

# A FENOFIBRÁT HELYE A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN A III. MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA UTÁN

**Márk László dr.<sup>1</sup>,  
Paragh György dr.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Békés Megyei Képviselő-testület  
Pándy Kálmán Kórháza,  
II. Belgyógyászat-Kardiológia,  
Gyula*

*<sup>2</sup>Debreceni Egyetem OEC,  
Általános Orvostudományi Kar,  
I. Belgyógyászati Klinika,  
Debrecen*

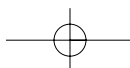
Mai tudásunk szerint a lipidszint-csökkentő kezelés klinikai hasznosága megkérdőjelezhetetlen. Az elsőnek választandó szerek a statinok. Használatuk mellett szól számos klinikai vizsgálat kedvező eredményein túl a hatékonyságukkal és a jó tolerálhatóságukkal kapcsolatos mindennapi tapasztalat is. A statinok az emelkedett LDL-koleszterinszint csökkentésének kiváló gyógyszerei, de a triglicerid-, és a HDL-koleszterinszintre csak mérsékelt hatásuk van. Az érvényes preventív irányelvek a lipidmoduláló kezelésben elsődleges célként az LDL-koleszterinszint ajánlott értékének elérését tűzi ki, azután kell törekedni a megadott HDL-koleszterin és trigliceridszintek elérésére is. Ezekben az esetekben a statin mellé fibrát adása szükséges. A forgalomban lévő fibrátok közül legtöbb klinikai evidencia a gemfibrozil és a fenofibrát adásával van, és mivel a gemfibrozil statinnal való együttes adása nem ajánlott, a fenofibrát kombinációs alkalmazása jön egyedül szóba. Ennek biztonságos voltát klinikai vizsgálatok is alátámasztják. Fibrát monoterápia normális vagy enyhén emelkedett LDL-koleszterinszint és alacsony HDL-koleszterin vagy magas trigliceridszint esetén olyan betegekben javasolt, akik nem szenvednek iszkémiás szívbetegségben, illetve nem volt ateroszklerotikus eseményük.

## ÚJ MAGYAR AJÁNLÁSOK

Az orvostudomány fejlődése legutóbbi két évtizedének egyik legfontosabb eredménye az Evidence Based Medicine (Bizonyítékon Alapuló Orvoslás, BAO) elveinek elterjedése és az ennek megfelelő kívánalmak széleskörű elfogadása. Ezen elvek nagy jelentőséggel bírnak a lipidológiában és a kardiovaszkuláris prevencióban is, az alapját adják az irányelvek megalkotásának.

2007 őszén sor került az európai (1) és a magyar kardiovaszkuláris prevenció irányelvek

aktualizálására. A koszorúér-eredetű, agyi károsodást okozó és perifériás érbetegségek kockázatának becslésére, megelőzésére és kezelésére vonatkozó magyar ajánlás 2007. november 9-én, a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián (MKKK) született meg (2). Ezen megerősítésre kerültek a korábbi LDL-koleszterinszint célértékek (1. táblázat), amelyek, különösen igen nagy kockázat esetén, nem könnyen elérhetőek. Másodlagos terápiás célként került definiálásra a HDL-koleszterin férfiak esetén az 1,0, nőknél az 1,3 mmol/l feletti szintjének





## KLINIKAI VIZSGÁLAT

IGEN NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT CV BETEGSÉG+DIABÉTESZ, VAGY „ERŐS” DOHÁNYZÁS, VAGY METABOLIKUS SZINDRÓMA	NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK, DIABÉTES MELLITUS, KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG	KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT
<b>Terápiás opció:</b> Koleszterin (Ch) <3,5 mmol/l LDL-Ch <1,8 mmol/l	Koleszterin <4,5 mmol/l LDL-Ch <2,5 mmol/l Triglicerid <1,7 mmol/l HDL-Ch >1,0 mmol/l (ffi) >1,3 mmol/l (nő)	Koleszterin <5,0 mmol/l LDL-Ch <3,0 mmol/l Triglicerid <1,7 mmol/l HDL-Ch >1,0 mmol/l (ffi) >1,3 mmol/l (nő)
<p>Ha életmód-változtatás után az összkoleszterin és LDL-koleszterin szintje a célérték felett marad, vagy a kardiovaszkuláris tünetektől mentes állapotban a kockázat <math>\geq 5\%</math> (SCORE-táblázat), akkor gyógyszeres kezelés javasolt (statin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, <math>\omega</math>-3, vagy kombinációik)</p> <p>A célérték elérésének prioritása mellett kívánatos az LDL-koleszterinszint &gt;50%-os csökkentése az ateroszklerózis regressziójának eléréséhez.</p> <p>Akut koronária szindróma esetén a koleszterinértéktől függetlenül statin javasolt.</p>		

1. táblázat:  
A III. Magyar  
Kardiovaszkuláris  
Konszenzus  
Konferencia  
lipidanyagcsere  
célértékei

elérése. A harmadlagos lipidológiai cél a trigliceridszint magas és közepes kardiovaszkuláris kockázat esetén 1,7, kis kockázatban pedig a 2,3 mmol/l alatti értékének elérése. Az ajánlott gyógyszerek között, a statinok és az ezetimib után, a harmadik helyen a fibrátok szerepelnek.

A statinokkal végzett nagy klinikai végpontú vizsgálatok eredményei szerint alkalmazásukkal a kockázat 20-30%-kal csökkenthető. Ez egy örömdetes adat, de nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy nagy a reziduális rizikó, legalább 70%-os marad a valószínűsége kardiovaszkuláris esemény bekövetkeztének. *Brown és munkatársai* 23 tanulmány metaanalízise alapján azt állapította meg, hogy 40%-os LDL-koleszterinszint-csökkentéshez hozzájárul a HDL-koleszterin 30%-os emelését az elérhető rizikócsökkenés akár 70%-os is lehet (3). Ezt a trigliceridszint csökkentése még tovább fokozza. Ennek a kockázatcsökkentésnek fokozott jelentősége lehet diabeteszes betegek esetén, mert a társuló dyslipidaemia jellemzője az alacsony HDL-koleszterin-, és a magas trigliceridszint (4).

### A FIBRÁTOK HATÁSA

A fibrátok megítélése napjaink lipidcsökkentő kezelésében nem egyértelmű. Az 1970-es években jelentek meg a terápiás palettán, de csak a 1980-as években kezdtek elterjedni. A statinok megjelenésével háttérbe szorultak. A BAO elveinek megfelelő vizsgálatok fenofibráttal, gemfibrozillal és bezafibráttal történtek. A statinokkal történő vizsgálatok

nagy sikerei és a fibrátokkal végzett tanulmányok nem mindenben az elvárásokat igazoló eredményei után ez utóbbiak jelentősége sokat csökkent, de az utóbbi években egy felértékelődés is elkezdődött. Ennek egyik fő oka a 2-es típusú diabetesz és az obesitas nagymérvű elterjedése, valamint az, hogy a gyakoriságuk a prognózisok szerint robbanásszerűen fog növekedni az elkövetkező évtizedekben. Európában napjainkban kb. 48 millió cukorbeteg él, számuk 2025-re elérheti az 58 milliót. Hazai felmérés adatai szerint hyperlipidaemiás betegek körében a 2-es típusú diabetesz gyakorisága 29,7% (5). A cukorbetegség gyakoriságának növekedése leginkább az elhízás gyakoribbá válásával függ össze. Néhány éve készült magyar felmérés szerint a metabolikus szindróma is igen gyakori, egyes korosztályokban közel 40%-ban fordul elő (6).

A diabeteszhez és a metabolikus szindrómához társuló dyslipidaemiákban gyakran csak mérsékelten emelkedett vagy normális koleszterinszintet észlelünk, jelentősen emelkedett triglicerid- és nagymértékű HDL-csökkentés mellett. Az ilyen típusú lipideltérések esetén a kicsi és sűrű (small dense) LDL-részecskék aránya jelentős mértékben megnő, amely nagyban fokozza az ateroszklerózis kialakulásának kockázatát.

A fibrátok adása mellett, hogy nagyon jól csökkenti a triglicerid-, és emeli a HDL-koleszterin-, valamint mérsékelten csökkenti az LDL-koleszterinszintet, kedvezően befolyásolja az LDL-partikulumok nagyságát is és ugyanakkor kedvező pleiotróp hatásai is vannak (7, 8).



## FIBRÁT ADÁSA IGEN MAGAS TRIGLICERIDSZINT ESETÉN NEM KARDIOLÓGIAI INDIKÁCIÓBAN

A fibrátok a sejtmag peroxiszóma-proliferációt aktiváló alfa-receptort (PPAR $\alpha$ ) aktiválják, erre hatva modulálják a lipidanyagcserében jelentős szerepet játszó gének transzkripcióját.

Mivel a PPAR $\alpha$ -aktivitásnak jelentős szerepe van a máj zsíryananyagcseréjében, egyre több ezirányú kutatás foglalkozik a nem-alkoholos májkárosodás kérdéskörével (9). Klinikai vizsgálatok azt sugallják, hogy a PPAR $\alpha$ -agonista hatás megelőzi a nem-alkoholos májkárosodást és a nem-alkoholos májzsírosodást (10). Az erős PPAR $\alpha$ -agonista hatású fenofibrát adásának helye lehet ezen a területen. Ez különösen fontossá válik, ha figyelembe vesszük, hogy a nem-alkoholos májkárosodás gyakorisága növekedőben van, az USA-ban a túlsúlyosak között 3 betegből kettőnél kimutatható (11). Fibrát alkalmazása kedvezőbb volt mind a steatosis, mind az aminotranszferáz-szintek alakulására (12, 13).

A nem-alkoholos májkárosodás mellett a fibrátok alkalmazása lehet szükséges igen magas trigliceridszint esetén a pancreatitis megelőzésében is. Jól ismert, hogy a magas trigliceridszint akut pancreatitis oka lehet (14). A megfelelő diéta mellett talált 10 mmol/l feletti trigliceridszint esetén a fibrát adása egyéb indikáció hiányában is szükséges a hasnyálmirigy-gyulladás megelőzése céljából, sőt egyes vélemények szerint már 5,6 mmol/l-nél magasabb érték esetén is (15).

## A FIBRÁTOK A METAANALÍZISEKBEN ÉS A FIELD-STUDY

Fenofibráttal, gemfibrozillal és bezafibráttal történt vizsgálatokat korábbi munkánkban részleteztük (16), most a fenofibráttal végzett FIELD-tanulmány elemzése mellett inkább a fibrátokkal végzett tanulmányokat összefoglaló metaanalíziseket említjük meg. *Saha és munkatársai* a fibrátokkal eddig elvégzett, több mint 36 ezer beteg adatait fellelő tanulmányok metaanalízisét végezték el (17). A már évtizedek óta nem használt clofibrát kizárása után történt elemzés azt mutatta, hogy a fibrátok alkalmazása szignifi-

káns ( $p < 0,00001$ ), 22%-os csökkenést eredményezett a nem-halálos miokardiális infarktus előfordulásában, ugyanakkor a kardiovaszkuláris halálozás, a halálos miokardiális infarktus és a stroke gyakoriságát nem szignifikánsan csökkentette. A rákok gyakoriságát sem befolyásolta szignifikánsan.

*Birjmohun és munkatársai* metaanalízisükben a HDL-koleszterinszint-emelés klinikai eseményekre gyakorolt hatását elemezték. 53 fibráttal végzett vizsgálatban szereplő 16.802 beteg adatai szerint a szer adása hatására az összkoleszterinszint 11%-kal, az LDL-koleszterinszint 8%-kal, a trigliceridszint 36%-kal csökkent, a HDL-koleszterinszint 10%-kal emelkedett, a nagy koronáriesemények kockázata 25%-kal csökkent. A kezelés biztonságos volt, a betegek jól tolerálták a gyógyszereket (18).

*Gould és munkatársai* közelmúltban közzétett metaanalízise a korábbi hasonló felmérések eredményeit kiegészítették az időközben lezárult vizsgálatokkal (19). Így 62 vizsgálat több mint 216 ezer betegének adatait elemelve azt állapítják meg, hogy az összkoleszterinszint 1 mmol/l-rel történő csökkenése az ösztörtalitást 17,5%-kal, az ISZB-mortalitást 24,5%-kal és az összes ISZB-eseményt 29,5%-kal csökkenti. A fibrátok alkalmazásának az ISZB-halálozás csökkentésében volt kedvező hatása, az összhálalozásban nem. A 2. táblázatban a *Birjmohun- és a Gould-metaanalízisek* alapján foglaljuk össze a lipidszint-moduláció rizikócsökkentő hatását.

A DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) kedvező eredményei után (418 diabéteszes betegben koronarográfiával igazoltan szignifikánsan kisebb ateroszklerózis progresszió volt kimutatható fenofibrát hatására, és egyúttal kevesebb klinikai esemény fordult elő) (20) az volt várható, hogy a Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study tisztázza a fibrátok helyét az antilipémiás kezelésben. Ebben 9795 fő, a vizsgálatba való bevonáskor statint nem szedő 2-es típusú diabéteszes beteg (2131-nek ismert volt kardiovaszkuláris betegsége, 7664-nek nem) 200 mg mikronizált fenofibrátot vagy placebót kapott. A kiindulási koleszterinszint 3,0 és 6,5, a trigliceridszint 1,0 és 5,0 mmol/l között volt. A vizsgálat a több mint 5 éves követési idő alatt nem igazolt szignifikáns különbséget az aktívan kezelt és a placebo csoport között a primer végpontban (kardiovaszkuláris halálo-



VIZSGÁLAT	GYÓGY-SZER	BETEG-SZÁM	LIPIDSZINT-VÁLTOZÁS	KÖVETKEZMÉNY
<b>Gould, 2007</b>	bármely lipidcsökkentő	216.616	1 mmol/l-es összkoleszterinszint ↓	összmortalitás 17,5%↓ ISZB-mortalitás 24,5% ↓ összes ISZB-esemény 29,5% ↓
<b>Birjmohun, 2005</b>	fibrát	16.802	összkoleszterinszint 10% ↓ LDL-koleszterinszint 14% ↓ trigliceridszint 36% ↓ HDL-koleszterinszint 10% ↑	nagy koronária-események 25% ↓
	Niacin	4749	összkoleszterinszint 11% ↓ LDL-koleszterinszint 8% ↓ trigliceridszint 20% ↓ HDL-koleszterinszint 16% ↑	nagy koronária-események 27% ↓

2. táblázat:  
A lipidszint-moduláció rizikócsökkentő hatása metaanalízisek alapján

zás a nem-fatális szívizomelhalás), valamint az összhalálozásban. Ugyanakkor szignifikánsan ritkább volt az összes kardiovaszkuláris esemény és a koronária-revaszkularizáció előfordulása fenofibrát alkalmazásakor (21).

A fenofibrát kedvező hatása a primer preventív csoportban (ahol nem állt fent ismert ISZB) volt kifejezettebb. Annak, hogy a FIELD-vizsgálat nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket, több oka is lehetett. Az egyik, hogy nagyobb részt olyan alacsony rizikójú diabéteszes betegeket vontak be, akik számára a statinterápia volt az inkább választandó kezelési mód. Ezen betegek közül a vizsgálat során sokan (90%) kaptak statint is a vizsgálati gyógyszer mellé, ami az eredményeket módosította.

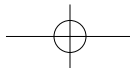
Ugyanakkor a fenofibrátot szedő csoportban néhány nem várt kedvező eredmény is igazolódott: jótékony hatás az albuminuriára ( $p=0,002$ ) és a lézeres kezelést igénylő retinopathiára ( $p=0,0003$ ), valamint 2 Hgmm-es vérnyomáscsökkenés. A fenofibrát adása akkor javította jobban a klinikai eseményeket, ha a kiindulási HDL-koleszterin alacsony volt ( $p<0,02$ ), illetve ha 4,5 mmol/l alatti összkoleszterin ( $p<0,04$ ) és 3,0 mmol/l alatti LDL-koleszterin ( $p<0,03$ ) mellett adták a gyógyszert. Ez utóbbi eredmények azt sugallják számunkra, hogy még terápiás szintű LDL-, vagy összkoleszterin esetén is (amit statinnal el lehet érni) törekedni kell az alacsony HDL-koleszterinszint emelésére (ami másodlagos terápiás cél). A fibrátok kiváló trigliceridszint-csökkentő hatását is figyelembe véve adásukkal a harmadlagos célt, a trigliceridszint normalizálását is elérhetjük (22).

## A FENOFIBRÁT ADÁSA KOMBINÁCIÓBAN

A klinikai vizsgálatok eredményeit és az érvényes ajánlásokat figyelembe véve a fibrátok adása elsősorban statin mellett jön szóba, még diabéteszes dyslipidaemia esetén is a statin az elsőnek választandó szer. Az előírt össz-, vagy LDL-koleszterinszint megközelítése után (a kívánt szint eléréséhez bele kell számolni a fibrátkezelés okozta további, kb. 10%-os koleszterinszint-csökkenést is) törekedni kell a HDL-koleszterin és triglicerid-célértékek elérésére. Világszerte nő a kombinációs lipidszintcsökkentés alkalmazási gyakorisága. Gyakoribbá kell válnia statin+fibrát, vagy magas kiindulási koleszterinszint esetén a statin+ezetimib+fibrát kombinációk alkalmazásának. A statin+fibrát együttes adásának mérlegelésekor a fenofibrát adása jön elsődlegesen szóba, mert metabolizmusa folytán ez kombinálható leginkább statinnal és ezzel a szerrel van a legtöbb tapasztalat is. A másik, korábbi vizsgálatokban legtöbbször alkalmazott szer, a gemfibrozil, statinokkal való együttes adása nem ajánlott.

A fenofibrát különböző statinokkal (simvastatinnal, fluvastatinnal, atorvastatinnal és rosuvastatinnal) történő együttes adásának hatékonyságát és biztonságosságát sok olyan klinikai vizsgálat igazolta, amelyekben a lipidszint-csökkentést tanulmányozták. (23, 24, 25, 26, 27). A fenofibrát jól kombinálható ezetimibbel is (28, 29), és biztonságosan adható hármas kombinációban simvastatinnal és ezetimibbel együtt (30).

A kombinációs kezelés során nem szabad elfelejtkeznünk arról, hogy a statin+fibrát



együttes adása esetén a betegek szorosabb ellenőrzést igényelnek. A fenofibrát és statin kombinációs adása hatásának remélhetőleg végérvényes tisztázása 2009-re várható. Ekkor fogják bemutatni a már több mint 10.000 beteg bevonásával folyó Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) vizsgálat eredményeit, amelyben diabéteszes betegeken simvastatin vagy simvastatinnal együtt adott 160 mg (vagy ezzel bioekvivalens dóziszú) fenofibrát klinikai végpontokra kifejlesztett hatásának összehasonlítása történik.

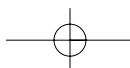
## KÖVETKEZTETÉSEK

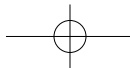
A lipidológiában nemzetközi tendencia a kombinált kezelés térhódítása (10, 31, 32). Erre két megfontolásból is szükség van. Egyrészt nehéz lehet az egyre alacsonyabb LDL-koleszterin célértékek elérése statin monoterápiával, másrészt az ajánlásokban megadott HDL-koleszterin és trigliceridszin-

tek akárcsak megközelítése is nehezen képzelhető el a statin mellé adott fibrát vagy nikotinsav nélkül. Mivel ez utóbbi terápiás adagjának elterjedését az igen gyakori bőrpír mellékhatás akadályozza (Magyarországon a Niaspan® nincs is forgalomban), a statin-fibrát kombináció marad, mint választási lehetőség. Ezen a téren a legtöbb tapasztalat a fenofibrát és statin együttes adásával van. Megfelelő kontroll esetén a statinkezelés mellé adott fenofibrát adása biztonságosnak mondható. Különösen diabéteszben és metabolikus szindrómában szenvedő betegeknél a magas trigliceridérték, alacsony HDL-koleszterinszint, valamint az aterogén hatású kicsi és sűrű LDL arányának növekedése miatt a magyar ajánlásban is megfogalmazott másod- és harmadlagos lipidológiai célértékek elérése szükségessé teheti a statin és fibrát kombinációját. Mivel a cukorbetegség és a metabolikus szindróma gyakorisága napjainkban nő, egyre szélesebb körben kell gondolnunk ezen kombinációs lehetőségre is.

## IRODALOM

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* 2007; 28: 2375–2414.
- A III. Magyar Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferencia eredményei. *Metabolizmus* 2008; 6 (Suppl A): 3–6.
- Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17 (6): 631–636.
- Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 1115–1124.
- Kempler P. A cardiovascularis kockázat csökkentésének lehetőségei diabetes mellitusban. *Viviancom kiadó*; 2005.
- Márk L, Katona A. A haskőrfogat mérésének jelentősége. A hasi típusú elhízás, mint a kardiiovaszkuláris rizikó markere metabolikus szindrómában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11: 392–396.
- Paragh Gy, Seres I, Balogh Z, et al. A mikronizált fenofibrát hatása a szérum paraoxonáz aktivitására coronaria betegségben szenvedő hyperlipidaemiás egyénekben. *Magyar Belorvosi Archívum* 2000; 53: 227–232.
- Paragh Gy, Seres I, Balogh Z, et al. The effect of micronised fenofibrate on serum paraoxonase activity in patients with coronary heart disease. *Diab Metab* 2003; 29: 613–618.
- Balogh Z, Sira L, Paragh Gy. A nem-alkoholos zsírmáj kezelése. *Metabolizmus* 2005; 3: 164–169.
- Zambon A, Cusi K. The role of fenofibrate in clinical practice. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4 (Suppl 3): S15–S20.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–95.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
- Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, et al. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999; 353 (9166): 1802.
- Romics L, Paragh Gy. A lipidanyagcsere zavarai. In: Tulassay Zs, editor. *A belgyógyászat alapvonalai*. Budapest: Medicina; 2007. p. 1582–1597.
- Goldberg AC. Lipid-betegségek. In: Woodley M, Whelan A, editors. *A belgyógyászati terápia kézikönyve*. (A magyar kiadást szerkesztette: Rétsági Gy.) Budapest: Medicina; 1995. p. 549.
- Márk L, Paragh Gy. A fibrátok helye a mai lipidszint-sökkentő kezelésben. Fókuszban a fenofibrát. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2007; 12: 535–541.
- 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: 943–53.
- 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 (2): 185–197.
- Gould AL, Davies GM, Alemão E, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: Meta-analysis including recent trials. *Clinical Therapeutics* 2007; 29 (5): 778–794.
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*





## KLINIKAI VIZSGÁLAT

- 2001; 357: 905–910.
21. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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: 1829–1831.
  22. Wierzbicki AS. Fibrates after the FIELD study: some answers, more questions. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006; 3: 166–171.
  23. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95 (4): 462–468.
  24. Farnier M, Dejager S. Effect of combined fluvastatin-fenofibrate therapy compared with fenofibrate monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. French Fluvastatin Study Group. *Am J Cardiol* 2000; 85 (1): 53–57.
  25. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (10): 1649–1653.
  26. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25 (7): 1198–1202.
  27. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64: 137–151.
  28. Farnier M, Freeman M, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the co-administration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 897–905.
  29. McKenney JM, Farnier M, Lo K-W, et al. Safety and efficacy of long-term administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Card* 2006; 47: 1584–1587.
  30. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007; 153: 335–338.
  31. Goldberg AC. Combination therapy of dyslipidemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007; 9 (4): 249–258.
  32. Reiber I. A monoterápia alkonya, New York, 2007. *Metabolizmus* 2007; 5: 254–255.

