

Vliv léčby fenofibrátem na rizikový profil nemocných s metabolickým syndromem a smíšenou dyslipidemií léčených ambulantně

H. Rosolová¹ a členové českého Institutu metabolického syndromu (v abecedním pořadí):

V. Bláha², R. Češka³, Z. Hamouz⁴, T. Pelikánová⁵, V. Soška⁶, M. Souček⁷, P. Sucharda³

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

² Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

³ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

⁴ Ordinance praktického lékaře Chomutov

⁵ Diabetologické centrum IKEM Praha, přednostka prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

⁶ Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

⁷ II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Naše studie prokázala, že nemocní s metabolickým syndromem a typickou dyslipidemií léčení v ambulancích praktických lékařů nebo specialistů jsou nemocní s ICHS anebo diabetem v anamnéze a jsou indikováni velmi často ke kombinované terapii statinem a fibrátem. Léčba fenofibrátem spolu s jednorázovou intervencí životního stylu ve formě individuálního pohovoru vedla ke zlepšení rizikového profilu těchto nemocných: došlo k významnému poklesu hmotnosti i obvodu pasu, poklesu TK i glykemie na lačno; typická dyslipidemie se zlepšila u 90 % nemocných, ale pouze 30 % nemocných dosáhlo cílových hladin TG pod 1,7 mmol/l a HDL-cholesterolu nad 1,3 mmol/l u žen a nad 1 mmol/l u mužů. Celkem 60 % nemocných po 6 měsících již nesplňovalo kritéria pro MS. Nemocní s ICHS anebo s diabetem však měli současně velmi neuspokojivé hodnoty LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu; pouze 6 % nemocných dosahovalo doporučený cílový LDL-cholesterol pod 2,5 mmol/l před zahájením naší intervence, tj. 94 % souboru bylo indikováno k léčbě statiny. V našem souboru zůstalo po provedené nefarmakologické i farmakologické intervenci fibráty ještě 86 % nemocných s LDL-cholesterolem nad 2,5 mmol/l. Naše výsledky potvrzují, že kombinovaná terapie statinem a fibrátem by byla nejvhodnější léčbou pro nemocné s ICHS anebo s diabetem, kteří splňují kritéria MS a mají vyjádřenou typickou dyslipidemii.

Klíčová slova: dyslipidemie – fenofibrát – metabolický syndrom

The effect of treatment with fenofibrate on the risk profile of patients with metabolic syndrome and mixed dyslipidemia treated on an outpatient basis

Summary: The study has shown that patients with metabolic syndrome and typical dyslipidemia treated on an outpatient basis by general practitioners or specialists are those whose anamneses include IHD or diabetes and who are very often indicated for combined statin-fibrate therapy. Fenofibrate therapy combined with a single lifestyle intervention in the form of individual interview resulted in the following improvement of the risk profile of the above patients: significant decrease in body weight and waist circumference, decrease in blood pressure and fasting glycemia; improvement of typical dyslipidemia in 90 % of patients, however, only 30 % of patients achieved the target TG levels below 1.7 mmol/l and the HDL-cholesterol levels above 1.3 mmol/l and 1 mmol/l in women and men, respectively. A total of 60 % of patients no longer met the criteria for MS after 6 months of therapy. However, LDL-cholesterol and total cholesterol levels in patients with IHD or with diabetes were very unsatisfactory; only 6 % of patients had achieved the recommended level of target LDL-cholesterol below 2.5 mmol/l before the intervention, i.e. 94 % of the patient sample was indicated for statin therapy. 86 % of patients with LDL-cholesterol above 2.5 mmol/l remained in our patient sample after non-pharmacological and pharmacological fibrate therapy. The results show that combined statin – fibrate therapy would be the best therapy for patients with IHD or diabetes who meet the MS criteria and whose typical dyslipidemia is expressed.

Key words: dyslipidemia – fenofibrate – metabolic syndrome

Úvod

Metabolický syndrom (MS) představuje společný výskyt řady rizikových faktorů pro aterosklerotické vaskulární nemoci, které stále patří k nej-

častějším příčinám nemoci a úmrtnosti v řadě vyspělých zemí světa včetně naší české populace. Vzniká nejspíše u jedinců s genetickým polygenním podkladem pro inzulinovou rezisten-

ci, eventuálně pro společný výskyt hypertenze, abdominální obezity, smíšené dyslipidemie a sklonem k poruše metabolismu glukózy v kombinaci s nezdravým životním stylem, tj. u jedinců

s nadměrným příjmem energie, s nedostatečnou pohybovou aktivitou, u kuřáků a při chronickém stresu. Tento životní styl je bohužel příčinou rozvoje vysoko-rizikového stavu pro nejčastější kardiovaskulární onemocnění (KVO), tj. pro ischemickou chorobu srdeční, ischemickou cévní mozkovou příhodu, eventuálně pro rozvoj ischemické choroby dolních končetin, stenózy karotických tepen, renálních tepen aj. Metabolický syndrom se dostává do popředí rizikových faktorů pro aterosklerózu a její komplikace vedle standardních rizikových faktorů, tj. hypercholesterolemie (resp. zvýšené hladiny LDL-cholesterolu), hypertenze a kouření.

Cílem naší studie bylo vyhledat nemocné s MS a typickou dyslipidemií (tj. vyššími triglyceridy a nízkým HDL-cholesterolem v plazmě) a sledovat účinek jednorázové intervence životního stylu a přidané terapie fibrátem na lipidové spektrum a ostatní rizikové faktory MS. Sledovali jsme účinnost a bezpečnost léčby fenofibrátem ve 2 různých dávkách přidaných k dosud aplikované terapii nemocných s MS.

Metodika

Bylo osloveno 353 ambulantních lékařů (248 praktických lékařů a 105 specialistů – internistů, kardiologů a diabetologů), kteří vyhledali ve své ambulanci nemocné, kteří splňují kritéria MS dle definice 3. amerického Národního cholesterolového edukačního programu pro dospělé (NCEP ATP III) včetně přítomnosti typické dyslipidemie, tj. hladiny triglyceridů nalačno 1,7 mmol a větší a HDL-cholesterolu pod 1,3 u žen a pod 1,0 mmol/l u mužů [1]. To znamená, že všichni nemocní museli mít kromě této dyslipidemie alespoň ještě jeden z následujících rizikových faktorů: krevní tlak (TK) 130/85 mm Hg a větší, obvod pasu nad 102 cm u mužů a nad 88 cm u žen, případně glykemii v plazmě nalačno 6,1 mmol/l a větší. Takto vybraným nemocným byl sdělen smysl

a cíl studie, a pokud souhlasili, byli zařazeni do půlročního sledování; byla u nich zahájena terapie fenofibrátem v dávce 160 mg nebo 267 mg denně večer, přidaným k jejich dosavadní léčbě. Se všemi byl proveden individuální pohovor zaměřený na zdravý životní styl, tj. pohovor o racionální dietě, u kuřáků o škodlivosti kouření a snaha o jejich motivaci na odvykání, o prospěchu pravidelné pohybové aktivity a možnostech kompenzace stresu u nemocných, kteří referovali ve svém životě chronický stres. Vylučovacími kritérii k zařazení byli nemocní s projevy klinicky závažnější srdeční nedostatečnosti (tj. NYHA III–IV), nemocní s nestabilní anginou pectoris anebo s prodělaným kardiovaskulární (KV) příhodou do 3 měsíců před zahájením studie, nemocní s infaustními nemocemi, s aktivními psychopatologiemi nebo nemocní s nedostatečnou adhezí ke spolupráci včetně ke změně životního stylu. Ambulantní lékaři vybírali nemocné tak, jak navštěvovali ordinace, a střídavě podávali fenofibrát v dávce 160 nebo 267 mg; jakmile vybrali 10 nemocných s MS a smíšenou dyslipidemií, tj. po 5 nemocných pro každou dávku fibrátu, skončili se zařazováním do studie.

Nemocní byli vyšetřeni před zařazením do studie a za 6 měsíců; byla jim změřena výška v cm, hmotnost v kg zjištěná v lehkém spodním prádle, změřen obvod pasu ve stoje ve výdechu uprostřed mezi dolním okrajem žeber a horním okrajem pánevních kostí. Všem nemocným byl při každé návštěvě 2krát změřen TK standardní metodou vsedě po 5 min klidu na pravé horní končetině; zaznamenána byla hodnota TK zjištěná při 2. měření. Všem nemocným byla odebrána žilní krev po 12hodinovém lačnění a ve spádové laboratoři stanoveny hladiny celkového a HDL-cholesterolu, triglyceridů (TG) a glykemie; LDL-cholesterol byl stanoven výpočtem podle Friedewalda (výpočet nebyl proveden

u 334 pacientů s hladinou triglyceridů nad 4,5 mmol/l, tj. u 9,6 % souboru).

Cílem studie bylo:

1. sledovat změny lipidových parametrů v plazmě na lačno po 6 měsících léčby a zjistit procento nemocných, kteří
 - a) dosáhli doporučovaných hodnot TG a HDL-cholesterolu a léčbu snášeli výborně (závěrečné hodnocení *velmi dobré*),
 - b) nedosáhli doporučovaných hodnot lipidů, ale došlo ke snížení TG, ev. zvýšení HDL-cholesterolu a léčbu snášeli dobře (závěrečné hodnocení *uspokojivé*) a
 - c) nedosáhli zlepšení sledovaných lipidů anebo nesnášeli terapii fibráty (závěrečné hodnocení *nevyhovující*),
2. zhodnotit toleranci terapie fibráty u obou sledovaných dávek,
3. určit změny v definici MS, tj. procento nemocných, kteří již nesplňovali po intervenci kritéria pro MS (hodnoceno jako *zlepšení*), nemocné, kteří dále splňovali kritéria MS (hodnoceno jako *žádná změna*), a nemocné, u kterých došlo ke zvýšení počtu rizikových faktorů MS (hodnoceno jako *zhoršení*).

Změny ve sledovaných parametrech byly hodnoceny uvnitř skupin léčených různými dávkami fenofibrátu párovým Wilcoxonovým testem a mezi skupinami nepárovým Wilcoxonovým testem. Závěrečné hodnocení účinku intervence, tolerance léčby fibráty a změn diagnózy MS bylo hodnoceno mezi léčenými skupinami (160 a 267 mg) analýzou variance ANOVA.

Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 3 479 nemocných s MS podle výše uvedených kritérií, tj. 1 774 mužů (51 %) a 1 705 žen (49 % souboru), jejichž základní charakteristiky jsou uvedeny v tab. 1. Z celého souboru dosud kouřilo 1 151 nemocných (34 %),

Tab. 1. Základní charakteristika souboru nemocných s metabolickým syndromem před zahájením léčby.

Parametr	Celý soubor (n = 3479) x ± SD, medián (min–max)	Muži (n = 1774) x ± SD, medián (min–max)	Ženy (n = 1705) x ± SD, medián (min–max)	p
věk (roky)	59 ± 10 59 (21–89)	57 ± 11 57 (21–89)	61 ± 11 60 (21–86)	***
BMI (kg/m ²)	30,8 ± 4,7 30,4 (9,8–55,5)	30,9 ± 4,3 30,6 (10,0–52,3)	30,8 ± 5,2 30,1 (9,8–55,5)	NS
obvod pasu (cm)	100 ± 13 100 (60–200)	106 ± 11 105 (72–173)	94 ± 12 92 (60–200)	***
sTK (mm Hg)	143 ± 14 140 (100–210)	144 ± 14 140 (100–210)	142 ± 14 140 (100–200)	***
dTK (mm Hg)	87 ± 9 89 (50–135)	88 ± 9 90 (50–130)	86 ± 9 85 (50–135)	***
Celkový cholesterol (mmol/l)	6,73 ± 1,30 6,7 (2,3–28,5)	6,66 ± 1,24 6,66 (2,54–19,05)	6,81 ± 1,36 6,75 (2,32–28,5)	***
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,00 ± 1,32 4,0 (0,9–47,1)	4,02 ± 1,54 3,98 (0,90–47,05)	4,08 ± 1,06 4,03 (0,92–9,50)	*
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,19 ± 0,55 1,1 (0,12–11,0)	1,14 ± 0,56 1,00 (0,12–11,0)	1,25 ± 0,54 1,15 (0,20–10,62)	***
TG (mmol/l)	3,75 ± 2,84 3,07 (0,54–41,0)	4,05 ± 2,99 3,23 (0,78–38,1)	3,44 ± 2,65 2,90 (0,54–41,0)	***
glykemie (mmol/l)	6,45 ± 1,93 6,1 (1,7–22,8)	6,48 ± 1,95 6,1 (1,60–22,8)	6,42 ± 1,92 6,0 (1,80–20,0)	NS

p – nepárový Wilcoxonův test – srovnává rozdíly hodnot parametrů mezi muži a ženami; * p < 0,05, *** p < 0,001, NS – statisticky nevýznamné

2 709 nemocných (80 %) mělo v anamnéze léčenou hypertenzi, 1 499 nemocných (45 %) diabetes mellitus a 2 496 nemocných (74 %) ischemickou chorobu srdeční. Z anamnézy bylo zjištěno, že pouze 24 % nemocných z celého sledovaného souboru užívalo hypolipidemika (tj. fibráty v 18 % a statiny pouze v 6 %) před zařazením do studie. Různé fibráty byly nahrazeny fenofibrátem a statiny byly ponechány u 4 % nemocných ošetřovaných v ambulancích specialistů (většinou u kardiologů); to znamená, že kombinovanou terapií statinem s fenofibrátem užívalo po dobu 6 měsíců jen 136 nemocných (4 %), většina, tj. 3 343 (96 %) nemocných byla léčena monoterapií fenofibrátem.

Obě skupiny nemocných se smíšenou dyslipidemií a MS léčené 2 různými dávkami fenofibrátu (160 a 267 mg denně) se před léčbou nelišily v žádném ze sledovaných parametrů (tab. 2),

nelišily se ani výskytem kouření či zastoupením přidružených chorob.

Za 6 měsíců po jednorázové nefarmakologické intervenci a po zavedení léčby fenofibrátem k dosavadní terapii došlo k významné změně všech sledovaných rizikových faktorů. Největší efekt byl samozřejmě v lipidovém profilu; došlo k významnému poklesu hladin TG o 36 % ve skupině léčené 160 mg fenofibrátu a o 41 % ve skupině léčené 267 mg fenofibrátu, došlo ke vzestupu HDL-cholesterolu o 13, resp. 14 %, LDL-cholesterol se snížil v průměru o 18 % a celkový cholesterol o 16 % v obou skupinách. Nezjistily se statisticky signifikantní rozdíly v účinku obou dávek fenofibrátu na žádný z lipidových parametrů. Naše intervence vedla po 6 měsících k významnému poklesu hmotnosti a obvodu pasu, a to významně více ve skupině léčené nižší dávkou fenofibrátu. Glykemie v plazmě na lačno se zlepšila v obou skupinách o 6 a o 8 %

oproti původním hodnotám. Změny v redukcí systolického s diastolického TK (asi 6% snížení sTK i dTK v obou léčených skupinách) a zlepšení úrovně kontroly hypertenze budou předmětem jiného sdělení (tab. 3).

Léčba fenofibrátem v dávce 160 mg byla spojena s výskytem lehčích nežádoucích účinků v 19 % a ve skupině léčené dávkou 267 mg v 38 %. Jednalo se většinou o lehké a přechodné gastrointestinální obtíže (nechutenství, břišní diskomfort, zácpa), které v průběhu studie vymizely. Nesnášenlivost fibrátů, pro kterou byla terapie ukončena, se vyskytla u 9 nemocných ve skupině léčené 160 mg (tj. u 0,5 %) a u 24 nemocných ve skupině léčené 267 mg fenofibrátu (tj. u 0,7 %) a jednalo se o pocit únavy, bolesti hlavy a blížie nespecifikované potíže i nechuť pokračovat v léčbě. Závažné nežádoucí účinky ve smyslu myopatie se v průběhu studie nevyskytly (tab. 4).

Tab. 2. Rizikové faktory před léčbou u skupin nemocných, kterým byla zahájena rozdílná dávka fenofibrátu (160 mg a 267 mg).

Parametr	Skupina léčená fenofibrát 160 mg, n = 1 696 medián (min–max) x ± SD	Skupina léčená fenofibrát 267 mg, n = 1 783 medián (min–max) x ± SD	p
věk (roky)	59 ± 11 58 (21–89)	59 ± 11 59 (21–85)	NS
BMI (kg/m ²)	30,8 ± 4,8 30,3 (9,8–52,3)	30,9 ± 4,7 30,5 (18,8–55,5)	NS
obvod pasu (cm)	100,0 ± 13,1 100 (60–200)	100,5 ± 12,8 100 (62–182)	NS
sTK (mm Hg)	143 ± 15 140 (100–210)	142 ± 14 140 (100–200)	NS
dTK (mm Hg)	87 ± 9 90 (50–130)	87 ± 9 88 (50–135)	NS
celkový cholesterol (mmol/l)	6,77 ± 1,35 6,75 (2,32–28,5)	6,69 ± 1,25 6,7 (3,36–18,69)	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,08 ± 1,52 4,0 (1,04–47,05)	4,01 ± 1,09 4,0 (0,90–10,0)	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,20 ± 0,62 1,08 (0,12–11,0)	1,19 ± 0,48 1,10 (0,24–8,0)	NS
TG (mmol/l)	3,62 ± 2,69 3,0 (0,54–40,93)	3,88 ± 2,99 3,1 (0,7–41,0)	NS
glykemie (mmol/l)	6,38 ± 1,81 6,10 (1,60–20,6)	6,52 ± 2,05 6,0 (2,6–22,8)	NS

p – nepárový Wilcoxonův test srovnává rozdíly parametrů mezi skupinami nemocných s různou léčbou před jejím zahájením, NS – statisticky nevýznamné

Tab. 3. Změny sledovaných parametrů v absolutních číslech a procentech po 6měsíční léčbě a difference mezi léčenými skupinami.

Parametr	Skupina léčená fibrátem 160 mg n (%)	Skupina léčená fibrátem 267 mg n (%)	Rozdíl mezi oběma skupinami p
BMI (kg/m ²)	-2,2 (7,1) +++	-1,8 (5,8) +++	xxx
obvod pasu (cm)	-2,7 (2,7) +++	-2,1 (2,1) +++	xxx
sTK (mm Hg)	-8,2 (5,7) +++	-9 (6,3) +++	NS
dTK (mm Hg)	-4,8 (5,5) +++	-5,1 (5,8) +++	NS
celkový cholesterol (mmol/l)	-1,07 (15,9) +++	-1,04 (15,5) +++	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	-0,75 (18,4) +++	-0,70 (17,5) +++	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	0,17 (14,2) +++	0,15 (12,6) +++	NS
TG (mmol/l)	-1,3 (35,9) +++	-1,6 (41,2) +++	NS
glykemie (mmol/l)	-0,39 (6,1) +++	-0,50 (7,7) +++	NS

–n – pokles parametru, +n – vzestup parametru

Rozdíly mezi výchozí hodnotou parametrů a hodnotou po léčbě jsou hodnoceny párovým Wilcoxonovým testem: +++ p < 0,001

Velikost rozdílů parametrů mezi skupinami jsou hodnoceny nepárovým Wilcoxonovým testem: xxx p < 0,001

Po 6 měsících od zahájení intervence 60 % souboru nemocných již nesplňovalo kritéria MS podle uvede-

ných kritérií v obou léčených skupinách, asi u 38 % nedošlo ke změně původní diagnózy MS a u 2 % nemoc-

ných došlo ke zhoršení, tj. zvýšil se počet rizikových faktorů charakterizujících MS (graf 1).

Účinnost a snášenlivost terapie fenofibrátem byla u nemocných hodnocena 3 kategoriemi:

1. kategorie závěrečného hodnocení, tj. *velmi dobré* – do ní byli zařazeni nemocní, kteří dosáhli po léčbě cílových hodnot TG < 1,7 mmol/l a HDL-cholesterol > 1,0 u mužů a 1,3 mmol/l u žen a zároveň léčbu výborně snášeli. Do této kategorie patřilo z obou léčených skupin 34 % a 30 % nemocných.
2. kategorie, hodnocená jako *uspokojivé* – do ní byli zařazeni nemocní, kterým se snížily hodnoty TG anebo zvýšily hodnoty HDL-cholesterolu, ale nedosáhly cílových hodnot, snášenlivost léčby byla dobrá, tj. vyskytly se ojedinělé a přechodné nežádoucí účinky léků. Tato kritéria splňovalo 56 % a 60 % nemocných.
3. kategorie, hodnocená jako *nevyhovující* – do ní patřila pouze 2 % nemocných z obou léčených skupin; těmto nemocným se zvýšily hladiny TG anebo snížily hladiny HDL-cholesterolu anebo léčbu nesnášeli a musela být ukončena.

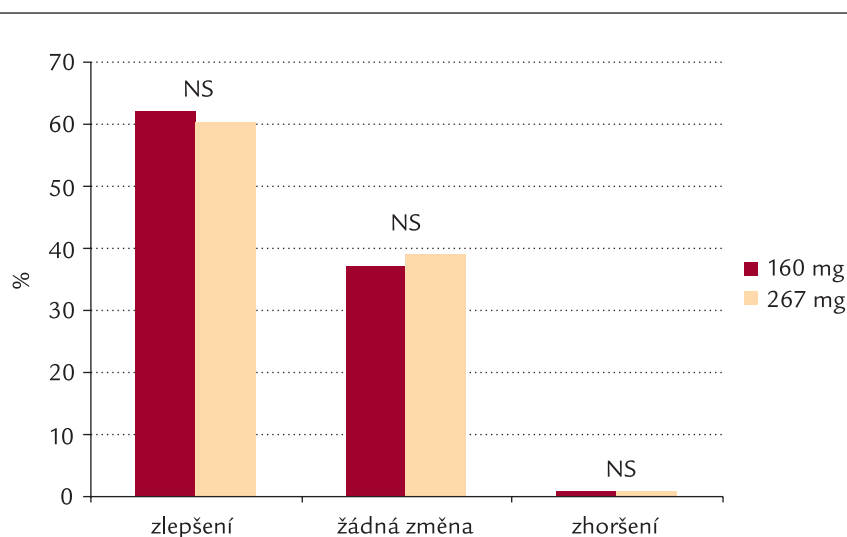
V zastoupení nemocných do zmíněných 3 kategorií účinnosti a snášenlivosti nebyly významné rozdíly mezi oběma léčenými skupinami (graf 2).

Hladiny celkového a LDL-cholesterolu u nemocných s MS byly však neuspokojivé jak před zahájením naší intervence, tak po 6 měsíční intervenci. Doporučované hladiny LDL-cholesterolu pod 2,5 mmol/l (tj. léčebný cíl pro nemocné s vysokým KV rizikem, kam patřili i naši nemocní s MS, kteří všichni měli ICHS anebo diabetes mellitus) byly dosaženy pouze u 6,4 % celého souboru (u 7 % mužů a u 5 % žen). Doporučované hladiny celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l dosahovalo 2 % nemocných (2,6 % mužů a 1,4 % žen), cholesterol v rozmezí 4,5–5 mmol/l mělo 3,3 % nemocných (3,6 % mužů a 3,0 % žen); celkem 94,7 % souboru mělo celkový cholesterol nad 5 mmol/l. Po naší intervenci se sice zvýšil počet nemocných

Tab. 4. Snášenlivost a výskyt nežádoucích účinků u různých dávek fenofibrátu.

tolerance	fenofibrát 160 mg n (%)	fenofibrát 267 mg n (%)	p
nesnášenlivost	9 (0,5)	24 (0,7)	NS
mírné NÚ	19 (1,1)	38 (1,1)	NS
závažné NÚ	0 (0)	0 (0)	NS

Nesnášenlivost – nežádoucí účinky, pro které byl lék vysazen, NÚ – nežádoucí účinky, P – nepárový Wilcoxonův test, NS – statisticky nevýznamný



Zlepšení: redukce počtu rizikových faktorů pro metabolický syndrom (MS) – % nemocných, kteří po léčbě již nesplňovali kritéria pro diagnózu MS, diagnóza MS vymizela

Žádná změna: počet rizikových faktorů pro MS se nezměnil – % nemocných s přetrvávajícími třemi a více faktory pro MS, diagnóza MS zůstává

Zhoršení: počet rizikových faktorů pro MS se zvýšil – % nemocných s více vyjádřeným MS

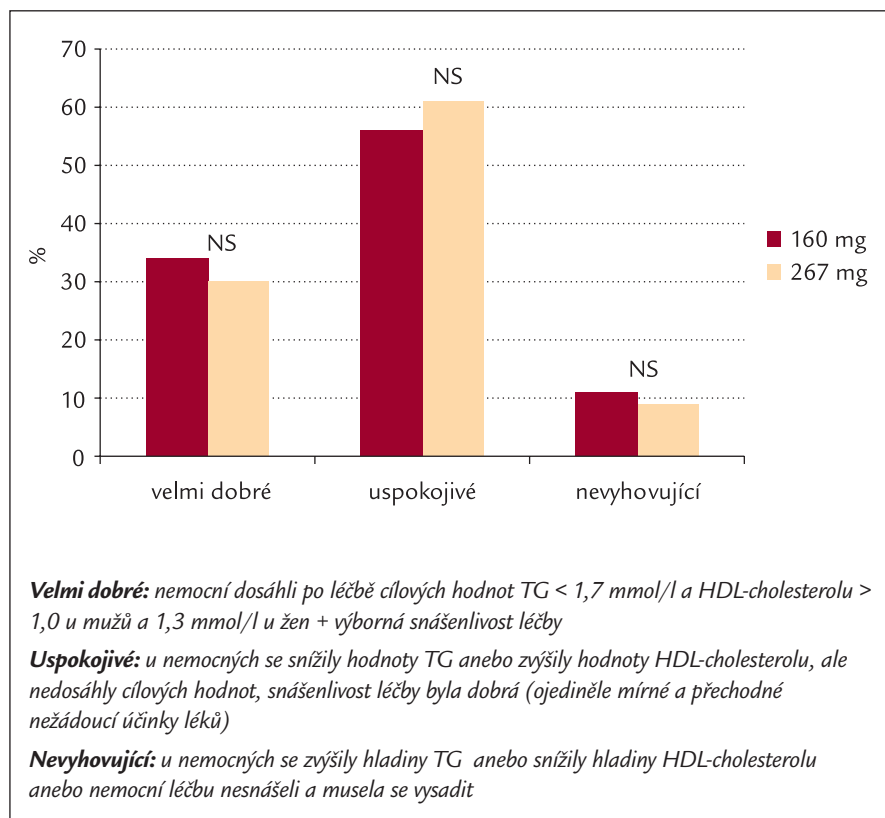
Graf 1. Změna diagnózy metabolického syndromu po 6 měsících intervence.

s cílovými hodnotami LDL-cholesterolu pod 2,5 mmol/l na 13,6 % (u mužů na 15 % a u žen na 12 %), ale tento počet je stále neuspokojivý. Dalších 21 % nemocných (19 % mužů a 22 % žen) mělo LDL-cholesterol v rozmezí 2,5–2,99 mmol/l, avšak 66 % nemocných mělo LDL-cholesterol 3 mmol/l a vyšší (obr. 3). Také celkový cholesterol se snížil po naší intervenci: hodnoty pod 4,5 mmol/l dosáhlo 6,3 % souboru (7,4 % mužů a 5 % žen), hodnoty celkového cholesterolu v rozmezí 4,5–5 mmol/l dosáhlo 11 % souboru (11 % mužů

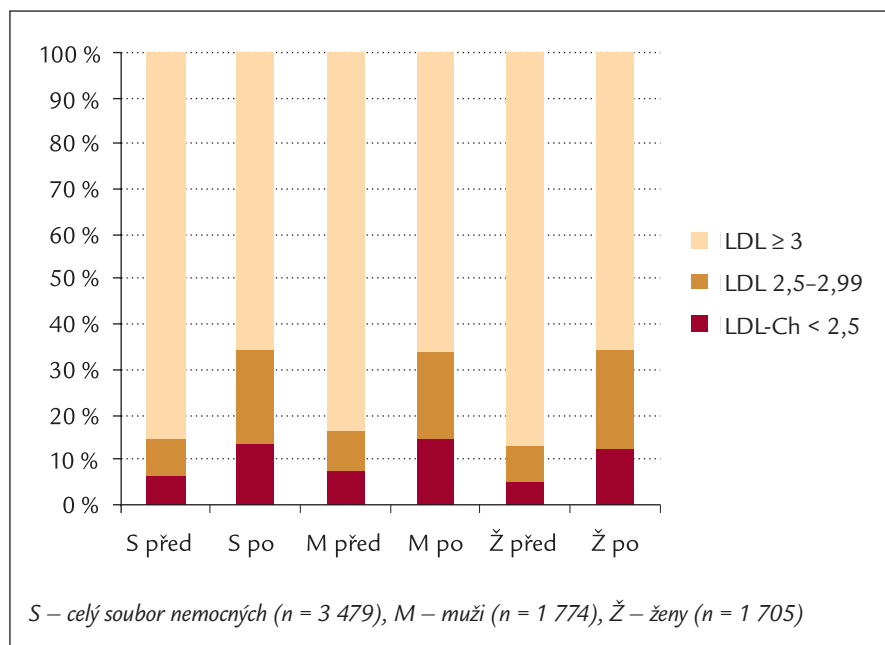
a 10,8 % žen), celkový cholesterol nad 5 mmol/l mělo stále 82,7 % souboru (81,3 % mužů a 84 % žen), graf 4.

Diskuse

V naší práci jsme zjistili, že u všech 3 479 nemocných s MS, kteří museli splňovat podle našich podmínek studie zvýšené triglyceridy anebo nižší HDL-cholesterol a kteří byli vybráni v ordinacích 248 praktických lékařů a 105 specialistů, měli vysoké riziko pro KVO; v 75 % se jednalo o nemocné v sekundární prevenci ICHS a ve 45 % o nemocné s diabetem, většina



Graf 2. Závěrečné hodnocení účinku i snášenlivosti různých dávek fenofibrátu.



Graf 3. Zastoupení nemocných s různými hladinami LDL-cholesterolu (mmol/l) u celého souboru, u mužů a u žen před zahájením intervence a 6 měsíců intervence.

nemocných měla zároveň léčenou hypertenzi a třetina nemocných stále kouřila. I přes vysoké kardiovaskulární riziko většina nemocných neměla do-

poručované hodnoty LDL-cholesterolu. Střídavé podávání nižší a vyšší dávky fenofibrátu nemocným tak, jak nemocní navštěvovali ordinace svých

lékařů, bylo v podstatě náhodné, protože nemocní před zavedením léčby 160 mg fenofibrátu se nelišili v žádném ze sledovaných parametrů od nemocných, kterým byla zavedena léčba 267 mg fenofibrátu.

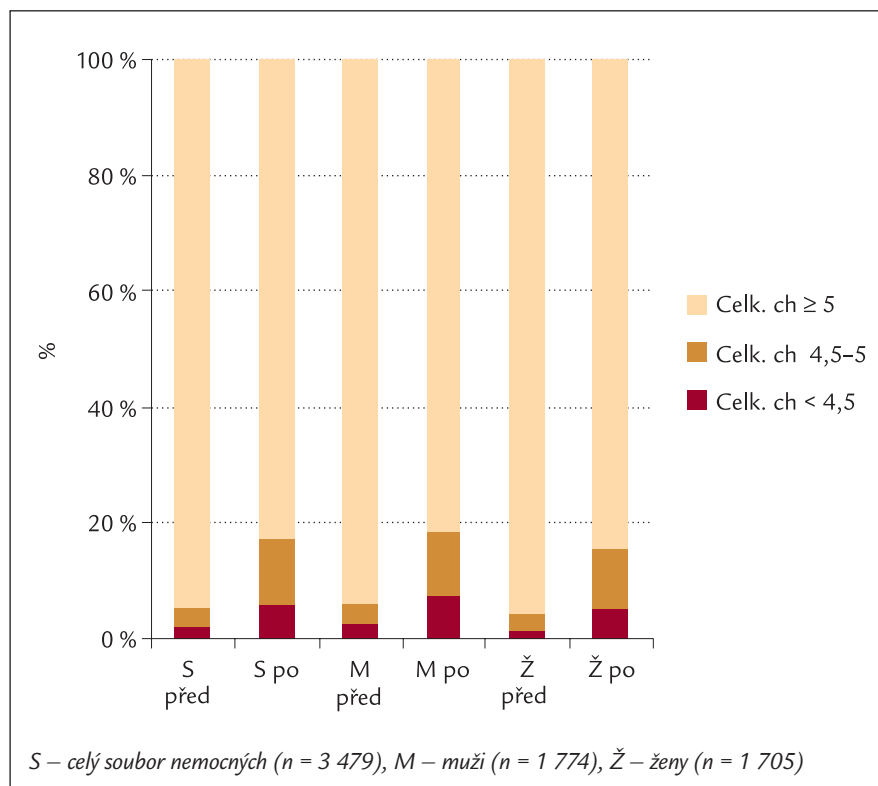
Jednorázová intervence životního stylu a zavedení léčby fenofibrátem mělo očekávaný efekt na lipidový profil, neboť došlo k významnému snížení hladin TG (o 36–40 %), zvýšení hladin HDL-cholesterolu (o 13–14 %) a ke snížení LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu (o 18, resp. 16 %). Jednotlivé frakce lipidů se upravily tak, jak působí fibráty u dyslipidemie typické pro MS, tj. u zvýšených hladin triglyceridů a snížené hladiny HDL-cholesterolu [2]. K poklesu TG anebo ke zvýšení HDL-cholesterolu došlo u 90 % léčených nemocných, ale dosažení cílových hodnot TG a HDL-cholesterolu dosáhlo jen 30 % nemocných s MS; k dosažení lepších výsledků by bylo zapotřebí delší sledování nemocných, eventuálně přidání dalších hypolipidemik.

Neočekávaná byla však významná redukce hmotnosti (BMI poklesl o 2,2 kg/m² ve skupině léčené nižší dávkou fenofibrátu, což bylo statisticky významně více než ve skupině léčené vyšší dávkou fenofibrátu, v níž poklesl BMI v průměru o 1,8 kg/m²), podobně tomu bylo v redukci obvodu pasu (o 3, resp. 2 cm). Proč byla větší redukce abdominální hmotnosti ve skupině léčené nižší dávkou fenofibrátu, na to nemáme vysvětlení v rozdílných dávkách fenofibrátů ani se nedomníváme, na základě současných znalostí, že by léčba fibráty ovlivňovala hmotnost, případně abdominální obezitu. Jednalo se spíše o lepší účinek individuální intervence životního stylu ve skupině nemocných léčených nižší dávkou fenofibrátu, tj. o lepší adherenci k doporučené dietě, případně k pohybové aktivitě, a tím k většímu poklesu hmotnosti a obvodu pasu. Tyto faktory však nebyly v naší studii blíže objektivizovány. Je však známo, že redukce abdominální

obezity významně zlepšil ostatní rizikové faktory MS, a tak lze vysvětlit i zlepšení ostatních rizikových faktorů, jako je pokles kazuálního TK či hodnot lačné glykemie na lačno [3].

Analýzy z posledních let ukazují, že adherence k dlouhodobé léčbě u nemocných s chronickými chorobami je velmi špatná; pouze polovina chronicky nemocných užívá indikované léky pravidelně [4]. Nelze proto vyloučit, že i zvýšený zájem o nemocné s MS a přidruženými chorobami daný zařazením do naší studie zlepšilo adherenci k jiné léčbě např. k léčbě anti-diabetiky u nemocných s diabetem, a tím došlo ke zlepšení lačné glykemie, anebo k léčbě dříve indikovaných antihypertenziv, a tím došlo k poklesu kazuálního TK. Toto prokázal např. Mancina ve své studii SILVIA, která během 12 měsíců sledovala kontrolu hypertenze ve specializovaných ambulancích italských kardiologů. Mancina ve své práci ukázal, že pouhá zvýšená pozornost o nemocné s hypertenzí, provedení intervence životního stylu a zdůraznění důležitosti léčby hypertenze, případně častější kontrola nemocných v rámci studie zlepšil kontrolu hypertenze až o 40 % [5].

Zarážející však byla kontrola cholesterolu, resp. LDL-cholesterolu u nemocných s MS, kteří měli vysoké riziko kardiovaskulárního onemocnění, neboť se jednalo většinou o kardiaky nebo diabetiky s dalšími přidruženými rizikovými faktory. Tito nemocní by měli primárně dosahovat podle současných doporučení pro léčbu cílových hodnot LDL-cholesterolu pod 2,5 a celkového cholesterolu pod 4,5 mmol/l [6]. Tyto hodnoty však dosahovala zanedbatelná část nemocných – pouhých 6 % ze všech nemocných mělo LDL-cholesterol pod 2,5 mmol/l a pouhé 2 % nemocných mělo celkový cholesterol pod 4,5 mmol/l, což lze u celkového cholesterolu vysvětlit i podmíněnou zvýšenou hladinou TG. Před zařazením nemocných do



Graf 4. Zastoupení nemocných s různými hodnotami celkového cholesterolu (mmol/l) u celého souboru, u mužů a u žen před zahájením intervence a 6 měsíců po intervenci.

naší studie bylo léčeno hypolipidemikou pouze 24 % všech nemocných a většina z nich, tj. 18 %, užívalo fibráty a pouze 6 % udávalo v anamnéze léčbu statiny! Tento údaj je velmi zarážející; snad to bylo dáno tím, že u těchto nemocných dominoval v laboratorních nálezech obraz dyslipidemie se zvýšenými TG anebo nízkým HDL-cholesterolem, která je indikovaná spíše k léčbě fibráty; v úvahu je nutno vzít i nepřesné vyplnění protokolu studie lékaři v položce „předchozí léčba hypolipidemikou“. Hodnoty plazmatických hladin LDL-cholesterolu však ukazují spíše na to, že léčba statiny byla skutečně velmi málo používána. Primárním cílem v sekundární prevenci ICHS, u nemocných s diabetem i u vysoko rizikových osob je snížení plazmatického LDL-cholesterolu, to jsou stavy, při nichž jsou v léčbě jednoznačně indikovány statiny [6,7].

Cílem naší studie bylo prokázat, že léčba fibráty kombinovaná s dosa-

pro nemocné s dyslipidemií typickou pro MS a že dokáže zlepšit rizikový profil nemocných s MS. Na relativně vysokém počtu nemocných s MS jsme prokázali pozitivní působení intervence na všechny sledované rizikové faktory i na zlepšení rizikového profilu ve smyslu MS. Zároveň jsme však zjistili, že většina těchto nemocných měla vysoké kardiovaskulární riziko (měli ICHS nebo diabetes mellitus), u kterých je primárním cílem léčby snížení LDL-cholesterolu. Tento cíl však nemohl být dosažen pouhým přidáním léčby fibráty díky vysoké hladině LDL-cholesterolu před zahájením léčby u vybraných pacientů. Tito nemocní v podstatě vyžadují kombinovanou terapii statinu s fibrátem, o které je známo, že má daleko lepší účinek na lipidový profil u nemocných se smíšenou dyslipidemií, tj. se zvýšenou hladinou cholesterolu resp. LDL-cholesterolu i triglyceridů ev. i sníženou hladinou HDL-cholesterolu, jak prokázala studie SAFARI [8].

Kombinovaná terapie fibráty a statiny je však u nás v současné době vázána pouze na předpis specialistů. Vzhledem k vysokému výskytu smíšené dyslipidemie u nemocných léčených především v ordinacích praktických lékařů se zdá být toto preskripční omezení nesprávné.

Shrnutí

Naše studie prokázala, že nemocní s MS a typickou dyslipidemií léčení v ambulancích praktických lékařů nebo specialistů jsou nemocní s ICHS anebo diabetem v anamnéze a jsou indikováni velmi často ke kombinované terapii statinu s fibrátem. Léčba fenofibrátem spolu s jednorázovou intervencí životního stylu ve formě individuálního pohovoru vedla ke zlepšení rizikového profilu těchto nemocných: došlo k významnému poklesu hmotnosti i obvodu pasu, poklesu TK i lačné glykemie; typická dyslipidemie se zlepšila u 90 % nemocných, ale pouze 30 % nemocných dosáhlo cílových hladin TG pod 1,7 mmol/l a HDL-cholesterolu nad 1,3 mmol/l u žen a nad 1 mmol/l u mužů. Celkem 60 % nemocných po 6 měsících již nesplňovalo kritéria pro MS. Nemocní s ICHS anebo s diabetem však měli současně velmi neuspokojivé hodnoty LDL-cholesterolu a celkové-

ho cholesterolu; pouze 6 % nemocných dosahovalo doporučený cílový LDL-cholesterol pod 2,5 mmol/l před zahájením naší intervence, tj. 94 % souboru bylo indikováno k léčbě statiny. V našem souboru zůstalo po provedené nefarmakologické i farmakologické intervenci fibráty ještě 86 % nemocných s LDL-cholesterolem nad 2,5 mmol/l. Naše výsledky potvrzují, že kombinovaná terapie statinem a fibrátem by byla nejvhodnější léčbou pro nemocné s ICHS anebo s diabetem, kteří splňují kritéria MS a mají vyjádřenou typickou dyslipidemii.

Studie byla iniciována českým Institutem metabolického syndromu a podpořena firmou Solvay Pharma s.r.o. ČR.

Literatura

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
2. 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. N Engl J Cardiol 1999; 241: 410–418.

3. Must A, Spadamo J, Coakley EH et al. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999; 282: 1523–1529.
4. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization 2003, 211.
5. Mancia G, Pessina AC, Trimarco B et al. on behalf of the SILVIA Study Group: Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. J Hypertens 2004; 22: 2387–2396.
6. Cífková R, Býma S, Češka R et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Vnitř Lék 2005; 51: 1021–1036.
7. 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.
8. Grundy SM, Vega GL, Juan Z et al. Effectiveness and tolerability of Simvastatin plus Fenofibrate for combined hyperlipidemia (The SAFARI Trial). Am J Cardiol 2005; 95: 462–468.

prof. MUDr. Hana Rosolová, CSc., FESC
www.fnplzen.cz
e-mail: rosolova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 16. 3. 2007

www.vnitrnilekarstvi.cz