

# Czy dodawać fibrat do statyny?

Jody Lounsbury, PharmD, BCPS<sup>1</sup>

Shailendra Prasad, MD, MBBS, MPH<sup>1</sup>

Kate Rowland, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North Memorial Family Medicine Residency, University of Minnesota, Minneapolis, USA

<sup>2</sup> Department of Family Medicine, University of Chicago, USA

pod red. dr. Johna Hicknera, Cleveland Clinic, Ohio, USA

Add a fibrate to a statin?

The Journal of Family Practice 2010;59(10):582-584

Tłum. dr n. med. Krzysztof Kurek

Większości pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią dodanie fibratu do schematu leczenia nie wywiera korzystnego wpływu na punkty końcowe dotyczące układu krążenia.

## Zmiana praktyki klinicznej

Nie należy rutynowo dodawać fibratu do statyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>1</sup>

### Siła rekomendacji:

B: Oparta o wyniki dobrych jakościowo badań klinicznych z randomizacją prowadzonych z grupą kontrolną

## Opis przypadku

60-letni mężczyzna z chorobą wieńcową i cukrzycą zgłosił się do poradni lekarza rodzinnego w celu wykonania rutynowej oceny stopnia dyslipidemii, z powodu której otrzymuje statynę. Wyniki lipidogramu wykonanego na czczo były następujące: cholesterol LDL 70 mg/dl, triglicerydy 200 mg/dl i cholesterol HDL 30 mg/dl. Czy temu pacjentowi należy zlecić dodatkowe przyjmowanie fenofibratu?

Osoby z cukrzycą typu 2 to grupa o podwyższonym ryzyku wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Zgodnie z zaleceniami NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel), dotyczącymi leczenia dyslipidemii, docelowym stężeniem cholesterolu LDL jest <100 mg/dl (opcjonalnie <70 mg/dl), cholesterolu HDL >40 mg/dl, a triglicerydów <150 mg/dl. Zalecenia przewidują stosowanie statyny w skojarzeniu z fenofibratem u pacjentów z podwyższonym stężeniem triglicerydów i niskim poziomem cholesterolu HDL pomimo stosowania statyny w monoterapii.<sup>2</sup>

## Nie dowiedziono korzystnego wpływu leczenia skojarzonego na przeżycie

Wiadomo, że podawanie fibratu w monoterapii osobom z cukrzycą typu 2 zmniejsza częstość występowania ciężkich incy-

dentów sercowo-naczyniowych.<sup>3,4</sup> Wiemy również, że dodanie fibratu do statyny ułatwia osiągnięcie pożądanych stężeń cholesterolu HDL i triglicerydów. Niemniej brakuje dowodów wyższości leczenia skojarzonego przy użyciu fibratu i statyny nad statyną stosowaną w monoterapii pod względem wpływu na przeżycie. Ponadto istnieje obawa, że leczenie skojarzone może powodować podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Do czasu ukazania się wyników badania, którego dotyczy niniejsza publikacja, zagadnień związanych z całkowitymi korzyściami (i ryzykiem) wynikającymi z łączenia fibratów ze statynami u pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią nie analizowano w dużych badaniach z randomizacją i grupą kontrolną.

## Podsumowanie wyników badania

### Statyna + fibrat = minimalne korzyści dla większości pacjentów

Projekt badawczy ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) należy do największych badań klinicznych przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.<sup>5</sup> Analizowano trzy strategie zmniejszania ryzyka wystąpienia ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych: intensywniejsze (w porównaniu ze standardowym leczeniem hipoglikemizującym) obniżanie stężenia glukozy we krwi, intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego w porównaniu ze standardową kontrolą wartości ciśnienia oraz leczenie zaburzeń lipidowych przy użyciu dwóch leków – fibratu skojarzonego ze statyną – w porównaniu ze statyną stosowaną w monoterapii. Niniejsze podsumowanie koncentruje się na lipidowym ramieniu badania ACCORD.<sup>1</sup>

Wszyscy uczestnicy badania mieli cukrzycę typu 2, a stężenie HbA<sub>1c</sub> ≥7,5%. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 40-79 lat z klinicznie udowodnioną chorobą wieńcową oraz pacjentów w wieku 55-79 lat z subkliniczną postacią choroby wieńcowej lub ≥2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego innymi niż cukrzyca. Do lipidowego ramienia próby kwalifikowano pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL w zakresie od

60 do 180 mg/dl, stężeniem cholesterolu HDL <55 mg/dl u kobiet i osób rasy czarnej i <50 mg/dl we wszystkich pozostałych grupach oraz ze stężeniem triglicerydów <750 mg/dl u osób nie stosujących leczenia hipolipemizującego i <400 mg/dl u osób stosujących to leczenie. Uczestnicy (n=5518) rozpoczęli udział w badaniu od fazy otwartej, w której otrzymywali symwastatynę w dawce 20 mg, zwiększanej w przypadku nieuzyskania docelowych wartości cholesterolu LDL. Po upływie miesiąca pacjentów losowo przydzielono do grupy stosującej fenofibrat lub placebo. Średni czas obserwacji wynosił 4,7 roku.

- **Pierwszorzędownym punktem końcowym** był pierwszy ciężki incydent sercowo-naczyniowy, w tym zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego w ciągu roku wynosiła 2,2% (n=291) w grupie stosującej fenofibrat i statynę oraz 2,4% (n=310) w grupie stosującej placebo. Różnica pomiędzy grupami była statystycznie nieznamienista (p=0,32).

W analizie z podziałem na płci pierwszorzędowny punkt końcowy w 4,7-letnim okresie obserwacji wystąpił u 11,2% mężczyzn z grupy stosującej fenofibrat i statynę oraz u 13,3% mężczyzn z grupy przyjmującej placebo. U kobiet analogiczne parametry przybrały wartości odpowiednio 9,1% i 6,6% (p=0,01). Podsumowując, leczenie skojarzone przyniosło niewielką korzyść mężczyznom i okazało się szkodliwe dla kobiet.

- **W analizie przeprowadzonej w podgrupach wykazano dodatkową korzyść** ze stosowania fenofibratu u pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem triglicerydów ( $\geq 204$  mg/dl) i towarzyszącym mu bardzo niskim wyjściowym stężeniem cholesterolu HDL ( $\leq 34$  mg/dl). Osoby spełniające te kryteria stanowiły 16% łącznej liczby uczestników. Częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego w tej podgrupie pacjentów oceniono na 12,4% wśród osób stosujących jednocześnie fenofibrat i statynę oraz 17,3% u osób otrzymujących placebo (p=0,057). Liczba osób, które należało leczyć, żeby uniknąć jednego ciężkiego incydentu sercowo-naczyniowego, podczas 4,7 roku obserwacji wynosiła 20.
- **Działania niepożądane były porównywalne w obu grupach.** U niewielkiej liczby pacjentów doszło do wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej powyżej trzykrotności górnej granicy wartości prawidłowych (1,9% w grupie stosującej fenofibrat i statynę oraz 1,5% w grupie stosującej statynę). Podawanie badanego leku przerwano u 66 pacjentów (2,4%) z grupy przyjmującej fenofibrat i statynę (podawanie placebo przerwano u 30 pacjentów [1,1%] z grupy otrzymującej statynę). Dawkę fenofibratu lub statyny zmniejszono u 440 pacjentów (15,9%) z grupy stosującej fenofibrat i placebo oraz u 194 pacjentów (7%) z grupy leczonej statyną. Powodem redukcji dawki było obniżenie wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego. Nie wystąpiły znamienne różnice w częstości przeprowadzania hemodializ ani częstości występowania schyłkowej choroby nerek (75 pacjen-

tów z grupy stosującej fenofibrat i statynę i 77 pacjentów z grupy przyjmującej statynę).

## Co nowego

### Uzyskaliśmy dowody na to, że leczenie skojarzone nie zmniejsza ryzyka

Niniejsze badanie przyniosło odpowiedź na pomijane dotychczas pytanie o skuteczność leczenia skojarzonego przy użyciu fibratu i statyny u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z cukrzycą typu 2. Wyniki nie potwierdzają zasadności rutynowego stosowania leczenia skojarzonego jako alternatywy dla statyny podawanej w monoterapii u większości pacjentów z cukrzycą. W szczególności leczenie skojarzone przy użyciu symwastatyny i fenofibratu nie zmniejszyło ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru ani zgonu związanego z chorobą układu krążenia w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii.

Z badania wynika również, że kobiety z cukrzycą i hiperlipidemią nie powinny być leczone jednocześnie statyną i fibratem. Z kolei korzyść z leczenia skojarzonego u mężczyzn (n=50) jest znikoma. Grupą, w której terapia skojarzona przyniosła najlepsze rezultaty, okazały się osoby z wyjściowym stężeniem cholesterolu HDL  $\leq 34$  mg/dl i wyjściowym stężeniem triglicerydów  $\geq 204$  mg/dl. Niemniej znalazło się w niej jedynie 16% wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, a różnica na korzyść leczenia skojarzonego była bliska granicy znamienności statystycznej. Pomimo tych zastrzeżeń stosowanie terapii skojarzonej w tak zdefiniowanej grupie pacjentów wydaje się uzasadnione, przynajmniej do czasu uzyskania wiążących dowodów badawczych.

## Ograniczenia badania

### Dawka statyny inna niż stosowana rutynowo

W badaniu stosowano niską dawkę statyny. Średnia dawka dobową symwastatyny wynosiła 22,3 mg w grupie stosującej fenofibrat i statynę oraz 22,4 mg w grupie otrzymującej placebo. Były to dawki o wiele niższe od stosowanych w rutynowej praktyce (tj. 40 lub 80 mg). Zastosowanie wyższej dawki statyny mogłoby zniwelować wszystkie różnice dotyczące pierwszorzędownego punktu końcowego pomiędzy grupami.

## Wyzwania

### Postulowana zmiana w praktyce klinicznej jest sprzeczna z zaleceniami NCEP

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi NCEP ATP III leczenie skojarzone przy użyciu fibratu i statyny jest zalecanym sposobem postępowania u wszystkich pacjentów, u których statyna w monoterapii nie wystarcza do uzyskania docelowych stężeń lipidów. Ta niezgodność jest największym wyzwaniem związanym z naszym zaleceniem zakładającym wstrzymanie się od stosowania leczenia skojarzonego u większości pacjentów z cukrzycą. Część lekarzy będzie postępować zgodnie z zaleceniami ATP III, a wbrew naszemu stanowi-

sku, mając większe zaufanie do ogólnokrajowych standardów postępowania.

Kolejnym wyzwaniem jest „kliniczna inercja” rozumiana jako niechęć lekarzy do przerywania terapii u tych pacjentów, którzy już otrzymują jednocześnie i fibrat, i statynę. W końcu, grupą oporu mogą być lekarze-specjaliści wierni praktyce stosowania razem fibratu i statyny u wszystkich pacjentów z cukrzycą, u których nie udaje się uzyskać docelowych wartości lipidów przy użyciu statyny stosowanej w monoterapii,

#### Piśmiennictwo:

1. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
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;162:2597-2604.
4. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
5. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99:21i-33i.

#### Komentarz:

prof. dr hab. med.

Barbara Idzior-Waluś

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum,  
Uniwersytet Jagielloński, Kraków

**W**artykule pt. „Czy dodawać fibrat do statyny?”<sup>1</sup> Lounsbery i wsp. poruszają bardzo istotny problem kliniczny, jakim są zmiany w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej w celu zapobieżenia powikłaniom makroangiopatycznym na podstawie wyników ramienia lipidowego badania ACCORD (ACCORD Lipid Study).<sup>2</sup> Przedmiotem badania ACCORD Lipid Study była ocena wpływu leczenia dyslipidemii cukrzycowej za pomocą monoterapii statyną w porównaniu z leczeniem skojarzonym statyną i fibratem na zdarzenia w układzie krążenia. Do badania włączono 5518 chorych z cukrzycą typu 2, w tym 31% kobiet. U 37% pacjentów wystąpił wcześniej incydent w układzie krążenia. Średni wiek chorych wynosił 62,3 roku, wskaźnik masy ciała 32,3 kg/m<sup>2</sup>, a HbA<sub>1c</sub> 8,3%. Wyjściowe wartości lipidów niewiele odbiegały od norm zalecanych przez PTD<sup>3</sup>: średnie stężenie cholesterolu LDL 2,61 mmol/l, cholesterol HDL 0,98 mmol/l i triglicerydy (mediana) 0,83 mmol/l. Leczenie skojarzone przyniosło podobną redukcję stężenia cholesterolu LDL, nieco większą redukcję stężenia triglicerydów i niewielki wzrost stężenia cholesterolu HDL niż monoterapia statyną (odpowiednio 0,49 v. 0,54 mmol/l, p=ns; 0,47 v. 0,18 mmol/l, p<0,001; i 0,09 v. 0,06 mmol, p=0,01). W badaniu stwierdzono, że leczenie skojarzone statyną i fibratem nie zmniejsza liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z monoterapią statyną, czego można było oczekiwać na podstawie zmian stężeń po leczeniu. We

a lekarze rodzinni mogą obawiać się zmieniania zaleceń specjalistów.

#### Oświadczenie

PURLs Surveillance System jest częściowo finansowany z grantu UL1RR024999 ufinansowanego przez National Center for Research Resources. Grant jest nagrodą (Clinical Translational Science Award) dla University of Chicago. Wyłączną odpowiedzialność za tekst ponoszą jego autorzy. Zawarte w nim treści mogą nie odzwierciedlać oficjalnego stanowiska National Center for Research Resources ani National Institutes of Health.

Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

wcześniej zdefiniowanej podgrupie osób charakteryzującej się podwyższonym stężeniem triglicerydów w zakresie najwyższego tercyla ( $\geq 2,3$  mmol/l) i stężeniem cholesterolu HDL w zakresie najniższego tercyla ( $\geq 0,88$  mmol/l) obserwowano dążenie do większego efektu terapeutycznego leczenia skojarzonego: w 31% przypadków odnotowano zmniejszenie liczby pierwotnych punktów końcowych z 17,3 do 12,4%, ( $p=0,057$  dla interakcji). Na podstawie wyników badania ACCORD Lipid Lounsbery i wsp. podkreślają, że nie należy rutynowo stosować fibratów u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych statynami, ponieważ nie powoduje to zmniejszenia ryzyka wystąpienia makroangiopatii. Natomiast w podgrupie osób z dyslipidemią charakteryzującą się podwyższeniem stężenia triglicerydów i jednoczesnym obniżeniem stężenia cholesterolu HDL według Lounsbery i wsp. w świetle badania ACCORD leczenie skojarzone wydaje się uzasadnione. Wyniki badania ACCORD udowodniły ponadto, że terapia skojarzona jest bezpieczna.

Według zaleceń PTD, a także innych paneli ekspertów, podstawowe znaczenie w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej ma modyfikacja stylu życia oraz stosowanie statyn.<sup>3</sup> Statyny głównie obniżają stężenie cholesterolu LDL i nie zabezpieczają pacjentów przed ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych wynikającym z niskiego stężenia cholesterolu HDL i wysokiego stężenia triglicerydów.<sup>4</sup> U pacjentów, u których nie udaje się uzyskać docelowych stężeń lipidów za pomocą monoterapii statyną, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca rozważanie zwiększenia dawki statyny lub dodanie fibratu do statyny. Wyniki badania ACCORD nie wpływają więc istotnie na dotychczas obowiązujące zalecenia dotyczące stosowania leczenia sko-

jarzonego u chorych z cukrzycą, niemniej sugerują znaczenie współistnienia podwyższonego stężenia triglicerydów i obniżenia poziomu cholesterolu HDL przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia skojarzonego. Metaanaliza badań z zastosowaniem fibratów u 45 058 pacjentów potwierdza wyniki badania ACCORD – u osób z wyższym stężeniem triglicerydów redukcja ryzyka była proporcjonalnie większa.<sup>5</sup>

Lounsbery i wsp. podkreślają, że w badaniu ACCORD pacjenci będący kandydatami do terapii skojarzonej stanowili tylko około 17% badanej grupy, szacuje się jednak, że w całej populacji osób z cukrzycą typu 2 może to być około 30% chorych. Analiza porównawcza wcześniej sprecyzowanych podgrup pacjentów wykazała istotną interakcję efektu leczenia w zależności od płci ( $p < 0,01$ ), z gorszymi wynikami terapii skojarzonej u kobiet. W związku z tą obserwacją Lounsbery i wsp. zalecają, aby nie stosować terapii skojarzonej u kobiet. Nie podano wyników badania punktów końcowych u kobiet z wysokim stężeniem triglicerydów i niskim cholesterolem HDL, być może z powodu małej liczby pacjentek. Trudno też znaleźć uzasadnienie tej obserwacji. Zjawisko to może być zatem przypadkowe i wymaga dalszych badań. Lounsbery krytykuje stosowanie małych dawek statyn w badaniu ACCORD, ale takie dawki w terapii skojarzonej zalecają producenci.

Należy zaznaczyć, że leczenie skojarzone statyną i fibratami wiązało się ze zmniejszeniem progresji retinopatii oraz albuminurii mimo podwyższenia stężenia kreatyniny,<sup>6</sup> co rzuca nowe światło na zastosowanie fibratów w prewencji mikroangiopatii.

W podsumowaniu należy podkreślić, że dodanie fibratu do statyny redukuje ryzyko rezydualne tylko u pacjentów z odpowiednim profilem lipidowym (personalizacja leczenia). Badania kliniczne z zastosowaniem terapii skojarzonej niacyną i statyną oraz badania nowych leków wpływających na stężenie cholesterolu HDL – inhibitorów białka przenoszącego estry cholesterolu – w skojarzeniu ze statyną przyniosą być może pomysł na to, jak zmniejszyć ryzyko wystąpienia zdarzeń w układzie krążenia u chorych z cukrzycą.

#### Piśmiennictwo:

1. Lounsbery J, Prasad S, Rowland K. Add a fibrate to a statin? *J Fam Med* 2010;59(10):582-584.
2. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diabetologia Praktyczna* 2010;11(supl. A):A16-A18.
4. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL-cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
5. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
6. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(3):233-44.