Další informace o studii FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)

Profesoři Špinar a Vítovec poskytli našemu časopisu informace o studii FIELD, opírající se o přednášku o této studii na kongrese American Heart Association v Dallasu v roce 2005. Jelikož studie FIELD byla již uveřejněna v časopise Lancet[1] spolu s edičním článkem Lancetu,[2] myslím, že je vhodné informace autorů doplnit.

Výsledky studie FIELD byly očekávány s velkým zájmem. Studie randomizovala 9 795 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a výchozími hodnotami celkového cholesterolu 3,0 až 6,5 mmol/l a k tomu buď poměrem celkový cholesterol/HDL-cholesterol ≥ 4,0 nebo hodnotami plazmatických triglyceridů mezi 1,0 až 5,0 mmol/l na léčbu 200 mg mikronizovaným fenofibrátem nebo placebem. Do studie byli zařazeni jak pacienti bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění (n = 7 664), tak pacienti s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění (n = 2 131).

Žen bylo v souboru studie FIELD 37 %; 5 820 (59 %) pacientů studie vykazovalo nízké hodnoty HDL-cholesterolu (u mužů < 1,03 mmol/l, u žen < 1,29 mmol/l); 5 093 (52 %) pacientů studie mělo zvýšené hodnoty triglyceridů (> 1,7 mmol/l). Průměrné trvání studie bylo pět let.

Léčba fenofibrátem vedla podle očekávání k významnému snížení triglyceridů o 29 % a k mírnému snížení LDL-cholesterolu o 12 %; HDL-cholesterol se zvýšil na počátku studie ve skupině léčené fenofibrátem o 5 %, avšak toto zvýšení se v průběhu studie zmenšilo na pouhá 2 %.

Primárním cílem studie bylo zjistit, zda léčba mikronizovaným fenofibrátem (200 mg) povede oproti placebu k významnému snížení kombinace koronárních úmrtí + nefatálních infarktů myokardu. Studie FIELD bohužel tento primární cíl nesplnila. Ve studii došlo k 11% snížení primárního cíle, které však nebylo statisticky významné. Léčba fenofibrátem sice významně snížila nefatální infarkty myokardu, ale koronární úmrtí byla nevýznamně o 19 % vyšší ve skupině léčené fenofibrátem

Nelze vyloučit, že tyto výsledky mohly být způsobeny nerovnoměrným používáním statinů. Po adjustaci na tento rozdíl bylo snížení primárního cíle statisticky významné a činilo 19 % (p = 0,01). Retrospektivní analýzu však musíme brát s rezervou, protože léčba statiny nebyla randomizována.

Je zajímavé, že nevýznamné snížení primárního cíle studie o 11 % tvořilo jednak významné snížení primárního cíle o 25 % u pacientů bez předchozího kardiovaskulárního onemocnění, tak i nevýznamné zvýšení primárního cíle o 8 % u pacientů s předchozím kardiovaskulárním onemocněním.

Ve studii FIELD však došlo k významnému snížení některých sekundárních cílů, které jsou uvedeny v *tabulce* autorů Špinara a Vítovce. Ze sekundárních cílů poklesl významně výskyt všech kardiovaskulárních příhod (ty zahrnovaly koronární úmrtí, nefatální infarkty myokardu, cévní mozkové příhody a revaskularizace koronární nebo karotid). Snížení všech kardiovaskulárních příhod bylo způsobeno hlavně významným sníženým výskytem nefatálních infarktů myokardu a významným snížením revaskularizací. Rozdíl se objevil po dvou letech trvání studie.

Výskyt všech kardiovaskulárních příhod byl nižší o 19 % u osob bez dřívějšího kardiovaskulárního onemocnění, ale u osob s dřívějším kardiovaskulárním onemocněním nebyl výskyt těchto příhod léčbou fenofibrátem významně ovlivněn.

Naproti tomu nebyla léčbou fenofibrátem ovlivněna koronární mortalita ani celková mortalita a tyto oba sekundární cíle vykazovaly nevýznamné trendy v neprospěch fenofibrátu. Výskyt cévních mozkových příhod byl nevýznamně nižší ve skupině léčené fenofibrátem o 10 %.

Rozdíly byly také zjištěny ve skupinách rozdělených podle věku – < 65 let a ≥ 65 let. Zatímco u pacientů mladších 65 let bylo zjištěno významné snížení všech kardiovaskulárních příhod o 20 % (p = 0,003), u pacientů starších nebyl rozdíl významný.

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly fenofibrátem významně ovlivněny. Úmrtí na jiné než kardiovaskulární příčiny byla ve skupině léčené fenofibrátem nevýznamně o 19 % častější.

Fenofibrát a albuminurie/retinopatie

Terciárními cíli studie FIELD byl výskyt některých diabetických komplikací. U 539 (11 %) pacientů placebové skupiny došlo k progresi normoalbuminurie do mikroalbuminurie nebo k progresi mikroalbuminurie do albuminurie. Taková progrese se vyskytla významně méně často ve skupině nemocných léčených fenofibrátem (n = 466 = 9 %). Ústup albuminurie nebo mikroalbuminurie byl zjištěn u 400 (8 %) pacientů placebové skupiny a 462 (9 %) skupiny léčené fenofibrátem. Tyto nálezy ukazují, že 2,6 % pacientů léčených fenofibrátem vykazovalo méně progrese nebo naopak regresi albuminurie. Tento rozdíl byl významný (p = 0,002).

Významně více pacientů v placebem léčené skupině muselo podstoupit laserovou léčbu retinopatie

než ve skupině léčené fenofibrátem (5,2 % vs. 3,6 %, $p = 0{,}0003$).

Tato snížení mikrovaskulárních komplikací diabetu nebyla dosud pozorována při léčbě statiny.

Léčba fenofibrátem byla dobře snášena, což nepřekvapuje; 90 % užívalo fenofibrát po celou dobu trvání studie. Výskyt pankreatitidy byl však lehce významně vyšší ve skupině léčené fenofibrátem (0,8 % vs. 0,5 %, $p = 0{,}032$) a také plicní embolie se vyskytovala významně častěji ve skupině léčené fenofibrátem (1,1 % vs. 0,7 %, $p = 0{,}022$), i když absolutní počty byly nízké.

Výsledky studie představují jistě zklamání pro mnohé. Očekávalo se, že u diabetiků, jejichž lipidový profil se vyznačuje jen menším zvýšením LDL-cholesterolu, zato však významným zvýšením triglyceridů, snížením HDL-cholesterolu a zvýšením malých denzních částic LDL-cholesterolu, budou výsledky léčby fenofibrátem přinejmenším rovnocenné výsledkům statinových studií u diabetiků pozorovaných ve studii CARDS s atorvastatinem (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)[3] a diabetiků ve studii Heart Protection study se simvastatinem.[4] Navíc předchozí studie s fibráty nasvědčovaly tomu, že by účinek fenofibrátu mohl být právě u diabetiků výrazný.

Studie s ostatními fibráty

V poslední době studie VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)[5] docílila lepších výsledků než studie FIELD. Právě v této studii bránil gemfibrozil recidivám koronárních příhod více právě u pacientů s diabetes mellitus nebo s metabolickým syndromem.[5] Rovněž nedávno zveřejněná další analýza studie BIP (Bezafibrate Infarct Prevention)[6] demonstrovala větší snížení kardiovaskulárních příhod u pacientů s metabolickým syndromem.

Autoři studie FIELD ke svému i našemu překvapení nezjistili rozdíly ve výsledcích mezi osobami s metabolickým syndromem či bez něho. Navíc snížení koronárních příhod (nefatálních) zjištěné ve studii FIELD bylo menší než ve zmíněných jiných studiích s fibráty studie VA-HIT[5] a studie BIP.[6]

Také je vhodné uvést závěry nedávno uveřejněné metaanalýzy vlivu hypolipidemik a diety na mortalitu.[7] Podle této metaanalýzy je jakékoliv možné snížení srdeční mortality vlivem fibrátů vyrovnáno zvýšeným rizikem úmrtnosti na jiná než kardiovaskulární onemocnění.[7]

Co říci závěrem? Studie FIELD přinesla některé překvapivé nálezy, které není snadné vysvětlit. Proč je účinek fenofibrátu větší u osob bez dřívějšího onemocnění a chybí u pacientů v sekundární prevenci? Proč je účinek fenofibrátu u osob mladších 65 let a chybí u starších osob? Proč není účinek fenofibrátu větší u osob s metabolickým syndromem jako ve studii BIP s bezafibrátem? Proč je účinek fenofibrátu menší než gemfibrozilu, soudě podle výsledků studie VA-HIT?[5]

Autoři nedávají na tyto otázky uspokojivé vysvětlení. Připomínají však, že k určité heterogenitě studie mohla přispět léčba statiny u části nemocných a daleko menší zvýšení HDL-cholesterolu než které očekávali. Příjemným překvapením studie byl příznivý účinek fenofibrátu na mikrovaskulární onemocnění diabetiků.

Ediční článek Lancetu ke studii FIELD[2] se právem ptá: měli by být po studii FIELD léčeni diabetici fenofibrátem?, a zároveň na svou otázku odpovídá negativně. Americká guidelines[8] doporučují u diabetiků léčbu statiny, protože jejich účinnost je velmi dobře doložena. Je na místě připomenout hlavní výsledky statinových studií. Opírají se zejména o výsledky studie CARDS[3] a studie Heart Protection Study.[4]

Primárním cílem studie CARDS[3] byla doba do prvního vzniku následujících komplikací: akutní koronární syndrom, koronární revaskularizace nebo cévní mozková příhoda. Studie CARDS[3] byla přerušena o dva roky dříve než bylo plánováno, primární cíl byl již v té době významně snížen o 37 % ($p = 0{,}001$). Medián trvání studie CARDS činil 3,9 let. Celková mortalita byla ve skupině nemocných léčených atorvastatinem snížena o 27 % ($p = 0{,}059$). Akutní koronární příhody byly ve studii CARDS (10 mg atorvastatinu) sníženy o 36 %, cévní mozkové příhody dokonce o 48 %. Nálezy studie CARDS[3] odpovídají nálezům studie Heart Protection Study,[4] ve které bylo zjištěno u několika tisíc pacientů s diabetes mellitus 2. typu (bez předchozí okluzivní cévní choroby) snížení relativního rizika léčbou 40 mg simvastatinu oproti placebu o 33 % ($p = 0{,}0003$).

U nemocných s izolovanou výraznou hypertriglyceridemií budou jistě fibráty léky volby a u řady nemocných s ICHS a kombinovanou hyperlipidemií bude jistě kombinace statinu a fibrátu vítanou a účinnou léčbou. Ale účinnost této kombinace na celkovou mortalitu a kardiovaskulární mortalitu zatím známa není. Tato kombinace se jeví logická u pacientů s kombinovanou hyperlipidemií. Naše dřívější jednoroční zkušenosti s kombinací fluvastatinu a fenofibrátu ukázaly jak větší hypolipidemickou účinnost, jako i dobrou snášenlivost,[9,10] nebyly to však mortalitní studie.

Již probíhající mortalitní studie ACCORD porovnávající účinnost kombinace statin + fibrát oproti monoterapii statinem u pacientů s diabetes mellitus nám, doufejme, tyto informace přinese.[11]

prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, ČLA,
Klinika kardiologie IKEM, Praha

LITERATURA

1. 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;366:1849–61.
2. Colhoun H. After FIELD: should fibrates be used to prevent cardiovascular disease in diabetes? Lancet 2005; 366:1829–31.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, for the CARDS Group. 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.
4. Collins R, Armitage J, Parish S. for the Heart Protection Study Collaborative Group. 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.