

Dr. Pados Gyula, Dr. Audikovszky Mária

# Fibrát terápia cukorbetegségben: a FIELD Study

## Összefoglalás

A nagy intervenció lipid vizsgálatok jelentős részében cukorbeteg is részt vettek. Reprospektív elemzések szerint egy részükben a cardiovascularis kockázat szignifikáns csökkenése is kimutatható volt (HPS, 4S, CARE, VA – HIT), míg más vizsgálatok diabeteses alcsoportjában csak tendenciák voltak észlelhetők (LIPID, AfCAPS / TexCAPS, WOSCOP, Helsinki Heart Study), vagy kedvezőtlen eredmények is előfordultak (ASCOT – LLA). Csak cukorbetegekben végzett vizsgálatokban (CARDS, DAIS) viszont kedvező eredmények születtek.

Eddig hiányzott egy nagy számú cukorbetegben a fibrátok hatását felmérő vizsgálat. A „Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study-ba 9795 2-es típusú cukorbetegot vontak be, akiket randomizáltak comikronizált fenofibrát ill. placebo kezelésre, 5 évre tervezett időtartamra, kb. 500 coronaria esemény bekövetkeztéig. 80%-os erősségű jelen predictio szerint 22%-os eseménycsökkenést valószínűsítettek, intention – to – treat módszert használva. Az eredmények 2005 végén várhatók.

Kulcsszavak: fibrátok – diabetes – statin – FIELD

A diabetes elterjedése a világon – az elhízással együtt – ijesztő mértékű, 1997-ben 140 millióra becsülték a cukorbeteg számát, mely 2010-re 221 millióra prognosztizálható. Az elmúlt évtizedben a diabetest már cardiovascularis betegségnek tekintik, ugyanolyan nagy kockázatú kategóriába tartozónak, mint a cardiovascularis betegségek. A hazai Terápiás Konszenzus.<sup>1</sup> 2003-ban a metabolikus szindrómát is ebbe a nagy kockázatú kategóriába emelte, melyben a károsodott glukó – reguláció az esetek nagy részében jelen van.

Ez a besorolást azt indokolja, hogy a cukorbeteg metabolikus paramétereit ugyanolyan szigorú cél-

értékre törekvéssel (pl. koleszterin < 4,5 mmol/l) kell kezelni, mint a coronaria betegét (a diabeteses hypertoniát még szigorúbban). Emellett az ATP III 2004-es aktualizálása<sup>2</sup>

### 1. táblázat

	Férfi	Nő	Total
Kor > 65 év	42%	38%	41%
Dohányzás	10%	8%	9%
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	42%	60%	48%
Diabetes időtartam	7,2	6,7	7,0
Hypertonia	52%	64%	57%
Inzulin kezelés	14%	13%	13%
TC mmol/l	5,0	5,3	5,1
HDL-chol, mmol/l	1,0	1,2	1,1
Tg mmol/l	1,7	1,8	1,7
HbA1c %	6,9	6,9	6,9
Albuminuria	36%	27%	33%
Metabolikus szindróma	67%	80%	72%

### A FIELD vizsgálat alapadataiból

többek között a szívbeteg cukorbetegnek (very high risk kategória) még szigorúbb terápiás opciót javasol, 1,8 mmol/l-es LDL – Ch (3,5 mmol/l-es összkoleszterin) szint elérését. Mindezek a kezelési irányelvek annak ellenére ilyen szigorúan határozottak, hogy direkt nagy lipid intervenció vizsgálatok hiányában vagyunk cukorbetegben, eddig elsősorban más összefüggések alapján sorolták a nagy kockázati kategóriába. 2003-ig ugyanis egyetlen nagy statin vizsgálat sem fejeződött be, ami csak cukorbetegben zajlott volna.

Az első 5, mérföldkőnek nevezett statin vizsgálatban (lásd 2. táblázatban) 200 és 1000 között volt a diabetesesek száma, közöttük a simvastatinnal végzett 4S.<sup>3</sup> vizsgálatban a 202 cukorbeteg körében 55%-kal csökkent az ISZB, a súlyos coronaria események száma a placebo csoporthoz képest, majd post hoc vizsgálatokkal hasonló eredmény volt kimutatható a metabolikus szindrómás betegek körében is. A CARE.<sup>4</sup>

vizsgálatban 586 cukorbeteg is részt vett, körükben 25%-al csökkent a major coronaria események száma.

A LIPID vizsgálatban 1077, az AFCAPS / TexCAPS-ban 155, a

WOSCOP-ban 76 diabeteses vett részt, hasonló kedvező tendenciák mutatkoztak, bár nem érték el a szignifikáns értéket.

A legnagyobb méretű vizsgálatban a Heart Protection Study-ban.<sup>5</sup> (n = 20 536) vett részt a legnagyobb létszámú cukorbeteg, 5963 fő (köztük 3982 coronaria beteg). A diabeteses alcsoportban 23%-al szignifikánsan csökkent a coronaria mortalitás és a nem halálos infarktuszok száma.

Nem ideális eredmény, hogy az atorvastatinnal végzett ASCOT-LLA.<sup>6</sup> vizsgálat a cukorbeteg és a metabolikus szindrómás betegek alcsoportjában nem volt szignifikáns a primér végpontok csökkentése.

A fibrátok vonatkozásában a Helsinki Heart Study.<sup>7</sup> 135 cukorbetegben nem volt szignifikáns változás a BIP vizsgálat 309 cukorbetegének eredményei sem értékelhetők pozitívan.

Ugyanakkor a VA – HIT.<sup>8</sup> vizsgálatban 2531 betegből 769 cukorbeteg volt, akiknél gemfibrozil ha-

Dr. Pados Gyula, Dr. Audikovszky Mária  
Szent Imre Kórház, IV. Belgyógyászat,  
Ónálló Lipid Részleg  
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

## 2. táblázat

Study	A publikáció éve	Terápia	Esetszám	Diabetesesek száma
4S	1994	Simvastatin 20-40 mg	4444	202
CARE	1996	Pravastatin 40 mg	4159	586
Post – CABG	1997	Lovastatin 40-80 mg vs. 2,5-5 mg	1351	122
LIPID	1998	Pravastatin 40 mg	9014	1077
GISSI-P	2000	Pravastatin 20 mg	4271	582
GREACE	2002	Atorvastatin 10-80 mg	1600	313
PROSPER	2002	Pravastatin 40 mg	5804	623
ALLHAT-LLT	2002	Pravastatin 20-40 mg	10355	3638
HPS	2003	Simvastatin 40 mg	20536	5963
ASCOT-LLA	2003	Atorvastatin 10 mg	10305	2532
WOSCOPS	1995	Pravastatin 40 mg	6595	76
AFCAPS/TexCAPS	1998	Lovastatin 20-40 mg	6605	155
CARD	2004	Atorvastatin 10 mg	2838	2838
<b>Total</b>	-	Statin	87877	18707
VA-HI	1999	Gemfibrozil 1200 mg	2531	769
BIP	2000	Bezafibrate 400 mg	3090	309
DAIS	2001	Fenofibrate 400 mg	418	418
LEADE	2002	Bezafibrate 400 mg	1568	168
SENDCAP	1998	Bezafibrate 400 mg	164	164
HHS	1992	Gemfibrozil 1200 mg	4081	135
<b>Total</b>	-	Gemfibrozil 1200 mg	4081	2063

## Lipidcsökkentő intervenciók vizsgálatok, esetszámokkal és a résztvevő cukorbetegek számával

tására a hyperinsulinaemiások és manifest diabetes mellitusban szenvedők alcsoportjában 1157 a coronaria mortalitás csökkenés mellett az összmortalitás is szignifikánsan csökkent.

Kizárólag cukorbetegeken végzett két vizsgálat pozitív eredményeket hozott. A CARDS.<sup>9</sup> vizsgálatban 2838 beteget randomizáltak, 10 mg atorvastatinra, vagy placebo. Az átlag 8 éves diabetes időtartamú, diétával (16%), tablettával (65%), inzulinnal (14%) kezelt 2-es típusú diabeteses betegekben a major coronaria események 37, a stroke 48%-al szignifikánsan csökkent, 27%-os – borderline szignifikáns – összmortalitás csökkenés mellett. A kiváló eredmények miatt a vizsgálatot etikai okból két évvel előbb leállították.

Egy másik 418 fős, kizárólag 2-es típusú cukorbetegben coronarographia-val végzett 3 éves vizsgálatban micronizált fenofibratot alkalmaztak (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study – DAIS).<sup>10</sup> Fenofibrate hatására az átlagos és minimális coronaria lumen átmérők szignifikánsan csökkentek (42% ill. 40%), a coronariasclerosis progressziója csökkent, a lipid paraméterek, többek között a small dense LDL koncentráció javulásával. A klinikai események paraméterei relatíve kis esetszám mellett nem voltak szignifikáns mértékűek.

A vizsgálatok áttekintéséből látszik, hogy megalapozott az igény arra, hogy a cardiovascularis betegségek tekintendő diabetes mellitus kezelési irányelveinek kialakításában nagy létszámú cukorbetegben végzett egyértelmű vizsgálati tapasztalatokra támaszkodhassunk. Másrészt a fenti vizsgálati felsorolásból is kitűnik, hogy a nagy lipid vizsgálatok elsősorban statinokkal történtek, az egyik eredményessége ösztönözte más újabb statin vizsgálatok kezdeményezését, míg a fibrátok esetében az első nagy, az Edinburgh – Prága – Budapest WHO Clofibrate Study (1978).<sup>11</sup> kudarca visszafogottá tette a fibrátok iránti

érdeklődést. Azóta viszont már kitűnő 3. generációs fibrátok, mint a fenofibrát vannak forgalomban, hatásosabbak, kevesebb mellékhatással, melyekkel vizsgálatok érnek be ill. vannak folyamatban. A 2005-ben befejeződő FIELD Study két alapvető követelményt is valószínűleg kielégít: lipid vizsgálat nagy létszámú cukorbetegben, ill. – várhatóan eredményes – fibrát vizsgálat kemény végpontokkal, nagy beteganyagban.

## FIELD Study

A FIELD.<sup>12</sup> egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat, 50 és 75 év közti 2-es típusú cukorbetegben. A vizsgálatot 63 klinikai centrumban folytatták Ausztrália, Finnország és Új-Zéland területén.

A vizsgálatba 2-es típusú cukorbetegeket vontak be, olyakat, akik a diabetes diagnózisa idején már 35 évesek elmúltak és jelenleg diétával, tablettával vagy inzulinnal kezeltek. Belsőszülött öslakosok esetén 25 év

volt az alsóhatár, feltéve, ha legalább 1 évig voltak inzulin kezelés nélkül.

A bevételi kritériumok szerint részt vehettek a vizsgálatban előzetes vascularis betegséget elszenvedettek is. Besorolása kerültek 3,0 és 6,5 mmol/l közti koleszterin szintűek + vagy az emelkedett atherogen indexű betegek (total Ch/HDL-Ch > 4,0) vagy az 1,0 mmol/l feletti triglycerid szintűek). A bevont cukorbeteg 27%-a csak diétás, 60%-a csak tabletta kezelésben részesült.

Kizárási kritérium volt többek közt az 5,0 mmol/l feletti Tg szint, ismert vese vagy májbetegség (transzaminase > mint 2x a normálisnál), 3 hónapon belül lezajlott myocardialis infarktus, vagy instabil angina.

A run-in fázis egy 4 hetes, csak diétás periódusból állt, ezt egy 6 hetes „single blind” placebo, majd 6 hetes aktív run-in periódus követte comicronizált fenofibráttal.

A run-in periodust követő randomizálás után a betegek vagy 200 mg comicronizált fenofibrátot, vagy placebo kaptak. A betegek rendszeres klinikai viziteken vettek részt.

A vizsgálat során a 8000-es létszámot 9975-ra növelték a statisztikai erősség növelése érdekében. Eredetileg a coronaria halálozás volt a kemény végpont, melyet coronaria eseményre változtattak. A tervezés szerint 5 éves időtartammal számoltak ill. 500 coronaria esemény bekövetkeztével. A tanulmány elsődleges végpontja a nem halálos myocardialis infarktus, vagy coronaria mortalitás volt, a másodlagos végpontok a major cardiovascularis események (coronaria események, stroke) és más egyéb cardiovascularis halálozások, valamint az összmortalitás voltak. Alcsoport elemzés fog történni a férfiak és nőkre és a 65 év alattiakra és felettiekre vonatkozóan, valamint a lipid paraméterek kiindulási értékétől, vagy a microalbuminuria jelenlététől függően. A vizsgálatban különös gondot fordítanak a biztonsági paraméterekre.

Az első beteget 1997 novemberében regisztrálták a FIELD-ben és randomizálták 1998-ban. Az utolsó randomizáció 2000 november 3-án történt. Az eredmények bemutatása

a 2005 novemberi AHA kongresszuson várható. Egy 80%-os erősségű jelen predictio szerint intention – to – treat metódust használva 22%-os esemény csökkenéssel számolnak.

A betegek alapadatait és az első 6 hét run-in periódusa alatt történő változásokat 2005 februárban a XIII. International Workshop in Cardiovascular Disease Szimpóziumon foglalták össze. Az alapadatokat mutatja az 1.táblázat. Látható, hogy a betegek 48%-a elhízott (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), 57%-a hypertóniás, 72%-uknak metabolikus szindrómája volt. A vérnyomás átlagértéke 143/83 Hgmm, a BMI férfiakban 29,7, nőkben 32,2 kg/m<sup>2</sup>. Az 5,0 mmol/l-es Ch szint 6 hét alatt fenofibrát terápia mellett 4,5-re, az atherogen index (Ch/HDL-Ch) 4,8-ról 4,1-re, az 1,9-es Tg szint 1,4-re, a fibrinogen 3,6-ról 3,1-re, az Apo B 1,0-ról 0,8-ra csökkent a HDL-Ch 1,1-ről 1,16-ra, 6,5%-al emelkedett, az LDL-Ch 3,1-ről 2,7-re, 9,8%-al csökkent.

Az Európai Atherosclerosis Társaság 2005. áprilisi, 75. Kongresszusán a FIELD Study principal investigátora, az ausztrál Keech tartott előadást a legnagyobb méretű, cukorbetegekben fibráttal végzett vizsgálat jelentőségéről és szükségességéről, a FIELD design ismertetése mellett.<sup>13</sup> A szimpóziumon hangsúlyozták, hogy a statinokkal végzett vizsgálatok subgroupjában már 18707 cukorbeteg volt, míg a fibrát studykban csak 2003, így a FIELD tízezres cukorbeteg anyagával megalapozott következtetéseket hozhat a 2-es típusú diabetes mellitus és a metabolikus szindróma kezelési irányelveire vonatkozóan is.

### Irodalomjegyzék:

1. *Terápiás Konszenzus Konferencia a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és kezeléséről.* MOTESZ Interdiszciplináris Fórum, 2003. november 3. Metabolizmus 2004; II/1. 1-50.
2. Grundy SM., Cleeman JL., Noel Bairey Merz C. et al.: *Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.* Circulation 2004; 110 (2): 227-248.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in*

*4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Lancet 1994; 344:1383-89.

4. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.* N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009.
5. 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; 361:2005-2016.
6. Sever PS., Dahlöf B., Poulter N.R. et al: *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.*
7. Frick MH, et al.: *Helsinki Heart Study-primary prevention trial with Gemfibrozil in middle aged men with dyslipidaemia.* New Engl. J. Med. 317, 1237, 1987.
8. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: *Gemfibrozil for the 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. Med 1999, 341:410-418.
9. 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: 685-696.
10. J. Vakkilainen, G. Steiner et al.: *The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Relationships Between Low-Density Lipoprotein Particle Size, Plasma Lipoproteins, and Progression of Coronary Artery Disease.* 2003/107: 13. 1733-1737.
11. Committee of Principal Investigators: *Report on a cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate.* Br Heart J. 10; 1069,1978.
12. The FIELD Study Investigators: *The need for a large-scale trial on fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study.* Cardiovascular Diabetology 2004, 3:9.
13. Keech T.: *The Need for a Large-scale Trial of Fibrate Therapy in Diabetes: FIELD Rationale and Design.* Előadás az Európai Atherosclerosis Társaság 75. Kongresszusán. Prága 2005. április 25.