

Studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)

Jindřich Špinar, Jiří Vítovec*

*Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, *I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika*

Špinar J, Vítovec J* (Interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, *I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika). **Studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)**. *Cor Vasa* 2006;48(1):32-34.

Studie FIELD byla představena na kongresu American Heart Association (AHA) v Dallasu v listopadu 2005 a současně publikována v časopise LANCET. Zkoumala u 9 795 diabetiků účinek fenofibrátu ve srovnání s placebem u nemocných s normálním nebo mírně zvýšeným cholesterolem a triglyceridy < 5 mmol/l. Studie prokázala snížení kardiovaskulárních příhod ($p = 0,035$), ale při současném statisticky nevýznamném vzestupu celkové mortality ($p = 0,18$) i zvýšení kardiovaskulární mortality ($p = 0,41$). Studie prokázala bezpečnost léčby fibrátem s výskytem nežádoucích účinků < 1,0 %.

Klíčová slova: Diabetes mellitus – Dyslipidemie – Fenofibrát – Kardiovaskulární riziko

Špinar J, Vítovec J* (Department of Medicine-Cardiology, Brno University Hospital, *Department of Medicine-Cardiac Angiology I, St Anna's University Hospital, Brno, Czech Republic). **FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)**. *Cor Vasa* 2006;48(1):32-34.

The FIELD study was presented at the American Heart Association (AHA) annual meeting held in Dallas, Texas, USA in November 2005 and published simultaneously in *The Lancet*. The study was designed to assess, in a total of 9,795 patients with diabetes, the effect of fenofibrate vs. placebo in individuals with normal or mildly increased cholesterol and triglycerides < 5 mmol/l. The study demonstrated a decrease in cardiovascular events ($p = 0.035$); this, however, was associated with a non-significant rise in total ($p = 0.18$) and cardiovascular mortality ($p = 0.41$). FIELD documented the safety of fibrate therapy with an incidence of side effects < 1.0%.

Key words: Diabetes mellitus – Dyslipidemia – Fenofibrate – Cardiovascular risk

Adresa: prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní-kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) byla jednou z nosných studií kongresu Americké kardiologické asociace v Dallasu v první polovině listopadu 2005. Studie FIELD měla otevřít otázku, zda půjde další výzkum cestou kombinací léčby dyslipidemie nebo cestou malá vs. velká dávka statinu. Studie FIELD kromě sekce HOT lines byla představena na nejčestnějším místě Dallasu v tzv. Hall of State (tři dny předtím zde byla předávána státní vyznamenání při příležitosti tzv. Veterans day).

Fibráty upravují typické poruchy lipidů u diabetes mellitus 2. typu, doposud však nebyla navržena žádná studie specificky uspořádaná tak, aby u tohoto onemocnění zhodnotila úlohu fibrátů v prevenci kardiovaskulárních příhod. Přitom diabetes mellitus 2. typu je onemocnění, které se vyskytuje stále častěji a je spojeno s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V České republice je v současnosti asi 750 000 diabetiků, většinou druhého typu.

Koncentrace celkového cholesterolu se v krvi mezi pacienty s diabetes mellitus 2. typu a nediabetickou populací podobného věku významněji neliší.⁽¹⁾ Při vyšetření lipoproteinových frakcí se však ukazuje, že osoby s diabetem mají častěji podprůměrnou koncentraci HDL-cholesterolu a zvýšenou koncentraci

triglyceridů,⁽²⁾ přičemž současný výskyt obou těchto faktorů je nezávislým přidatným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční.⁽³⁾ Zajímavé je, že koncentrace LDL-cholesterolu nejsou u diabetiků výrazněji odlišné od nediabetiků, ale částice LDL bývají menší a mají často vyšší hustotu, což je považováno za proaterogenní stav.⁽⁴⁾

Výsledky Helsinky Heart Study,⁽⁵⁾ v níž bylo testováno podávání fibrátů (gemfibrozilu) mužům a ženám s hypercholesterolemií bez předchozí známé ICHS, ukázaly významné snížení koronárních příhod (ne však mortality), přičemž pokles u malého počtu osob s diabetes mellitus se jevil výraznější (statisticky ovšem nesignifikantní).⁽⁶⁾

Mnoho lékařů považuje podávání fibrátů u diabetes mellitus 2. typu za opodstatněné a logické. Fibráty jsou v klinické praxi užívány již dlouho, jsou dobře tolerovány a mají jen minimum nežádoucích účinků. Fenofibrát je hojně užívaný lék, který je na trhu déle než 20 let a je účinným lékem při snižování triglyceridů a zvyšování HDL-cholesterolu.⁽⁷⁾ I když se účinky na lipidové frakce mohou lišit podle sledované populace, při dlouhodobém podávání je pozorován pokles celkového cholesterolu asi o 15 %, což je způsobeno poklesem LDL-cholesterolu. Současně je

pozorováno zvýšení HDL-cholesterolu o 10–15 % a snížení triglyceridů o 30–40 %.^(7,8) Bylo popsáno i snížení fibrinogenu asi o 15 %.⁽⁷⁾

Studie FIELD byla navržena tak, aby poskytla randomizované důkazy o tom, zda výrazné účinky fenofibrátů na diabetický typ poruchy lipidů znamenají nezávislý klinický přínos z hlediska kardiovaskulárních příhod.

V období od zahájení studie FIELD až po její ukončení byly publikovány výsledky tří velkých klinických studií s fibráty – studie VA-HIT (Veterans Low-HDL Cholesterol Intervention Trial), studie BIP (Bezofibrate Infarct Prevention) a studie DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study).^(9–12)

První dvě se omezily na pacienty v sekundární prevenci – po prodělaném infarktu myokardu – a bylo v nich zjištěno snížení kardiovaskulárních příhod u nemocných s nízkým HDL-cholesterolem a vysokými triglyceridy. Ve studii VA-HIT u diabetiků bylo pozorováno i snížení mortality. Ve studii DAIS bylo prokázáno zpomalení progresu aterosklerózy u diabetiků.

Ve studii FIELD bylo randomizováno 9 795 diabetiků (ve věku 50–75 let) s cholesterolem 3,0–6,5 mmol/l a s triglyceridy 1,0–5,0 mmol/l na léčbu fenofibrátem (200 mg) nebo placebem.⁽¹³⁾ Všem byla doporučena dietní opatření. Vylučovacím kritériem byla například léčba jiným hypolipidemikem nebo renální nedostatečnost (kreatinin > 130 mmol/l). Mezi randomizovanými pacienty převažovali nemocní s neznámou ICHS (n = 7 683) a muži (n = 6 139). Studie probíhala v Austrálii, na Novém Zélandě a ve Finsku.

Na začátku studie byla čtyřtýdenní úvodní fáze s dietními opatřeními, následovaná šestitýdenní fází jednoduše zaslepené s placebem. Pokud nemocní neměli kardiovaskulární příhodu, následovala šestitýdenní zaslepená fáze s 200 mg fenofibrátu denně. Pokud nemocní ani po této fázi neměli kardiovaskulární příhodu, byli randomizováni na léčbu 200 mg mikronizovaného fenofibrátu nebo odpovídající kapsli placeba. Vstupní charakteristiku nemocných ukazuje *tabulka I*.

Tabulka I

Vstupní charakteristika ve studii FIELD

Parametr	Placebo	Fibrát	p
Počet nemocných	4 990	4 895	
Věk (roky)	62	62	NS
Starší než 65 let (%)	41	40	NS
Ženy (%)	37	37	NS
HbA _{1c} (%)	6,9	6,9	NS
TKs (mm Hg)	141	141	NS
TKd (mm Hg)	82	82	NS
ICHS (%)	22	22	NS
Antiagregační léčba (%)	32	32	NS
ACE-I (%)	35	35	NS
Antagonisté A II (%)	5	6	NS
Betablokátory (%)	15	15	NS
Blokátory Ca	20	21	NS
Pouze dieta (%)	26	26	NS
Perorální antidiabetika (%)	68	68	NS
Inzulin (%)	14	14	NN
Statin	0	0	NS

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, TKs – tlak krve systolický, TKd – tlak krve diastolický, ICHS – ischemická choroba srdeční, ACE-I – inhibitory ACE

Z tabulky je patrné, že se jednalo o naprosto srovnatelné skupiny s vysokým kardiovaskulárním rizikem, samotný diabetes mellitus zvyšuje kardiovaskulární riziko u mužů dvojnásobně a u žen dokonce čtyřnásobně. Na začátku studie nesměli být nemocní léčeni statinem. V průběhu studie, kdy se objevily další pozitivní důkazy pro statiny, mohly být statiny do léčby přidány; na konci studie pak 36 % nemocných v placebové větvi a pouze asi 19 % pacientů ve fibrátové větvi mělo jinou medikaci (snížující cholesterol), především statin ($p < 0,001$). Výsledky studie FIELD ukazuje *tabulka II*.

Tabulka II
Výsledky studie FIELD

Příhoda	Placebo (n = 4 900)			Fenofibrát (n = 4 895)			<i>p</i>
	Počet	%	Počet na 1 000 paciento- roků	Počet	%	Počet na 1 000 paciento- roků	
Primární cíl							
Koronární příhody	288	6	11,7	256	5	10,4	0,16
Koronární úmrtí	93	2	3,7	110	2	4,4	0,22
Nefatální infarkt myokardu	207	4	8.4	158	3	6,4	0,010
Sekundární cíl							
Kardiovasku- lární příhody	683	14	29,0	612	13	25,8	0,035
Kardiovasku- lární mortalita	127	3	5,1	140	3	5,6	0,41
Celková mortalita	323	7	12,9	356	7	14,2	0,18
Všechny cévní mozkové příhody	175	4	7,1	158	3	6,4	0,36
Koronární revaskularizace	364	7	15,0	290	6	11,9	0,003
Všechny revakularizace	471	10	19,7	380	8	15,8	0,001

Studie FIELD neprokázala snížení celkové ani kardiovaskulární mortality u diabetiků léčbou fenofibrátem. Při retrospektivní analýze dospěli autoři k závěru, že hlavní příčinou byl téměř dvojnásobný počet nemocných léčených statinem v průběhu studie (v placebové větvi) oproti větvi s aktivní léčbou. Proto také rozdíly v lipidovém spektru, které byly významné po prvních čtyřech měsících léčby, byly poměrně malé na konci studie. Při analýze podskupin byl větší účinek fenofibrátu na primární cíl pozorován u nemocných bez známé ischemické choroby srdeční a u nemocných s nízkým HDL-cholesterolem. Jako zásadní ponaučení z této studie vyplývá, že léčba fibráty je velmi bezpečná, počet nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem, nenahrazuje však léčbu statiny. Budeme-li na diabetiky pohlížet jako na nemocné v sekundární prevenci nebo alespoň jako na nemocné s vysokým kardiovaskulárním rizikem, pak základem léčby by mělo být dosažení cílových hodnot cholesterolu především pomocí statinu. Ke statinu pravděpodobně budeme do kombinace moci přidat i fibrát.

mortalitní údaje o této kombinaci jsou očekávány v roce 2009, kdy bude ukončena studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes).

LITERATURA

1. Laakso M, Voutilainen E, Sarlund H, et al. Serum lipids and lipoproteins in middle aged non insulin dependent diabetics. *Atherosclerosis* 1985;56:271–81.
2. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28:613–28.
3. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridemia as a risk faktor for coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 1989;32:300–4.
4. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, et al. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non insulin dependent diabetes. *Atheroscler Tromb* 1992;12:1496–502.
5. 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;317:1237–45.
6. Koskinen P, Mantari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820–5.
7. Keatking GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate. An update review of its clinical efficacy in the management dyslipidemia. *Drugs* 2002;62:1909–44.
8. The FIELD investigators: The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale, design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Cardiovasc Diabet* 2004;3:9–20.
9. Rubins HF, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for 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* 1991;341:410–8.
10. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585–91.
11. The BIP study group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21–7.
12. The DAIS study group: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study. *Lancet* 2001;357:905–10.
13. 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; *v tisku*.

Došlo do redakce 18. 11. 2005

Přijato k otištění 29. 11. 2005