

## Οι φιβράτες στη σύγχρονη αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

## Current role of fibrates in the treatment of dyslipidemia

A. Κεή, M. Ελισάφ

Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

A. Kei, M. Elisaf

Department of Internal Medicine, Medical School,  
University of Ioannina, Ioannina, Greece

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Οι φιβράτες αποτελούν ομάδα φαρμάκων χρήσιμων για την αντιμετώπιση τής σημαντικού βαθμού υπερτριγλυκεριδαιμίας, καθώς και για την αντιμετώπιση τής αθηρωγόνου μικτής δυσλιπιδαιμίας (κυρίως σε συνδυασμό με στατίνες). Καθώς τελευταία γίνεται μεγάλη συζήτηση στη βιβλιογραφία για τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και για τα επιθυμητά επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TRG) και της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C), οι φιβράτες (και κυρίως η φαινοφιμπράτη) βρίσκονται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος, αφού αποτελούν την πιο αποτελεσματική διαθέσιμη υπολιπιδαιμική αγωγή για την αύξηση των επιπέδων της HDL-C και τη μείωση των TRG. Επιπρόσθετα η φαινοφιμπράτη είναι καλά ανεκτή είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη, ενώ η χορήγησή της έχει συσχετισθεί με την επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου.

**ABSTRACT:** As the focus of cardiovascular risk management is extending beyond statins and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) management, a number of therapeutic options has been proposed for low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and high triglycerides levels. Fibrates have been shown to substantially reduce triglycerides and increase HDL-C levels, comprising a reasonable second-line treatment for mixed dyslipidemia. Moreover, fenofibrate combined with a standard statin dose is a well tolerated therapy, while data supporting the fenofibrate-associated reduction of diabetic retinopathy exist. The benefits of fenofibrate regarding cardiovascular disease and its potential role in combination therapy require further confirmation.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Φαινοφιμπράτη, μικτή δυσλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, διαβητική δυσλιπιδαιμία.

**Key words:** Fenofibrate, mixed dyslipidemia, hypertriglyceridemia, diabetic dyslipidemia.

Ελισάφ Μωσής, MD, FACA, FRSH  
Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα  
Τηλ: 2651 0 07509, Fax: 2651 0 07516  
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Elisaf Moses, MD, FACA, FRSH  
Department of Internal Medicine, Medical School,  
University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece  
Tel: (+30) 2651 0 97509, Fax: (+30) 2651 0 97016  
e-mail: egepi@cc.uoi.gr

## 1. Εισαγωγή

Οι φιβπράτες αποτελούν ομάδα φαρμάκων χρήσιμων για την αντιμετώπιση της σημαντικού βαθμού υπερτριγλυκεριδαίμιας, καθώς και για την αντιμετώπιση της αθηρωγόνου μικτής δυσλιπιδαιμίας (κυρίως σε συνδυασμό με στατίνες).<sup>1,2</sup> Από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας χρησιμοποιείται περισσότερο η φαινοφιμπράτη για την οποία υπάρχουν επαρκή δεδομένα από μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες και φαρμακοκινητικά δεδομένα που δείχνουν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (και κυρίως με τις στατίνες) σε αντίθεση με τη γεμφιπροζίλη που αλληλεπιδρά σε σημαντικό βαθμό με τις στατίνες, με αποτέλεσμα ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ραβδομυόλυσης.<sup>1-4</sup>

## 2. Μηχανισμός δράσης

Οι φιβπράτες ενεργοποιούν τους ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς peroxisome proliferators-activated receptor-α (PPARα) οι οποίοι τροποποιούν την έκφραση ενζύμων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων.<sup>5</sup> Συγκεκριμένα, οι φιβπράτες διεγείρουν τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα μειωμένη διαθεσιμότητα λιπαρών οξέων για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων (TRG), ενεργοποιούν τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (που επιταχύνει τον καταβολισμό των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών) και μειώνουν την ηπατική σύνθεση της apoCIII (που επιβραδύνει με πολλούς μηχανισμούς τον καταβολισμό των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών) με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των TRG νηστείας αλλά και της μεταγευματικής λιπαιμίας.<sup>6</sup> Η μείωση της συγκέντρωσης των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών ευθύνεται, τουλάχιστον σε έναν βαθμό, για την αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-C) [εξαιτίας αύξησης της σύνθεσης των αρχέγονων pre-beta HDL σωματιδίων κατά τη διάρκεια του καταβολισμού των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών και εξαιτίας της μείωσης της δραστηριότητας της cholesterol ester transfer protein (CETP), και επομένως της ετεροανταλλαγής λιπιδίων μεταξύ των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών και των HDL], αλλά και τη μείωση της συγκέντρωσης των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων.<sup>6</sup> Ωστόσο, πρέπει επίσης να υπογραμμισθεί ότι οι φιβπράτες αυξάνουν (και πάλι διαμέσου ενεργοποίησης των PPARα υποδοχέων) την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις απολιποπρωτεΐνες AI (apoAI) και AII (apoAII), και έτσι

αυξάνουν τα επίπεδα της HDL-C. Επίσης οι φιβπράτες αυξάνουν τη δραστηριότητα των ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) μεταφορέων αλλά και τη σύνθεση των scavenger receptor B1 (SRB1) υποδοχέων. Αν και αυτή η αύξηση της σύνθεσης των SRB1 υποδοχέων οδηγεί σε αυξημένη ηπατική πρόσληψη των εστέρων χοληστερόλης των HDL από τα ηπατοκύτταρα, η ταυτόχρονη αύξηση της δραστηριότητας των ABCA1 μεταφορέων οδηγεί σε επιτάχυνση του ρυθμού της αναστροφής μεταφοράς χοληστερόλης από τα περιφερικά κύτταρα στο ήπαρ.<sup>6</sup> Συμπερασματικά η φαινοφιμπράτη μειώνει τα TRG (κατά 30–50%) και αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C κατά 5–15% (κυρίως τα επίπεδα των μικρών πυκνών HDL σωματιδίων), ενώ προκαλεί μικρή μείωση της LDL-C κυρίως σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία.<sup>2</sup> Όπως ήδη αναφέρθηκε, η φαινοφιμπράτη μειώνει τη συγκέντρωση των μικρών πυκνών LDL και τη μεταγευματική λιπαιμία, ενώ ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι μπορεί επίσης να μειώνει και τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α [Lp(a)].<sup>7,8</sup> Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση των PPARα υποδοχέων στα εντερικά κύτταρα οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής της apoA1 και σε μείωση του σχηματισμού και της έκκρισης των χυλομικρών από τον γαστρεντερικό σωλήνα.<sup>9</sup> Η μείωση της συγκέντρωσης των χυλομικρών και των καταλοίπων (remnants) τους που παρατηρείται σε άτομα με υψηλά επίπεδα TRG νηστείας μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου και σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>10</sup>

## 3. Πλειοτροπικές δράσεις και επίδραση στις μεταβολικές παραμέτρους

Η φαινοφιμπράτη επιπρόσθετα φαίνεται ότι διαθέτει πολλαπλές πλειοτροπικές ιδιότητες, αφού έχει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές δράσεις, ενώ επίσης ασκεί ευνοϊκή επίδραση στην αγγειοκινητική λειτουργία του ενδοθηλίου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι δράσεις της φαινοφιμπράτης στις μεταβολικές παραμέτρους του ορού και συγκεκριμένα:

1. Μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος αυξάνοντας τη νεφρική του απέκκριση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η δράση αυτή αφορά το συγκεκριμένο φάρμακο και όχι την κατηγορία των φιβπράτων.<sup>11-15</sup>
2. Μειώνει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ένα εύρημα που παρατηρήθηκε σε λίγες μελέτες και φαίνεται ότι συσχετίζεται με βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και της νεφρικής αγγειοσύ-

σπασης παρατηρείται κατά κανόνα σε νατριοευαίσθητα άτομα.<sup>16</sup>

3. Έχει ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων, αν και τα δεδομένα προέρχονται από λίγες μελέτες και επομένως απαιτείται περισσότερη έρευνα.<sup>17</sup>
4. Μειώνει την αλκαλική φωσφατάση και τη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GT) του ορού και πιθανώς επιβραδύνει την εξέλιξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.<sup>18</sup>
5. Αυξάνει τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού (τη μικρότερη αύξηση την προκαλεί η γεμιφιμπροζίλη). Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Ανάλυση ωστόσο των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών και συγκεκριμένα της μελέτης Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), της μελέτης Diabetes Atherosclerosis Study (DAIS) και της μελέτης Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) έδειξε ότι αν και η φαινοφιμπράτη αυξάνει αρχικά τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού, η χρόνια χορήγησή της επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε διαβητικούς ασθενείς, ενώ παράλληλα μειώνει την απέκκριση λευκώματος στα ούρα.<sup>19–24</sup>
6. Παράλληλα, με την αύξηση της κρεατινίνης αυξάνονται και τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του ορού· η ακριβής σημασία αυτής της αύξησης δεν είναι επακριβώς γνωστή.<sup>25,26</sup>
7. Η φαινοφιμπράτη μειώνει τα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα.<sup>27</sup> Η ενεργοποίηση των PPARα υποδοχέων από τη φαινοφιμπράτη μεταβάλλει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου και συγκεκριμένα στη φλεγμονή, στην αστάθεια των αθηρωματικών πλακών και στη θρόμβωση.<sup>27</sup> Η φαινοφιμπράτη έχει πολλές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αφού αναστέλλει την παραγωγή των κυτταροκινών και συγκεκριμένα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNFα).<sup>28,29</sup> Επιπρόσθετα, η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης οξείας φάσης (hsCRP).<sup>30,31</sup> Επίσης έχουν αναφερθεί και άλλες αντιφλεγμονώδεις δράσεις του φαρμάκου, όπως η μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεϊνικής φωσφολιπάσης A2 (LpPLA2) του πλάσματος, και η αύξηση της HDL-LpPLA2 και της παραοξονάσης 1 του ορού (PON1).<sup>8,32–37</sup> Η φαινοφιμπράτη επίσης φαίνεται να έχει αντιοξειδωτικές δράσεις, αφού μειώνει τα επίπεδα του αμυλοειδούς Α, την παραγωγή ελευθέρων ενεργών ριζών οξυγόνου, καθώς και τη συγκέντρωση

προϊόντων που προέρχονται από την οξειδωση των λιπιδίων.<sup>29,38</sup> Πρέπει να αναφερθεί ότι η φαινοφιμπράτη μειώνει τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 12 (IL-12), η αύξηση της οποίας συσχετίζεται με την εμφάνιση κρίσεων σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.<sup>39</sup>

#### 4. Φαρμακοκινητική και αλληλεπιδράσεις της φαινοφιμπράτης με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Η φαινοφιμπράτη είναι προφάρμακο που μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη της, το φαινοφιμπρικό οξύ (σκεύασμα φαινοφιμπρικού οξέος έχει ήδη εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και πιθανώς θα είναι σύντομα διαθέσιμο στην αγορά).<sup>40</sup> Η φαινοφιμπράτη συνδέεται με πρωτεΐνες (>90%) και έχει χρόνο ημισείας ζωής περίπου 20 h, ένα εύρημα που επιτρέπει τη χορήγησή της μία φορά την ημέρα. Συνήθως χορηγείται η micronized μορφή του φαρμάκου (σε δόση των 200 mg ή 145 mg ή 167 mg) που εμφανίζει κατά 30% μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από την κλασική μορφή του φαρμάκου.<sup>40</sup>

Η φαινοφιμπράτη απεκκρίνεται στα ούρα (κατά 60%) και ο βαθμός της απέκκρισής της εξαρτάται από τον ρυθμό της απορρόφησής της και από την απέκκρισή της με τα κόπρανα. Η κάθαρση του φαρμάκου μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Για αυτόν τον λόγο το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η φαινοφιμπράτη δεν αλληλεπιδρά με τα περισσότερα συγχορηγούμενα φάρμακα, αφού δεν αναστέλλει τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P4503A4. Ωστόσο, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μια μικρού βαθμού αναστολή της δραστηριότητας του κυτοχρώματος 2C9.<sup>41</sup> Πρέπει να επισημανθεί ότι η φαινοφιμπράτη ενισχύει τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών και έτσι αυξάνει τον χρόνο προθρομβίνης. Επειδή η κολεσεβελάμη μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση του φαρμάκου, η φαινοφιμπράτη πρέπει να χορηγείται 1 h πριν ή 4–6 h μετά τη χορήγηση της κολεσεβελάμης.<sup>42</sup> Επίσης, η φαινοφιμπράτη αλληλεπιδρά με την κυκλοσπορίνη και για αυτόν τον λόγο απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη συγχορήγησή της με κυκλοσπορίνη.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η φαινοφιμπράτη έχει χρησιμοποιηθεί χωρίς να παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών σε συνδυασμό με στατίνες, και κυρίως με σιμβαστατίνη.<sup>2</sup> Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με σιμβαστατίνη (που αναμένεται σύντομα να κυκλοφορήσει και

ως έτοιμος συνδυασμός) μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά 21–42%, των τριγλυκεριδίων κατά 25–56%, της φωσφολιπάσης A2 κατά 36%, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της HDL-C κατά 8–36%.<sup>43</sup> Αντίθετα, η γεμφιπροζίλη αλληλεπιδρά σε σημαντικό βαθμό με τις στατίνες, με αποτέλεσμα, ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ραβδομύλωσης. Συγκεκριμένα, υπάρχουν δεδομένα που επισημαίνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομύλωσης είναι 15 φορές μεγαλύτερος σε περιπτώσεις συγχορήγησης γεμφιπροζίλης με στατίνες σε σύγκριση με τη συγχορήγηση στατινών με φαινοφιμπράτη.<sup>40</sup>

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η φαινοφιμπράτη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με κολεσεβελάμη ή με εζετιμίμη σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που δεν μπορούν να πάρουν αγωγή με στατίνες. Η συγχορήγηση φαινοφιμπράτης (160 mg) με τον έτοιμο συνδυασμό σιμβαστατίνης/εζετιμίμης (20/10 mg) σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία έχει συσχετισθεί με μειώσεις των επιπέδων της LDL-C κατά 46% και των TRG κατά 50% και αυξήσεις της HDL-C μέχρι 19%.<sup>44</sup> Τέλος ο συνδυασμός φαινοφιμπράτης με ω-3 λιπαρά οξέα σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού υπερτριγλυκεριδαιμία έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις των TRG έως και 60–70%, ενώ η φαινοφιμπράτη μπορεί να συγχορηγηθεί με ασφάλεια και σε παχύσαρκους ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία που λαμβάνουν ορλιστάτη.<sup>8,42,45</sup>

Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι σε μία πολύ πρόσφατη post-hoc (εκ των υστέρων) ανάλυση της μελέτης ACCORD, η συγχορήγηση φαινοφιμπράτης με θειαζολιδιόνη (γλιπαζόνη) συσχετίστηκε με ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα HDL-C (<25 mg/dL) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με θειαζολιδιόνη (10,1% vs 4,9%, αντίστοιχα, p<0,001). Αυτή η παράδοξη μείωση των επιπέδων της HDL-C αποδόθηκε σε ιδιοσυγκρασιακά αίτια.<sup>46</sup>

## 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες της φαινοφιμπράτης

Σπάνια η χορήγηση φαινοφιμπράτης είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη έχει συσχετισθεί με μυοσίτιδα ή και ραβδομύλωση. Σε μία μελέτη παρατήρησης στην οποία 584.784 ασθενείς έλαβαν στατίνη ή/και φαινοφιμπράτη, η επίπτωση της ραβδομύλωσης για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο από μονοθεραπεία με στατίνη ήταν 3,30 περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς-έτη, παρόμοια με την επίπτωση σε περιπτώσεις μονοθεραπείας με φαινοφιμπράτη (2,78 περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς-έτη), ενώ η επίπτωση της ραβδομύλωσης σε περίπτωση χορήγησης του συνδυασμού στατίνης-φιμπράτης ήταν σημαντικά

μεγαλύτερος (15,00 περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς-έτη).<sup>47</sup> Επιπρόσθετα, στη μελέτη FIELD αναφέρθηκαν 3 περιστατικά ραβδομύλωσης σε σύγκριση με 1 περιστατικό στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.<sup>48</sup> Ο κίνδυνος για την εμφάνιση ραβδομύλωσης φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμό, καθώς και σε ηλικιωμένα άτομα. Ο μηχανισμός της μυοτοξικότητας που σχετίζεται με τη φαινοφιμπράτη δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται ότι η γενετική προδιάθεση, η δόση του φαρμάκου, οι αλληλεπιδράσεις του με άλλα φάρμακα και η φαρμακοκινητική των συγχορηγούμενων φαρμάκων πιθανώς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Εικάζεται ότι οι φιμπράτες επιδεινώνουν υποκείμενες μιτοχονδριακές μυοπάθειες ή επιταχύνουν τις φυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στους σκελετικούς μυς με την πάροδο της ηλικίας. Τέλος, οι φιμπράτες μπορεί να έχουν άμεση τοξική δράση στα μυϊκά κύτταρα ασθενών με μη διαγνωσμένη προδιάθεση για την εμφάνιση μυοπάθειας.<sup>49</sup>

Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών η χορήγηση των φιμπρατών συνοδεύεται από μικρή αύξηση των τρανσαμινασών. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ορισμένα μεμονωμένα περιστατικά ηπατοπάθειας, όπως κίρρωση, ηπατίτιδα, καθώς και ηπατικό αδένωμα μετά τη χορήγηση φιμπρατών. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριελήφθησαν 1628 ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό φαινοφιμπράτης-στατίνης είχαν τριπλάσια πιθανότητα να εμφανίσουν επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών 3 φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο σε σύγκριση με τους ασθενείς που πήραν μονοθεραπεία με στατίνη (3,1% vs 0,2%, P<0,01). Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν συσχετίστηκε με ηπατική βλάβη.<sup>50</sup> Επιπρόσθετα, σε μια μελέτη παρατήρησης με 584.784 ασθενείς που λάμβαναν στατίνη ή/και φαινοφιμπράτη, η χορήγηση φαινοφιμπράτης, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με στατίνη, δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης ηπατικής βλάβης.<sup>47</sup>

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα και περιλαμβάνουν κυρίως δυσπεπτικά ενοχλήματα, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, και κοιλιακό άλγος.<sup>51,52</sup>

Υπάρχει μεγάλη συζήτηση στη βιβλιογραφία για το ενδεχόμενο αύξησης της επίπτωσης της χολολιθίασης κατά τη διάρκεια χορήγησης φιμπρατών. Ο πιθανότερος υποκείμενος μηχανισμός για αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο αυξημένος κορεσμός της χολής με χοληστερόλη. Σε μια μελέτη 9 ασθενείς με οικογενή

υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία πήραν φαινοφιμπράτη για 4 εβδομάδες. Ο ρυθμός ηπατικής έκκρισης χοληστερόλης στη χολή αυξήθηκε από 62 σε 71 mg/ώρα, οδηγώντας σε αύξηση του κορεσμού της χολής με χοληστερόλη από 152% σε 173%.<sup>53</sup> Επιπρόσθετα, σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 16 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία που λάμβαναν φαινοφιμπράτη, η χορήγηση του φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του δείκτη κορεσμού χοληστερόλης της χολής (από 1,25 σε 1,80,  $P < 0,01$ ) λόγω της αύξησης της περιεκτικότητας της χολής σε χοληστερόλη και μείωσης της περιεκτικότητας σε χολικά άλατα.<sup>54</sup> Ωστόσο, στη μελέτη FIELD και στη μελέτη DAIS η χορήγηση φαινοφιμπράτης δεν συσχετίστηκε με αύξηση της επίπτωσης των χολοκυστεκτομών.<sup>48,55</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι συχνά οι χολόλιθοι εξαφανίζονται μετά τη διακοπή της αγωγής με φιμπράτες.

Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας μετά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων. Η παγκρεατίτιδα σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανώς συσχετίζεται με την υποκείμενη χολολιθίαση ή με την υπερτριγλυκεριδαιμία των ασθενών που παίρνουν φιμπράτες. Στη μελέτη FIELD η χορήγηση φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατίτιδας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,8% vs 0,5%,  $P < 0,05$ ).<sup>48</sup> Σε μια μελέτη παρατήρησης με 584.784 ασθενείς που έπαιρναν στατίνη ή/και φαινοφιμπράτη, η χορήγηση φαινοφιμπράτης συσχετίστηκε με την εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας (ρυθμός επίπτωσης: 145,2 ανά 100.000 ασθενείς/έτη), ανεξάρτητα από τη συγχορήγηση στατίνης.<sup>47</sup>

Έχουν περιγραφεί διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες της φαινοφιμπράτης από το δέρμα και τον υποδόριο ιστό, όπως για παράδειγμα φωτοευαισθησία, εξανθήματα, πολύμορφο ερύθημα, αλωπεκία και κνησμός.<sup>56</sup> Η συχνότητά τους διαφέρει από μελέτη σε μελέτη (από 2% μέχρι 22,8%). Πιθανώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα να αποτελούν αλλεργικές ή ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις.<sup>52</sup>

Όπως ήδη συζητήθηκε, η θεραπεία με φαινοφιμπράτη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού.<sup>23,57</sup> Παρά το γεγονός ότι η νεφρική λειτουργία συνήθως επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί σπάνια μόνιμες αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης.<sup>29</sup> Επομένως η φαινοφιμπράτη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ιδιαίτερα σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Στις μελέτες FIELD και ACCORD η φαινοφιμπράτη είχε

ως αποτέλεσμα μικρή αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης.<sup>48,58</sup> Σε μια πρόσφατη ανάλυση της μελέτης FIELD, στην οποία 9795 διαβητικοί ασθενείς (50–75 ετών) έπειτα από μία περίοδο 6 εβδομάδων στην οποία έλαβαν φαινοφιμπράτη τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 5 έτη, τα επίπεδα της κρεατινίνης αυξήθηκαν ( $P < 0,001$ ), αλλά γρήγορα επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα μετά την έναρξη χορήγησης του εικονικού φαρμάκου.<sup>19</sup> Στην ομάδα της φαινοφιμπράτης η κρεατινίνη παρέμεινε αυξημένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά η ετήσια αύξησης της ήταν μικρότερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά 1,62 έναντι 1,89  $\mu\text{mol/L}$  ετησίως, αντίστοιχα,  $P = 0,01$ ), με αποτέλεσμα μικρότερη ετήσια μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) (1,19 έναντι 2,03  $\text{mL/min/1,73 m}^2$  ετησίως,  $P < 0,001$ ). Στο τέλος της μελέτης η συνολική μείωση του GFR σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα ήταν μικρότερη στην ομάδα της φαινοφιμπράτης (1,9  $\text{mL/min/1,73 m}^2$ ,  $P = 0,065$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (6,9  $\text{mL/min/1,73 m}^2$ ,  $P < 0,001$ ).<sup>19</sup> Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη μείωσε τον λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων κατά 24% σε σύγκριση με μείωση κατά 11% που παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $P < 0,001$ ). Πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων.<sup>19</sup> Φαίνεται λοιπόν ότι η φαινοφιμπράτη, παρά την αρχική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης, μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της αλβουμινουρίας και την επιδείνωση του GFR σε διαβητικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης φαίνεται ότι και οι διαβητικοί ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (GFR=30–59  $\text{mL/min/1,73 m}^2$ ) ωφελούνται από τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης όσον αφορά τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς να επιβαρύνεται σημαντικά η νεφρική λειτουργία.<sup>20</sup> Έτσι η αύξηση της κρεατινίνης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου πιθανώς δεν αντιπροσωπεύει νεφρική βλάβη. Αυτή η αύξηση μπορεί να οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών στον νεφρό εξαιτίας μείωσης της έκφρασης της COX-2.<sup>59</sup> Με αυτόν τον μηχανισμό μειώνεται η αιματική ροή στους νεφρούς, αφού προκαλείται αγγειοσύσπαση στα νεφρικά αγγεία. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποια μεμονωμένα περιστατικά νεφροπάθειας που έχουν αποδοθεί στη θεραπεία με φιμπράτες. Συγκεκριμένα, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή επεμβάσεις στην καρδιά,

καθώς και διάμεση νεφρίτιδα ή/και νεφρωσικό σύνδρομο.<sup>57,60</sup>

Όπως ήδη αναφέρθηκε, μια πολύ σπάνια παρενέργεια των φιμπρατών είναι η ραβδομύλυση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ραβδομύλυσης αποτελούν η μεγάλη ηλικία, η υποκείμενη νεφρική νόσος και ο υποθυρεοειδισμός.

Η φαινοφιμπράτη έχει αντιαμοπεταλιακές δράσεις και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>61</sup> Επιπρόσθετα, η δόση της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κουμαρινικά αντιπηκτικά με φαινοφιμπράτη και να προσδιορίζεται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης, αφού η φαινοφιμπράτη ανταγωνίζεται τη βαρφαρίνη όσον αφορά την πρόσδεσή της στις πρωτεΐνες του πλάσματος.<sup>62</sup>

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η κεφαλαλγία, η οποία όμως σπάνια οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας, ενώ πρέπει να υπογραμμισθεί ότι οι παροδικές κεφαλαλγίες είναι ένα κοινό σύμπτωμα που μπορεί να παρατηρηθεί ανεξάρτητα από τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Άλλες παρενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η κόπωση, η ζάλη, η αδυναμία, ο ίλιγγος, η μειωμένη libido-στυτική δυσλειτουργία, και οι διαταραχές του ύπνου.<sup>52</sup>

Στη μελέτη FIELD η φαινοφιμπράτη σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής (0,7% έναντι 1,1%,  $P=0,0003$ ) και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (67 έναντι 48 περιστατικών,  $P=0,074$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν ο υποκείμενος μηχανισμός της υπερπηκτικότητας είναι η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρείται μετά τη χορήγηση των φιμπρατών.<sup>1</sup> Εικάζεται όμως ότι η φαινοφιμπράτη διαμέσου της ενεργοποίησης των PPARα υποδοχέων μειώνει την ενεργοποίηση της COX-2 στον νεφρό, με αποτέλεσμα αναστολή της σύνθεσης των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και μείωση του GFR, επομένως μείωση και της νεφρικής απέκκρισης της ομοκυστεΐνης.<sup>25,26</sup> Επειδή η ομοκυστεΐνη θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, η αύξηση των επιπέδων της έχει προταθεί ως ένας πιθανός μηχανισμός που μπορεί να περιορίζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με φαινοφιμπράτη στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Πρέπει να αναφερθεί ότι η χορήγηση βιταμινών (φολλικό οξύ και βιταμίνες Β6 και Β12) προλαμβάνει την αύξηση της

ομοκυστεΐνης που προκαλείται από τη φαινοφιμπράτη.<sup>63</sup> Ωστόσο, η μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση βιταμινών του συμπλέγματος Β και φολλικού οξέος δεν οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε δύο μεγάλες μελέτες. Επομένως, δεν υπάρχει σαφής αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της ομοκυστεΐνης που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση φιμπρατών και του αυξημένου κινδύνου για πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

## 6. Κλινικές μελέτες με τη χορήγηση φαινοφιμπράτης

Στη μελέτη FIELD η χορήγηση φαινοφιμπράτης (200 mg/ημέρα) σε 9725 διαβητικούς ασθενείς για 5 έτη είχε ως αποτέλεσμα μια μη σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, παρά την πολύ μικρή αύξηση της HDL-C που παρατηρήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη (κατά 2,9%), η χορήγηση της φαινοφιμπράτης είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση κατά 15% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (13,9% vs 12,5%,  $P=0,035$ ) και των επεμβάσεων επαναγγείωσης κατά 21% (7,1% vs 5,9%,  $P=0,003$ ).<sup>48</sup> Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή της ολικής θνητότητας μεταξύ των 2 ομάδων (παρατηρήθηκε ωστόσο μια σημαντική αύξηση της στεφανιαίας νόσου και της ολικής θνητότητας). Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι υπήρχαν αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα στον σχεδιασμό της συγκεκριμένης μελέτης [για παράδειγμα ένα σημαντικό αλλά διαφορετικό στις δύο ομάδες ποσοστό ασθενών έπαιρνε αγωγή με στατίνη (17% vs 8%)] που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματά της. Ωστόσο, στη μελέτη FIELD παρατηρήθηκε μια σημαντική ευνοϊκή επίδραση της φαινοφιμπράτης στην εξέλιξη των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της χρήσης LASER για την αντιμετώπιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (5,2% vs 3,6%,  $P<0,0003$ ) και σημαντική μείωση της επίπτωσης του οιδήματος της οπτικής θηλής.<sup>64</sup> Παράλληλα παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης των μη τραυματικών ακρωτηριασμών των κάτω άκρων, καθώς και μείωση του κινδύνου εμφάνισης αλβουμιουρίας, της εξέλιξης της αλβουμιουρίας, καθώς και της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.<sup>19</sup> Τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση του φαρμάκου στις μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη επιβεβαιώθηκαν και από τα δεδομένα της μελέτης ACCORD.<sup>22,65</sup> Οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί αυτής της ευνοϊκής επίδρασης του φαρμάκου κυρίως

όσον αφορά την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας περιλαμβάνουν: (α) την ευνοϊκή επίδραση του φαρμάκου στον μεταβολισμό των λιπιδίων (μείωση των TRG και των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών, αύξηση της HDL-C και της ApoA1, επιτάχυνση του καταβολισμού των πλούσιων σε TRG λιποπρωτεϊνών, αύξηση του μεγέθους των LDL σωματιδίων), (β) την άμεση αντιφλεγμονώδη δράση της, (γ) τις αντιαποπρωτικές της ιδιότητες, (δ) τις αντιοξειδωτικές δράσεις της, και (ε) τις νευροπροστατευτικές δράσεις της στην αποδόμηση (breakdown) του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού (blood retinol barrier).<sup>48,66</sup>

Στη μελέτη ACCORD συμμετείχαν 5518 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη υπό αγωγή με σιμβαστατίνη που τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη ή εικονικό φάρμακο για 4,7 έτη. Τα αρχικά επίπεδα της LDL-C ήταν 101 mg/dL, ενώ στο τέλος της μελέτης τα επίπεδα της LDL-C ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες της μελέτης (81 mg και 80 mg/dL, αντίστοιχα).<sup>58</sup> Η χορήγηση της φαινοφιμπράτης είχε ως αποτέλεσμα μια μικρή όχι όμως στατιστικά σημαντική μείωση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου κατά 8%.<sup>58</sup> Μια προκαθορισμένη ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης (prespecified subgroup analysis) έδειξε μια αξιοσημείωτη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 31% ( $P=0,057$ ) σε άτομα με αθηρωγόνο δυσλιπιδαιμία (δηλαδή σε ασθενείς με επίπεδα  $TRG > 204$  mg/dL και επίπεδα  $HDL-C < 34$  mg/dL).<sup>67</sup> Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα και αυτής της μελέτης όσον αφορά την επίδραση της φαινοφιμπράτης στη μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Συγκεκριμένα η χορήγηση της φαινοφιμπράτης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 40% της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (6,5% vs 10,2%,  $P=0,006$ ), ενώ επίσης παρατηρήθηκε ευνοϊκή επίδραση στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.<sup>22,68</sup> Πρέπει σε αυτό το σημείο να υπογραμμισθεί ότι μια μετα-ανάλυση 18 προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η χορήγηση φιμπρατών είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 10% ( $P=0,048$ ) των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και μείωση κατά 13% των στεφανιαίων συμβαμάτων ( $P < 0,001$ ).<sup>69</sup> Φαίνεται ότι η μείωση αυτή είναι μεγαλύτερη σε άτομα με υψηλότερα επίπεδα TRG πριν την έναρξη της αγωγής, καθώς και στα άτομα με τις μεγαλύτερες μειώσεις των TRG κατά τη διάρκεια της αγωγής. Επιπρόσθετες μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν ότι οι φιμπράτες οδηγούν σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κυρίως σε άτομα με αθηρωγόνο μικτή δυσλιπιδαιμία (μειώσεις κατά 26–35%).<sup>69–71</sup> Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι πολύ πρόσφατα η

φαινοφιμπράτη έλαβε νέα ένδειξη χορήγησης για την πρόληψη της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ανεξάρτητα από το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.<sup>72</sup>

## 7. Άλλες φιμπράτες και κλινικές μελέτες

Εκτός από τη φαινοφιμπράτη που αποτελεί την πλέον συχνά συνταγογραφούμενη φαινοφιμπράτη αξίζει να γίνει αναφορά στη γεμφιμπροζίλη και τη μπεζαφιμπράτη οι οποίες στηρίζονται από έναν αριθμό μελετών. Συγκριτικά με τη φαινοφιμπράτη η χορήγηση γεμφιμπροζίλης συσχετίζεται με μικρότερη μείωση των επιπέδων των TRG και της LDL-C, ενώ η χορήγηση μπεζαφιμπράτης έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα της HDL-C.<sup>73,74</sup> Στη μελέτη Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) 2531 άνδρες με στεφανιαία νόσο και χαμηλά επίπεδα HDL-C (32 mg/dL) τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση γεμφιμπροζίλης ή εικονικού φαρμάκου για 5 έτη.<sup>75</sup> Η χορήγηση γεμφιμπροζίλης μείωσε την επίπτωση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.<sup>75</sup> Επιπλέον, στη μελέτη Helsinki Heart Study η χορήγηση γεμφιμπροζίλης για 5 έτη σε 4081 ασυμπτωματικούς άνδρες μέσης ηλικίας συσχετίστηκε με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>76</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως παρατηρήθηκε και με τη χορήγηση της φαινοφιμπράτης στη μελέτη FIELD, οι ασθενείς με υψηλά αρχικά επίπεδα TRG ωφελήθηκαν περισσότερο από τη χορήγηση γεμφιμπροζίλης σε σύγκριση με τους υπόλοιπους συμμετέχοντες.<sup>77</sup> Όμοια, η χορήγηση μπεζαφιμπράτης στη μελέτη Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) που συμμετείχαν 3090 ασθενείς με στεφανιαία νόσο για 6 χρόνια συσχετίστηκε με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μόνο στην υποομάδα των συμμετεχόντων με υψηλά αρχικά επίπεδα TRG.<sup>78</sup> Επιπρόσθετα, η χορήγηση μπεζαφιμπράτης συσχετίστηκε με ύφεση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με διαλείπουσα χλωρότητα των κάτω άκρων, ενώ σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε με μείωση της επίπτωσης των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου.<sup>79,80</sup>

## 8. Συμπεράσματα

Συνοπτικά η φαινοφιμπράτη αποτελεί ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της μικτής δυσλιπιδαιμίας, ενώ παράλληλα έχει πολλές ευεργετικές πλειοτροπικές και μεταβολικές δράσεις. Επιπρόσθετα, η φαινοφιμπράτη μειώνει την εξέλιξη της διαβητικής

αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ η επίδρασή της στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

## Βιβλιογραφία

- Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 2008, 17:1599–1614
- Kei A, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP et al. Comparison of switch to the highest dose of rosuvastatin vs add-on nicotinic acid vs add-on fenofibrate for mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract* 2013, 67:412–419
- Agouridis AP, Tsimihodimos V, Philippatos TD et al. The effects of rosuvastatin alone or in combination with fenofibrate or omega 3 fatty acids on inflammation and oxidative stress in patients with mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:2605–2611
- Filippatos TD. A review of time courses and predictors of lipid changes with fenofibric acid-statin combination. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012, 26:245–255
- Gonzalez FJ, Peters JM, Cattley RC. Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:1702–1709
- Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000, 405:421–424
- Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2012, 66:843–853
- Filippatos TD, Gazi IF, Liberopoulos EN et al. The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007, 193:428–437
- Pandey NR, Renwick J, Misquith A et al. Linoleic acid-enriched phospholipids act through peroxisome proliferator-activated receptors alpha to stimulate hepatic apolipoprotein A-I secretion. *Biochemistry* 2008, 47:1579–1587
- Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y et al. Fenofibrate effectively reduces remnants, and small dense LDL, and increases HDL particle number in hypertriglyceridemic men - a nuclear magnetic resonance study. *J Atheroscler Thromb* 2004, 11:278–285
- Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002, 18:269–276
- Kiortsis DN, Elisaf MS. Serum uric acid levels: a useful but not absolute marker of compliance with fenofibrate treatment. *Fundam Clin Pharmacol* 2001, 15:401–403
- Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004, 148:635–640
- Kei A, Liberopoulos E, Tellis K et al. Effect of hypolipidemic treatment on emerging risk factors in mixed dyslipidaemia: a randomized pilot trial. *Eur J Clin Invest* 2013, 43:698–707
- Elisaf M, Tsimichodimos V, Bairaktari E et al. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999, 34:60–63
- Gilbert K, Nian H, Yu C et al. Fenofibrate lowers blood pressure in salt-sensitive but not salt-resistant hypertension. *J Hypertens* 2013, 31:820–829
- Kei A, Liberopoulos E, Moses E. Effect of hypolipidemic treatment on glycemic profile in patients with mixed dyslipidemia. *World J Diabetes* 2013, 4:365–371
- Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2013, 5:470–478
- Davis TM, Ting R, Best JD et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011, 54:280–290
- Ting RD, Keech AC, Drury PL et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care* 2012, 35:218–225
- Ansquer JC, Foucher C, Rattier S et al. Fenofibrate reduces progression to micro-albuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005, 45:485–493
- Bonds DE, Craven TE, Buse J et al. Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia* 2012, 55:1641–1650
- Tsimihodimos V, Bairaktari E, Elisaf M. Fibrate-induced increase in serum urea and creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:682, author reply 682
- Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview. *Eur J Clin Invest* 2013, 43:522–531
- Bissonnette R, Treacy E, Rozen R et al. Fenofibrate raises plasma homocysteine levels in the fasted and fed states. *Atherosclerosis* 2001, 155:455–462
- Milionis HJ, Papakostas J, Kakafika A et al. Comparative effects of atorvastatin, simvastatin and fenofibrate on serum homocysteine levels in patients with primary hyperlipidemia. *J Clin Pharmacol* 2003, 43: 825–830.
- Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S et al. Effects of fenofibrate on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis. *Atherosclerosis* 2004, 174:379–383
- Dong C, Hu Y, Wang H et al. Inhibitory effects of fenofibrate on plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2006, 26:192, 193, 198
- Tsimihodimos V, Liberopoulos E, Elisaf M. Pleiotropic effects of fenofibrate. *Curr Pharm Des* 2009, 15:517–528
- Wang TD, Chen WJ, Lin JW et al. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis* 2003, 170:315–323
- Kleemann R, Gervois PP, Verschuren L et al. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NFkappa B-C/EBP-beta complex formation. *Blood* 2003, 101:545–551
- Yesilbursa DA, Serdar Y, Saltan et al. The effect of fenofibrate on serum paraoxonase activity and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Kardiol Pol* 2005, 62:526–530
- Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B et al. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels. *Atherosclerosis* 2008, 196:122–128



34. Paragh G, Seres I, Harangi M et al. The effect of micronised fenofibrate on paraoxonase activity in patients with coronary heart disease. *Diabetes Metab* 2003, 29:613–618
35. Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP et al. Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *J Lipid Res* 2003, 44:927–934
36. Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27: 2236–2243
37. Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2008, 155: 499–416
38. Beltowski J, Wojcicka G, Mydlarczyk M et al. The effect of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARalpha) agonist, fenofibrate, on lipid peroxidation, total antioxidant capacity, and plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity. *J Physiol Pharmacol* 2002, 53:463–475
39. Xu J, Racke MK, Drew PD. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist fenofibrate regulates IL-12 family cytokine expression in the CNS: relevance to multiple sclerosis. *J Neurochem* 2007, 103:1801–1810
40. Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS et al. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vasc Health Risk Manag* 2010, 6:525–539
41. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998, 34:155–162
42. Agouridis AP, Filippatos TD, Derdemezis CS et al. Combination of fenofibrate with non-statin drug regimens. *Curr Pharm Des* 2010, 16:3401–3416
43. Filippatos TD, Elisaf MS. Fenofibrate plus simvastatin (fixed-dose combination) for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:1945–1958
44. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B et al. Efficacy and safety of the co-administration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007, 153:335,e331–338
45. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Kostapanos M et al. Analysis of 6-month effect of orlistat administration, alone or in combination with fenofibrate, on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in overweight and obese patients with metabolic syndrome. *J Clin Lipidol* 2008, 2:279–284
46. Linz PE, Lovato LC, Byington RP et al. Paradoxical Reduction in HDL-C with Fenofibrate and Thiazolidinedione Therapy In Type 2 Diabetes: the ACCORD Lipid Trial. *Diabetes Care* 2013, 37:686–693
47. Enger C, Gately R, Ming EE et al. Pharmacoepidemiology safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol* 2010, 106:1594–1601
48. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. 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, 366:1849–1861
49. Davidson MH, Armani A, McKenney JM et al. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007, 99:3–18
50. Guo J, Meng F, Ma N et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2012, 110:1296–1301
51. Davidson MH, Bays H, Rhyne J et al. Efficacy and safety profile of fenofibrate-coated microgranules 130 mg, with and without food, in patients with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2005, 27:715–727
52. Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987, 83:26–36
53. Leiss O, Meyer-Krahmer K, von Bergmann K. Biliary lipid secretion in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. Influence of bezafibrate and fenofibrate. *J Lipid Res* 1986, 27:713–723
54. von Bergmann K, Leiss O. Effect of short-term treatment with bezafibrate and fenofibrate on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipoproteinaemia. *Eur J Clin Invest* 1984, 14:150–154
55. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001, 357:905–910
56. Gardeazabal J, Gonzalez M, Izu R et al. Fenofibrate-induced lichenoid photodermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1993, 9:156–158
57. Tsimihodimos V, Kakafika A, Elisaf M. Fibrate treatment can increase serum creatinine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:1301
58. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362:1563–1574
59. Tsimihodimos V, Miltiados G, Bairaktari E et al. Possible mechanisms of the fibrate-induced increase in serum creatinine. *Clin Nephrol* 2002, 57:407–408
60. Broeders N, Knoop C, Antoine M et al. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:1993–1999
61. Ali FY, Armstrong PC, Dhanji AR et al. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009, 29:706–711
62. Aschah KJ, Rock GA, Wells PS. Interaction between fenofibrate and warfarin. *Ann Pharmacother* 1998, 32:765–768
63. Dierkes J, Westphal S, Kunstmann S et al. Vitamin supplementation can markedly reduce the homocysteine elevation induced by fenofibrate. *Atherosclerosis* 2001, 158:161–164
64. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370:1687–1697
65. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010, 363:233–244
66. Wong TY, Simo R, Mitchell P. Fenofibrate - a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? *Am J Ophthalmol* 2012, 154:6–12
67. Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid trial: what we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care* 2011, 34(Suppl 2):107–108
68. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010, 376:419–430
69. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010, 375:1875–1884
70. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45:185–197

71. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A et al. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007, 154:943–953
72. Koshy J, Koshy JM, Thomas S et al. Should we start all patients with diabetic retinopathy on fenofibrates? *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013, 20:309–314
73. Packard KA, Backes JM, Lenz TL et al. Comparison of gemfibrozil and fenofibrate in patients with dyslipidemic coronary heart disease. *Pharmacotherapy* 2002, 22:1527–1532
74. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2012, 11:125
75. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001, 103:2828–2833
76. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987, 317:1237–1245
77. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992, 85:37–45
78. Bezafibrate Infarction Prevention s. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000, 102:21–27
79. Meade T, Zuhrie R, Cook C et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002, 325:1139
80. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005, 165:1154–1160

Ημερομηνία Υποβολής 19/01/2014  
Ημερομηνία Έγκρισης 15/04/2014