilja Zakke

Rīga, 2012. gads

SATURA RĀDĪTĀJS

IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI	4
IEVADS.....	5
Mērķis	5
FENOFIBRĀTA IETEKME UZ PLAZMAS LIPĪDU RĀDĪTĀJIEM.	6
AR LIPĪDU RĀDĪTĀJIEM NESAIŠĪTĪE (PLEJOTROPIE) FENOFIBRĀTA EFEKTI.	6
FENOFIBRĀTA IETEKME UZ KARDIOVASKULĀRIEM NOTIKUMIEM.....	6
FENOFIBRĀTA IETEKME UZ CUKURA DIABĒTA MIKROANGIOPĀTISKAJĀM KOMPLIKĀCIJĀM.	8
PACIENTI AR SMAGU HIPERTRIGLICERIDĒMIJU (>10 MMOL/L).	8
FENOFIBRĀTU UN STATĪNU KOMBINĒTAS LIETOŠANAS DROŠĪBAS ASPEKTI.	8
REKOMENDĀCIJAS PAR FENOFIBRĀTU LIETOŠANU.....	9
ATSAUCES	10

Izdevējs: Latvijas Inovatīvās medicīnas fonds

Tehniskais atbalsts: Latvijas Invazīvās kardioloģijas attīstības biedrība
un Sistēmu inovācijas

IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

ABLH	augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns
CD	cukura diabēts
EKG	elektrokardiogramma
ESC/EAS	Eiropas Kardiologu biedrība (European Society of Cardiology / Eiropas Aterosklerozes biedrība (European Atherosclerosis Society)
HNS	hroniska nieru slimība
KVS	kardiovaskulārā slimība
MI	miokarda infarkts
PPAR α	peroksisomālie proliferatoru aktivētie α receptori
TG	triglicerīdi
ZBLH	zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns

IEVADS

ESC/EAS 2011. gada Dislipidēmiju ārstēšanas vadlīnijās norādīts, ka statīni ir izvēles hipolipidemizējošie līdzekļi KVS riska mazināšanai ļoti augsta, augsta un vidēja riska pacientiem.

Pacientiem, kuri saņem statīnu terapiju optimālās devās un kuriem sasniegts ZBLH mērķa līmenis (ļoti augsta riska pacientiem <1,8 mmol/L un augsta riska pacientiem <2,5 mmol/L), joprojām pastāv reziduālais risks. Reziduālais kardiovaskulārais risks ir būtisku makrovaskulāru un mikrovaskulāru komplikāciju iespējamība, kas joprojām pastāv arī pacientiem ar optimālu, vadlīnijām atbilstošu terapiju.

Uz augstu reziduālo risku norāda paaugstināts TG līmenis (>1,7 mmol/L) un pazemināts ABLH līmenis (sievietēm <1,2 mmol/l, vīriešiem <1,0 mmol/L), kas raksturo tā saukto aterogēno dislipidēmiju. Šāda dislipidēmija ir īpaši raksturīga pacientiem ar CD un metabolisko sindromu (1).

Eiropas vadlīnijās ieteikts apsvērt medikamentu lietošanu TG pazemināšanai augsta kopējā KV riska pacientiem, ja TG $\geq 2,3$ mmol/L un tos nevar koriģēt ar dzīvesveida izmaiņām (2). Fibrāti efektīvi pazemina TG līmeni arī pacientiem, kuri jau lieto statīnus. Fenofibrātam ir priekšrocības statīnu-fenofibrātu kombinētā ārstēšanā (2). Latvijā šobrīd pieejams tikai fenofibrāts.

Mērķis

Noteikt fenofibrātu lietošanas indikācijas aterogēnās dislipidēmijas un ļoti augstas hipertrigliceridēmijas korekcijai.

Zinātniskais nolēmums paredzēts primārās un sekundārās aprūpes ārstiem.

FENOFIBRĀTA IETEKME UZ PLAZMAS LIPĪDU RĀDĪTĀJIEM.

Fenofibrātu inducētās PPARa receptoru aktivācijas rezultātā TG līmenis pazeminās par 30–50% (2,3) un ZBLH līmenis – par 10–15%, kā arī samazinās mazo, blīvo ZBLH daļiņu skaits, uzlabojas ZBLH kvalitāte, tās kļūst mazāk aterogēnas (4). Iespējama arī ABLH paaugstināšanās par 10–15% (2,5), lai gan pacientiem ar CD šī ietekme ilgtermiņā ir vājāka (2).

AR LIPĪDU RĀDĪTĀJIEM NESAISTĪTIE (PLEJOTROPIE) FENOFIBRĀTA EFEKTI.

Fenofibrāta ietekmi uz sistēmisko iekaisuma aktivitāti un endotēlija disfunkciju jāvērtē kā antiaterosklerotisku efektu, kam varētu būt papildus nozīme kopējā KV riska samazināšanā (6,7).

FENOFIBRĀTA IETEKME UZ KARDIOVASKULĀRIEM NOTIKUMIEM.

Fenofibrāta ietekme uz KV notikumiem pēfita randomizētos klīniskos pētījumos *FIELD* un *ACCORD*.

Līdz šim lielākajā fenofibrātu pētījumā *FIELD* (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) piecu gadu laikā tika novērtēta mikronizētā fenofibrāta efektivitāte 9795 pacientiem ar 2. tipa CD. Pētījuma primārais mērķis – laiks līdz nefatālam MI vai koronārai nāvei.

KV notikumu skaita mazināšanās par 11% ($p=0,160$) fenofibrāta terapijas grupā nebija statistiski ticama, primārais mērķis netika sasniegts (8). Statistiski ticami ($p=0,010$) par 24% samazinājās nefatāla MI risks (8,9). Ieguvums galvenokārt bija saistīts ar nefatāla MI samazināšanos kopā ar nozīmīgu koronārās revaskularizācijas relatīvā riska samazināšanos par 21% (0,003) (8). *FIELD* pētījumā, veicot kontroles EKG, tika atklātas samērā biežas (36,8%) bezsāpju MI formas, kas raksturīgas 2. tipa CD pacientiem saistībā ar neiropātiju (9).

FIELD pētījuma papildus analizēs tika pēfita fenofibrāta ietekme uz KVS notikumiem pacientiem ar 2. tipa CD vai metabolisko sindromu. KVS riska mazināšanās tika novērota apakšgrupā pacientiem ar 2. tipa CD un aterogēno dislipidēmiju (TG $\geq 2,3$ mmol/L un ABLH līmeni $< 1,0$ mmol/L vīriešiem vai $< 1,2$ mmol/L sievietēm). Šajā apakšgrupā KVS notikumu risks samazinājās par 27% ($p=0,005$) (10,11). Pacientiem ar pazeminātu ABLH ($< 1,0$ mmol/L vīriešiem vai $< 1,2$ mmol/L sievietēm) un TG $> 1,7$ mmol/L KVS notikumu relatīvais risks samazinājās par 26% ($p=0,010$) (12).

ACCORD (Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes) randomizētā pētījumā 4,7 gadu laikā tika novēroti 5518 pacienti ar 2. tipa CD, kas papildus simvastatīnam saņēma placebo vai fenofibrātu. Kopējā pacientu grupā kombinētā terapija (simvastatīns un fenofibrāts) KV risku statistiski ticami nesamazināja, salīdzinot ar simvastatīna monoterapijas grupu (-8%, $p=0,320$). Pacientiem ar paaugstinātiem TG ($\geq 2,3$ mmol/L) un zemu ABLH ($\leq 0,88$ mmol/L) bija vērojami retāki KV notikumi, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju (interakcijas $p=0,057$) (13).

Apkopojot *ACCORD* pētījuma analīzes datus iepriekš precizētā dislipidēmijas pacientu apakšgrupā ar paaugstinātiem TG ($\geq 2,3$ mmol/L) un zemu ABLH ($\leq 0,88$ mmol/L), kombinēta fenofibrāta un simvastatīna terapija uzrādīja par 31% ($p=0,032$) mazāku KVS notikumu relatīvo risku (14,10).

Fenofibrātu terapeitiskās indikācijas apstiprina sešu pētījumu metaanalīze, kurā fibrāti samazināja kardiovaskulāro notikumu relatīvo risku par 29% ($p<0,001$) pacientiem ar paaugstinātu TG līmeni ($\geq 2,3$ mmol/L) un zemu ABLH ($\leq 0,88$ mmol/L); ja ir tikai paaugstināts TG līmenis, riska redukcija – par 25% ($p<0,00$), ja tikai pazemināts ABLH līmenis, riska redukcija – 16% ($p<0,001$). Nav ieguvuma no fenofibrātu terapijas, ja nav paaugstināti TG un pazemināts ABLH (-4%; $p=0,53$) (15).

FENOFIBRĀTA IETEKME UZ CUKURA DIABĒTA MIKROANGIOPĀTISKAJĀM KOMPLIKĀCIJĀM.

FIELD pētījumā fenofibrāta lietošana par 31% ($p=0,0002$) samazināja lāzerfotokoagulācijas (LFK) nepieciešamību, turklāt šis rezultāts nebija tieši saistīts ar lipīdu rādītājiem, akcentējot iepriekš minēto pleiotropo efektu lomu. (10.) Fenofibrāta ietekmi uz diabētiskās retinopātijas mazināšanu par 40% ($p=0,006$) apstiprināja arī ACCORD pētījuma acu apakšgrupas datu apkopojums (16). Tāpat *FIELD* pētījuma pēcanalizē pārlicecinoši (par 36%, $p=0,020$) samazinājās netraumatisku kāju amputāciju skaits pacientiem bez iepriekš diagnosticētas kāju maģistrālo asinsvadu okludējošas aterosklerozes (17), un albuminūrijas progresēšanas ātrums samazinājās par 14% ($p=0,0009$) (18).

PACIENTI AR SMAGU HIPERTRIGLICERIDĒMIJU (>10 MMOL/L).

Paaugstināti TG var būt akūta pankreatīta iemesls (10% gadījumu). Pacientiem var attīstīties pankreatīts, ja TG koncentrācija pārsniedz 5 mmol/L. Pankreatīta profilakses nolūkos TG pazeminošā terapija apsverama pacientiem, kuriem TG ≥ 5 mmol/L, un ir obligāta pacientiem ar TG ≥ 10 mmol/L (2).

FENOFIBRĀTU UN STATĪNU KOMBINĒTAS LIETOŠANAS DROŠĪBAS ASPEKTI.

ACCORD pētījuma datu analīze apstiprina, ka pacientiem ar paaugstinātiem TG ($\geq 2,3$ mmol/L) un pazeminātu ABLH ($\leq 0,88$ mmol/L) fenofibrāta un statīna kombinētā terapija ir samērā labi panesama un droša, un kombinācijā blakņu risks šai pacientu grupā ļoti būtiski nepieaug (10,19). Tomēr jāpatur prātā iespējamā transamināžu un kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanās (14). Jāņem arī vērā, ka, lietojot fenofibrātu, iespējama nozīmīga kreatīnīna līmeņa paaugstināšanās (8). Fenofibrāts var paaugstināt arī homocisteīna līmeni. Šo izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. No pēcpētījuma analīzēm un FDA ziņojuma pastāv bažas, ka, salīdzinot ar vīriešiem, sievietēm, lietojot fenofibrātu, ir lielāks KV notikumu risks, tomēr šī secinājuma klīnisko nozīmīgumu vajag precizēt (14,20). *FIELD* pētījumā pacientiem ar paaugstinātu TG līmeni biežāk novēroja pankreatīta un plaušu embolijas risku (8).

REKOMENDĀCIJAS PAR FENOFIBRĀTU LIETOŠANU.

1. Paaugstināts TG līmenis un zems ABLH ir uzskatāmi par neatkarīgiem KVS riska faktoriem (papildus ZBLH), kam jāpievērš uzmanība, pielietojot hipolipidemizējošu terapiju.
2. Fibrāti efektīvi pazemina TG, tādēļ paaugstināts TG līmenis ir galvenais fenofibrātu terapijas uzsākšanas kritērijs, ja dzīvesveida izmaiņas un statīnu terapija nav bijusi pietiekami efektīva, lai sasniegtu mērķa lielumus. Fenofibrātu spēja paaugstināt ABLH pacientiem ar CD ir ierobežota.
3. Augsta un ļoti augsta KV riska pacientiem ar kombinētu dislipidēmiju (īpaši pacientiem ar cukura diabētu un/vai metabolisku sindromu), kuriem ar maksimālu vai optimālu statīnu monoterapiju un dzīvesveida korekciju saglabājas augsts TG līmenis ($\geq 2,3$ mmol/L), ir apsverama fenofibrātu pievienošana statīniem.
4. Lai gan statīnu kombinācija ar fibrātiem var paaugstināt miopātiju risku, statīnu kombinācija ar fenofibrātu ir pietiekami droša. Tomēr ieteicams:
 - a. uzsākot kombinēto farmakoterapiju, veikt kreatīnkināzes un aminotransferāžu regulāru pārbaudi (pirmo reizi ne vēlāk kā pēc četrām nedēļām),
 - b. pacientiem ar HNS ievērojama papildus piesardzība un obligāti nepieciešama regulāra nieru funkcijas pārbaude.
5. Pankreatīta profilakses nolūkos fenofibrāta lietošana jāuzsāk nekavējoties, ja TG ≥ 10 mmol/L. Pacientiem var attīstīties pankreatīts, ja TG ir robežās virs 5 mmol/L.

ATSAUCES

1. Sandeep Ajoy Saha. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease – a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J*. Nov. 2007; 154, 943–953
2. ESC/EAS Guidelines. *Eur Heart J*. 2011; 32:1769–1818
3. Evans M, Roberts A, Davies S, Rees A. Medical lipid-regulating therapy: current evidence, on-going trials and future developments. *Drugs* 2004; 64, 1181–1196
4. Dachet C, Cavallero E, Martina C, et al., Effect of gemfibrozil on the concentration and composition of very low density and low density lipoprotein subfractions in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis*. 1995; 113, 1–9
5. Malmendier CL, Delcroix C. Effects of fenofibrate on high and low density lipoprotein metabolism in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1985; 55, 161–169
6. Chapman M.J, Ginsberg HN, Amarenco P, et.al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011; 32:1345–1361
7. Goetze S, Eilers F, Bungenstock A, et al., PPAR activators inhibits endothelial cell migration by targeting Akt. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293, 1431–1437
8. 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): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366, 1849–1861
9. Burgess DC, Hunt D, Li L, et al., Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010; 31(1), 92–99
10. Elam M.B., Lovato L.C., Ginsberg N.H. Clinical Trial Report. The ACCORD-Lipid study: implication for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Future Medicine. Clin.Lipidol*. 2011 6(1); 9–20
11. Sott R., O'Brien R., Fulcher G. Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9,795 Individuals With Type 2 Diabetes and Various Components of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2009; 32:493–498
12. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients; *Diabetes and Vascular Disease Research*. Nov. 2008
13. Ginsberg H.N., Marshall B., Elam M.D. Effect of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. The ACCORD Study Group. *N Engl J Med*. 2010; 362:1563–574
14. Lipanhtyl zāju apraksts. *Saskaņots ZVA* 07.04.2011
15. Lee M., Jeffray L.S., Towfighi A. Efficacy of Fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2011; 217:492–498
16. Chew E.Y., Ambrosius W.T., Davis M.D. Effect of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. The Accord Study Group and Accord Eye Study Group. *N Engl J Med* 2010; 363:233–244
17. Rajamani K, Colman PG, on behalf of the FIELD study Investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373, 1780–1788
18. Davis T.M., Ting R, Best J.D. et al., Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011; 54:280–290
19. Jun M., Foote C., Jichebg L. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. May 29. 2010; 1845–1938
20. FDA Drug Safety Communication:Review update of Trilipix (fenofibric acid) and the ACCORD Lipid trial. Nov 9, 2011

