

# Fenofibrat — miejsce we współczesnej farmakoterapii

## Fenofibrate — a place in contemporary pharmacotherapy

Piotr Chruściel, Maciej Banach

Zakład Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### STRESZCZENIE

Farmakoterapia zaburzeń lipidowych w ostatnich latach ulega dynamicznej zmianie w związku z wprowadzaniem na rynek nowych leków o odmiennym mechanizmie działania od dotychczas stosowanych. Niemniej, w codziennej praktyce klinicznej wciąż najpopularniejszymi preparatami, obok statyn, pozostają fibraty, a zwłaszcza fenofibrat. W artykule autorzy omawiają najważniejsze duże, randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem tego leku, analizują bezpieczeństwo farmakoterapii tym lekiem, również w skojarzeniu z innymi preparatami oraz wskazują aktualne miejsce fenofibratu w leczeniu zaburzeń lipidowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 4, 297–310

słowa kluczowe: fenofibrat, hipertriglicerydemia, cukrzyca, retinopatia, FIELD, ACCORD

### ABSTRACT

Lipid disorder pharmacotherapy has been dynamically changing in recent years in connection with the introduction of new drugs with a different mechanism of action than those previously used. However, in everyday clinical practice still the most common drugs applied, next to statins, are fibrates, and in particular fenofibrate. In the article, the authors discuss the most important large randomized clinical trials using this drug, analyze the safety of pharmacotherapy with this drug also in combination with other drugs, and show the current position of fenofibrate in the treatment of lipid disorders.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, vol 9, no 4, 297–310

key words: fenofibrate, hypertriglyceridemia, diabetes, retinopathy, FIELD, ACCORD

### HISTORIA I MECHANIZM DZIAŁANIA FIBRATÓW

Początki historii fibratów sięgają lat 50. XX wieku. To wówczas zaobserwowano, że pochodna kwasu dehydrocholowego wykazuje u szczurów i ludzi działanie hipolipemizujące [1, 2]. W 1962 roku Thorp i Waring, podążając

tą drogą, odkryli związek, który przy niewielkiej toksyczności wykazywał silne działanie hipolipemizujące, głównie obniżając stężenie lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*) i w mniejszym stopniu lipoprotein o małej gęstości (LDL,

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Maciej Banach  
Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Zakład Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej  
Akademii Medycznej — Centralny Szpital Weteranów  
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź  
e-mail: maciej.banach@umed.lodz.pl

Copyright © 2015 Via Medica  
ISSN 1897–3590

*low density lipoproteins*) — był to etylochlorofenoksyizomaślan [3], substancja opisana przez dwóch włoskich badaczy już w 1947 roku [4], która teraz znalazła swoje zastosowanie lecznicze i którą nazwano klofibratem. W 1967 roku lek został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia hiperlipidemii.

W następnych latach prowadzono intensywne badania mające na celu poprawę właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych klofibratu. W efekcie w 1974 roku wprowadzono do leczenia związek zwany procetofenem [5], którego nazwę zmieniono później zgodnie z zalecaną nomenklaturą *World Health Organization* (WHO) na fenofibrat. W następnych latach wprowadzono na rynek kolejne fibraty: gemfibrozil, bezafibrat i ciprofibrat.

Samo zrozumienie mechanizmów działania fibratów zajęło 30 lat. Podstawowy mechanizm zidentyfikowano dopiero w latach 90. XX wieku. Odkryto wówczas nową rodzinę receptorów jądrowych, odmienną od dotychczas znanych receptorów steroidowych, których ligandami może być szeroka grupa związków, w tym między innymi kwasy tłuszczowe i fibraty [6]. Receptory te pośredniczą w odpowiedzi proliferacyjnej peroksysomów i taką też dostały nazwę — receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) [7, 8]. Obecnie znamy trzy grupy tych receptorów — PPAR $\alpha$  (NR1C1), PPAR $\beta/\delta$  (NR1C2) oraz PPAR $\gamma$  (NR1C3) [9]. Receptory PPAR $\alpha$  zlokalizowane są głównie w komórkach bogatych w mitochondria: wątrobie, nerkach, błonie śluzowej jelita i sercu; natomiast dwa pozostałe typy rozmieszczone są dość powszechnie w organizmie [8–10]. Fibraty są ligandami przede wszystkim dla receptorów PPAR $\alpha$  (jedynie bezafibrat aktywuje w równym stopniu receptory  $\alpha, \beta/\delta, \gamma$ ) [11–13]. Pobudzony receptor rozpoznaje i wiąże się ze ściśle określonymi miejscami DNA, powodując tym samym aktywację lub hamowanie

odpowiedniego genu — w przypadku fibratów udowodniono, że związanie się ich z receptorem PPAR $\alpha$  indukuje ekspresję genów, które są zaangażowane w wewnątrzkomórkowe procesy metabolizmu kwasów tłuszczowych oraz genów kontrolujących syntezę białek (enzymów i apolipoprotein), związanych z metabolizmem lipidów i lipoprotein [14–16].

Korzystny wpływ na stężenie lipidów fibraty wywierają poprzez kilka mechanizmów:

1. nasilają lipolizę przez zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej [17] oraz zmniejszają produkcję apoproteiny C III w wątrobie, będącej komponentem VLDL, która hamuje działanie tego enzymu [18];
2. nasilają w wątrobie beta-oksydację kwasów tłuszczowych, będących prekursorami trójglicerydów (TG): spadek stężenia substratów do produkcji TG skutkuje zmniejszeniem tworzenia w wątrobie cząsteczek VLDL bogatych w TG [19, 20];
3. zwiększają usuwanie cząsteczek LDL — w trakcie leczenia fibratami tworzą się lipoproteiny LDL wykazujące zwiększone powinowactwo do receptora LDL, co znacznie ułatwia i przyspiesza ich katabolizm [21]. Dochodzi do zmian w subfrakcjach LDL cholesterolu — redukcji ulegają głównie małe, gęste lipoproteiny, natomiast zwiększa się subfrakcja cząsteczek LDL o większych rozmiarach [21–23];
4. zmniejszają powstawanie lipoprotein bogatych w TG poprzez zmniejszenie wymiany TG i estrów cholesterolu między cząsteczkami lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*) i VLDL [24];
5. zwiększają produkcję HDL cholesterolu: fibraty mają zdolność nasilania produkcji apoprotein A-I i A-II w wątrobie, co w konsekwencji przyczynia się do zwiększenia stężenia HDL w osoczu i sprawniejszego transportu cholesterolu z tkanek obwodowych [25, 26] i wiąże się z redukcją Lp A-I i zwiększeniu Lp A-I:A-II [27, 28]. Ostatnio postuluje się również możliwość

korzystnej modyfikacji subfrakcji HDL w kierunku większych cząsteczek, choć wyniki nie są jednoznaczne [29, 30].

W świetle opisanych powyżej mechanizmów zrozumiałą jest efekt kliniczny działania fibratów. Udowodniono, że stosowanie tych leków zmniejsza stężenie TG w osoczu o 30–50% i zwiększa stężenie HDL o 2–20%, wpływ na stężenie LDL cholesterolu jest natomiast niewielki — od braku efektu do redukcji rzędu 10% [12, 31, 32].

Początkowo problemem przy podawaniu doustnym fenofibratu była jego niska biodostępność. Lek wykazuje dużą lipofilność i jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie. Postępowanie nefarmakologiczne mające obniżyć hipertrójglicydemię w grupie chorych stosujących fenofibrat nakazywało jednocześnie stosowanie między innymi diety niskotłuszczowej, co powodowało gwałtowne zmniejszenie biodostępności leku [33]. Na przestrzeni wielu lat poprzez ciągłe udoskonalanie preparatu udało się uzyskać postaci leku, które stopniowo coraz mniej zależne były od przyjmowania posiłku. Początkowo zwiększenie wchłanianości leku z przewodu pokarmowego uzyskano przez zmniejszenie cząsteczki fenofibratu — opracowanie formy mikromolekuł pozwoliło nie tylko na zwiększenie wchłanianości, ale także na redukcję dawki leku [34]. Kolejnym krokiem na drodze zwiększenia biodostępności leku było wprowadzenie preparatu w postaci mikromolekuł powleczonych hydrofilną substancją, to jest poliwinylpyrrolidonem [35]. Po latach badań opracowano i wprowadzono na rynek fenofibrat nanokrystalizowany, którego nanocząsteczki cechują się dużą biodostępnością i zapewniają zupełną niezależność przyjmowania preparatu od spożywania posiłku [36]. Ostatnim rozwiązaniem jest stosowanie aktywnego metabolitu fenofibratu — kwasu fenofibrynowego w postaci soli cholinowej, związku hydrofilnego, o największej biodostępności spośród wszystkich dostępnych preparatów.

## **BADANIA PROSPEKTYWNE I RANDOMIZOWANE Z ZASTOSOWANIEM FENOFIBRATU**

Do najważniejszych badań z zastosowaniem fibratów należą HHS [37], VA-HIT [38] (obydwa z gemfibrozilem), BIP [39] i LEADER [40] (obydwa z bezafibratem) oraz dwa duże studia z fenofibratem: FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study*) [41] i ACCORD LIPID (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Trial*) [42].

W badaniu FIELD próbowano rozstrzygnąć kwestię, czy u chorych z cukrzycą typu 2 leczenie fibratem, w porównaniu z placebo, zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Za główne punkty końcowe przyjęto wystąpienie zgonu z powodu choroby wieńcowej lub zawału serca niezakończonego zgonem lub obu tych zdarzeń łącznie.

Badanie było wieloośrodkowe, wzięły w nim udział 63 placówki w Australii, Nowej Zelandii i Finlandii; podwójnie zaślepione, z randomizacją. Pacjenci musieli spełnić co najmniej jedno z następujących kryteriów lipidowych: stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy w przedziale 3,0–6,5 mmol/l i/lub stosunek stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL  $\geq 4$  mmol/l lub stężenie TG w przedziale 1–5 mmol/l. Z badania wykluczono: pacjentów, którzy mieli wskazania do przyjmowania innych leków hipolipemizujących (choć ich zastosowanie w trakcie badania dopuszczono), chorych, którzy w ostatnich trzech miesiącach przebyli incydent sercowo-naczyniowy oraz osoby z przewlekłą chorobą nerek (stężenie kreatyniny  $> 130 \mu\text{mol/l}$ ) lub przewlekłymi chorobami wątroby, czy też objawową chorobą pęcherzyka żółciowego.

W badaniu wzięło udział 9795 chorych, średni czas od rozpoznania cukrzycy typu 2 wynosił 5 lat, wiek chorych 50–75 lat, znakomita większość — 7664 osoby — nie miało objawów choroby sercowo-naczyniowej przy włączeniu. Po wstępnym, 16-tygodniowym okresie obserwacji (cztery tygodnie dieta, sześć tygodni placebo i sześć tygodni fenofi-

brat) zrandomizowano ich do grupy z fenofibratem w postaci zmikronizowanej w dawce 200 mg/dobę (n = 4895) lub placebo (n = 4900). Mediana obserwacji wyniosła 5 lat.

Wyniki nie były przekonujące. W grupie z fenofibratem stwierdzono wprawdzie zmniejszenie liczby zgonów wieńcowych i zawałów serca bez zgonu o 11% (95% CI: -24 do 5; p = 0,16), było ono jednak nieistotne statystycznie, co wynikało z obserwowanego znacznego spadku zawałów serca bez zgonu o 24% (95% CI: 6-37) przy nieznamionym wzroście zgonów wieńcowych o 19% (95% CI: -10 do 56).

Brak istotnej redukcji głównych punktów końcowych (poza zawałami niezakończonymi zgonem) był szeroko dyskutowany. Zwrócono uwagę, że przyczyną braku korzyści z leczenia fenofibratem mogło być częstsze stosowanie leków hipolipemicznych, głównie statyn, w grupie placebo (17 v. 8%). Innym możliwym powodem był „niekorzystny” dla fibratów dobór pacjentów z relatywnie „wysokim” wyjściowo stężeniem HDL (średnio 42 mg/dl) i tym samym niewielki wzrost stężenia HDL na końcu badania (o 1,2%). Wiadomo bowiem, że im niższa jest wartość początkowa stężenia HDL, tym bardziej nasilone jest działanie fenofibratu, co zostało zaobserwowane również w badaniu FIELD. W podgrupie chorych z najniższymi początkowymi stężeniami HDL (< 40 mg/dl) obserwowano istotny statystycznie spadek występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób przyjmujących fenofibrat (p = 0,02). Warto jednak pamiętać, że przyczyną obserwowanego niewielkiego wzrostu stężenia HDL u chorych na cukrzycę mogło być zmniejszone powinowactwo fibratów do PPAR $\alpha$  w tej grupie pacjentów [43].

Jakie w takim razie uwidoczniło korzyści w badaniu FIELD ze stosowania fenofibratu? Spośród punktów drugorzędowych wykazano statystycznie istotne zmniejszenie wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, to jest zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca, udarów mózgu, rewaskularyzacji tętnic wień-

cowych lub szyjnych o 10% (95% CI: 1-19; bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,4%).

Wykazano również zahamowanie progresji powikłań mikroangiopatycznych. Fenofibrat zmniejszał ryzyko małych amputacji obwodowych (p = 0,011), hamował postęp albuminurii (p = 0,002) i retinopatii cukrzycowej. U chorych, u których przed włączeniem do badania stwierdzono retinopatię cukrzycową, jej postęp o co najmniej dwa stopnie znacznie rzadziej obserwowano w trakcie leczenia fenofibratem (3 osoby [3,1%] w grupie fenofibratu v. 14 osób [14,6%] w grupie placebo; p = 0,004), rzadziej występowała także konieczność stosowania laseroterapii (odpowiednio 164 osoby [3,4%] v. 238 [4,9%]; p = 0,0002), co przełożyło się na istotną redukcję złożonego punktu końcowego pod postacią nasilenia retinopatii o dwa stopnie, obrzęku plamki i potrzeby leczenia laserowego. Zmniejszenia częstości wystąpienia i postępu retinopatii nie uwidoczniło jedynie w grupie pacjentów, u których nie obserwowano tego powikłania przed włączeniem do badania [44].

Przede wszystkim jednak nieskuteczność monoterapii statyną z utrzymującymi się niskimi stężeniami HDL lub wysokimi stężeniami TG powinna być dla lekarza przesłanką do rozważenia stosowania fenofibratu. W badaniu FIELD, w małej podgrupie chorych leczonych terapią skojarzoną, udowodniono istotną redukcję ryzyka zdarzeń wieńcowych o 49% (p < 0,001) i wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o 26% (p < 0,001).

W 2010 roku ogłoszono wyniki kolejnego wieloośrodkowego, prospektywnego, podwójnie zaślepionego badania z fenofibratem — ACCORD LIPID, stanowiącego ramię całości badania ACCORD. Podstawowe pytanie, na które szukano odpowiedzi to, czy terapia łączona statyną i fibratem zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, w porównaniu z leczeniem samą statyną u chorych z cukrzycą typu 2.

W badaniu wzięło udział 5518 pacjentów, byli to chorzy z jawną chorobą sercowo-naczyniową, w wieku 40-79 lat. Jeśli występowała

jedynie subkliniczna postać choroby sercowo-naczyniowej lub występowały co najmniej dwa czynniki jej ryzyka do badania kwalifikowano chorych starszych, w wieku 55–79 lat. Przed badaniem cholesterol LDL mieścił się w przedziale 60–180 mg/dl (1,55–4,65 mmol/l), HDL cholesterol < 55 mg/dl (1,42 mmol/l) u kobiet i osób rasy czarnej, a u pozostałych < 50 mg/dl (1,29 mmol/l), stężenie TG wynosiło < 750 mg/dl (8,5 mmol/l) bez terapii hipolipemicznej lub < 400 mg/dl (4,5 mmol/l) w trakcie leczenia.

Chorych zrandomizowano do dwóch grup — 2753 osób leczonych simwastatyną (w dawce 20 mg w prewencji pierwotnej lub 40 mg w prewencji wtórnej) i 2765 pacjentów leczonych statyną w skojarzeniu z fenofibratem (w dawce 160 mg przy eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub jedna trzecia wymienionej dawki przy umiarkowanym upośledzeniu funkcji nerek eGFR 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło wystąpienie zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem. Wtórne punkty końcowe to połączenie pierwszorzędowego punktu z rewaskularyzacją, hospitalizacją z powodu zastoinowej niewydolności serca; połączenie śmiertelnego zdarzenia sercowego, zawału serca lub niestabilnej dusznicy bolesnej; zawał serca; udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem; niezakończony zgonem udar mózgu; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; hospitalizacja lub zgon z powodu niewydolności serca. W badaniu oceniono również punkty końcowe związane z zaburzeniami mikronaczyniowymi: progresję retinopatii o co najmniej trzy stopnie w skali EDTRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), konieczność leczenia fotokoagulacją lub witrektomią oraz nasilenie upośledzenia funkcji nerek.

Po prawie pięciu latach stwierdzono istotne, korzystne zmiany w lipidogramie w obu grupach: zmniejszenie stężenia LDL cholesterolu (ze 100 mg/dl do 81,1 mg/dl w grupie z fe-

nofibratem i ze 101,1 do 80 mg/dl w grupie placebo), TG (odpowiednio ze 189 do 147 mg/dl i ze 186,2 do 170) oraz wzrost stężenia HDL (z 38 do 41,2 mg/dl w grupie przyjmującej fenofibrat i z 38,2 do 40,5 mg/dl w grupie stosującej placebo). Nie rejestrowano jednak redukcji pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną, w porównaniu z monoterapią statyną — 10,1% redukcja ryzyka w obu grupach ( $p = 0,32$ ) ani punktów drugorzędowych. Co jednak istotne w podgrupie pacjentów z najniższymi stężeniami HDL cholesterolu i zarazem najwyższymi stężeniami TG (odpowiednio  $\leq 34$  mg/dl i  $\geq 204$  mg/dl) stwierdzono aż 31% redukcję pierwszorzędowego punktu końcowego u chorych leczonych terapią skojarzoną (12,37% v. 17,32% chorych z epizodem naczyniowym;  $p = 0,057$ ). Co ważne, korzyść z takiego postępowania była widoczna również u chorych, którzy osiągnęli niskie stężenia LDL cholesterolu (< 70 mg/dl). Poza tym zgodnie z przewidywaniami potwierdzono spowolnienie postępu mikroangiopatii, obserwowano zmniejszenie albuminurii, wolniejszy był też postęp retinopatii — 6,5% chorych leczonych fenofibratem (52 z 806 uczestników) v. 10,2% pacjentów przyjmujących placebo (80 z 787 uczestników) (OR 0,60; 95% CI: 0,42–0,87;  $p = 0,006$ ), jednak chorzy bez retinopatii przy włączeniu do badania, jak i z wyjściowym dużym nasileniem zmian, nie odnosili korzyści z dodatkowego leczenia fenofibratem [45, 46].

Wyniki badań FIELD i ACCORD określono jako rozczarowujące i ogłoszono zmierzch fibratów. Należy jednak zadać sobie pytanie, czy rzeczywiście tak możemy mówić, skoro z obu wspomnianych wielkich badań wynika, że istnieje określona podgrupa chorych na cukrzycę, u której można zredukować ryzyko sercowo-naczyniowe, stosując terapię łączoną statyną i fibratem. Są to pacjenci z niskimi stężeniami HDL i wysokimi stężeniami TG (dyslipidemia aterogenną), w praktyce klinicznej najczęściej chorzy z otyłością brzuszna lub zespołem metabolicznym, a ponadto

u wszystkich pacjentów z cukrzycą, stosując fenofibrat, można zwolnić postęp powikłań mikronaczyniowych. Z pewnością chorzy ci nie zrezygnują tak łatwo z korzyści, jaką może przynieść taka terapia i każdy lekarz powinien przed jej odrzuceniem poważnie zastanowić się, czy nie czyni tego zbyt pochopnie.

### BEZPIECZEŃSTWO TERAPII FENOFIBRATEM

Terapia fenofibratem wydaje się bezpieczna, a objawy uboczne występują rzadko. Objawy ogólne, na które mogą zwracać uwagę chorzy przyjmujący fenofibrat, choć nie jest do końca ustalone, czy są wywołane samym lekiem, to utrata masy ciała, zmęczenie/osłabienie, objawy grypopodobne (5%) [47, 48].

Dość popularne są objawy niepożądane z przewodu pokarmowego, należą do nich niestrawność (5%), nudności/wymioty (4%), wzdęcia, ból brzucha, zaparcia lub biegunka (3%) i odbijania (1%) [47–56]. Ponadto fenofibrat może przyczyniać się do zwiększania wydalania cholesterolu do żółci i powstawania kamicy żółciowej. Efektem ubocznym stosowania tego leku może być również zwiększona częstość występowania zapalenia trzustki — w badaniu FIELD 0,8% chorych w grupie fenofibratu v. 0,5% w grupie placebo — nie jest jednak pewne, czy jest to wynik działania samego leku czy często współistniejącej w tej grupie pacjentów hipertrójglicydemii.

Objawy skórne występują podobnie rzadko — zwykle jest to wysypka (6%) lub świąd (3%). Znacznie rzadziej może zdarzyć się nadwrażliwość na światło, zespół toczeniopodobny, rybia łuska, teleangiektazje i łysienie [47–49, 51–53, 55–57].

Powikłania mięśniowe przy stosowaniu fenofibratu, o których najwięcej się mówi, występują bardzo rzadko i wynikają z częstego przekładania ryzyka związanego ze stosowaniem gemfibrozilu w skojarzeniu ze statyną na leczenie fenofibratem. Fenofibrat podlega jednak zupełnie innemu metabolizmowi niż gemfibrozil i nie powoduje istotnego wzrostu stężenia statyn w osoczu oraz ryzyka rabdo-

miolizy (15 razy mniejsze, niż przy stosowaniu gemfibrozilu) [58, 59]. Dla przykładu w badaniu ACCORD istotny wzrost stężenia kinazy kreatyninowej ponad normę (10 razy) obserwowano zaledwie u 10 pacjentów (0,4%) stosujących fenofibrat i u 9 pacjentów (0,3%) przyjmujących placebo. Najpoważniejsze powikłanie, jakim jest rhabdomyoliza, w badaniu FIELD obserwowano zaledwie u trzech osób leczonych fenofibratem i u jednego chorego stosującego placebo. By dodatkowo zminimalizować ryzyko wystąpienia miopatii w trakcie terapii skojarzonej zaleca się przyjmowanie fenofibratu rano, a statyny wieczorem, co powoduje rozłożenie w czasie maksymalnych stężeń leków we krwi. Inną formą podawania tych leków może być terapia naprzemienna. Nowe badania dotyczące zastosowania fenofibratu w leczeniu hiperlipidemii mieszanej sugerują porównywalną skuteczność leczenia atorwastatyną i fenofibratem stosowanymi codziennie, jak i na zmianę [60]. Warto jednak podkreślić, że opublikowana w 2013 roku metaanaliza wykazała, że terapia skojarzona statyną i fibratem jest porównywalnie tak bezpieczna, jak terapia samą statyną [61].

Niekorzystny wpływ fibratów na nerki ujawnia się zwykle u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Istnieje bowiem pewne niebezpieczeństwo akumulacji głównego metabolitu fenofibratu, jakim jest kwas fenofibrowy, rozwoju zapalenia mięśni i ich rhabdomyolizy prowadzącej do ostrej niewydolności nerek [62]. U osób bez przewlekłej niewydolności nerek fenofibrat może natomiast jedynie w niewielkim stopniu zwiększać stężenie kreatyniny we krwi — przykładowo w badaniu ACCORD w pierwszym roku terapii fenofibratem obserwowano utrzymujący się wzrost stężenia kreatyniny (z 0,93 do 1,1 mg/dl), jednak podobny wzrost obserwowano również w grupie placebo (z 0,93 do 1,04 mg/dl). Leczenie fibratem nie wiązało się również w żaden sposób ze zwiększeniem konieczności stosowania dializ (75 pacjentów przyjmujących fenofibrat, 77 chorych w grupie placebo). Biorąc

pod uwagę wszystkie dane zaleca się, by fenofibrat nie był stosowany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), a u pozostałych chorych należy okresowo oznaczać stężenie kreatyniny we krwi i oceniać funkcję nerek — według wytycznych europejskich najlepiej co rok [63], według amerykańskich wytycznych przed wdrożeniem terapii, w ciągu trzech miesięcy po włączeniu leku, a potem okresowo co sześć miesięcy, pamiętając jednocześnie, że u chorych z umiarkowanym upośledzeniem funkcji nerek (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dobową dawkę fenofibratu nie powinna przekraczać 54 mg [64].

W trakcie przyjmowania fenofibratu może dojść do istotnego, przekraczającego trzy razy górną granicę normy wzrostu aminotransferaz (6% pacjentów). Uszkodzenie wątroby może wystąpić już po kilku tygodniach lub dopiero po wielu latach stosowania fenofibratu i jest zależne od dawki leku [47, 49–51].

Warto jeszcze zwrócić uwagę na obserwowane w badaniu FIELD przy stosowaniu fenofibratu nieco częstsze występowanie zakrzepicy żył głębokich (1,4% w grupie fenofibratu v. 1,0% w grupie placebo) i zatorowości płucnej (odpowiednio 1,1% v. 0,7%), prawdopodobnie wywołanych zwiększonym stężeniem homocysteiny, która jednak sama nie miała wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe i zawsze może zostać zredukowana przez dodatkowe podawanie kwasów n-3.

Pozostałe działania niepożądane są bardzo rzadkie, mogą się zdarzyć, jak przy stosowaniu każdego leku, wynikając choćby ze zjawiska idiosynkrazji.

### **OBECNE WSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA FIBRATÓW WEDŁUG WYTYCZNYCH**

Wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Atherosclerosis Society* (EAS) z 2011 roku dotyczące postępowania w dyslipidemiach [63] na podstawie przytoczonych badań jednoznacznie określają sytuacje, w których fibraty, w tym fenofibrat,

powinny być zastosowane lub należy rozważyć ich stosowanie.

#### **■ Hipertrójglicerydemia**

Uważa się, że pożądane stężenie TG wynosi nie więcej niż 1,7 mmol/l (150 mg/dl), natomiast ich wyższe wartości, mimo nie do końca przekonujących dowodów, są uznawane za czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Z tego względu farmakoterapia powinna być stosowana jedynie u chorych ze stężeniem TG powyżej 2,3 mmol/l (200 mg/dl), u których nie udało się zmniejszyć stężenia TG postępowaniem nefarmakologicznym — wysiłek fizyczny, redukcja masy ciała, dieta. Choć lekiem z wyboru w umiarkowanej hipertrójglicerydemii jest statyna, ze względu na udokumentowane działanie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe, zalecenia ESC/EAS jednoznacznie wskazują na istotne miejsce fibratów w leczeniu tej dyslipidemii. Fibraty powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w grupie wysokiego ryzyka (zalecenie IB), natomiast u pozostałych chorych należy zawsze rozważyć dołączenie fibratów do statyny, jeśli monoterapia statyną nie wiąże się z uzyskaniem satysfakcjonującego obniżenia stężenia TG.

Hipertrójglicerydemia jest jedną z przyczyn ostrego zapalenia trzustki — ocenia się, że około 10% wszystkich przypadków tej choroby jest spowodowane podwyższonym stężeniem TG we krwi. Ryzyko pojawia się już przy stężeniu TG > 5 mmol/l (440 mg/dl) i rośnie wraz z nasileniem hipertrójglicerydemii. Wystąpienie ostrego zapalenia trzustki na tle hipertrójglicerydemii jest jednoznacznym wskazaniem do zastosowania, obok odpowiedniej diety i kwasów omega — fibratów.

#### **■ Niskie stężenie HDL**

Wprawdzie zmniejszone stężenie HDL cholesterolu jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego jest wciąż dyskutowane, wytyczne podkreślają jednak, że odpowiednie stężenie tej lipoprote-

iny w powiązaniu z obniżeniem stężenia LDL jest koniecznym warunkiem do redukcji blaszki miażdżycowej [65]. Poprzez zależności metaboliczne zwiększenie stężenia HDL może wiązać się również ze zmniejszeniem VLDL i LDL. Powoduje to konieczność rozważenia terapii nasilającej stężenie HDL, zwłaszcza przy jego wyjątkowo niskich wartościach (25–45 mg/dl). Opcje farmakologiczne, zwłaszcza w Polsce, przy nieobecności kwasu nikotynowego w sprzedaży, skupiają się na statynach lub fibratach, należy pamiętać jednak o możliwości słabszego efektu leczenia fibratami w grupie chorych z cukrzycą typu 2, co wynika ze zmniejszenia powinowactwa receptorów PPAR $\alpha$  do fibratów w tej grupie chorych [42, 43].

#### ■ Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Autorzy wytycznych podkreślają niekorzystny profil lipidowy często spotykany u pacjentów zakażonych wirusem HIV — zmniejszone stężenie HDL, podwyższone stężenie TG i LDL, z niekorzystną odpowiedzią w trakcie leczenia przeciwtretowirusowego (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) polegającą na zwiększaniu przede wszystkim małych, gęstych, aterogennych LDL, jak i TG. Podkreśla się rolę statyn w leczeniu tej grupy chorych, ale również fibratów przy obecności hipertrójglicydemii jako dominującego zaburzenia.

#### ■ Dysbetalipoproteinemia rodzinna

Bardzo rzadkim schorzeniem, w którym terapia fibratami (w skojarzeniu ze statyną) wydaje się najlepszym rozwiązaniem, jest dziedziczna autosomalnie recesywnie dysbetalipoproteinemia rodzinna, w której w wyniku mutacji apoproteiny E, będącej ligandem dla receptora LDL na hepatocytach, dochodzi do zmniejszonego usuwania remnantów i zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego oraz TG. Klinicznie choroba manifestuje się bardzo dużym ryzykiem rozwoju powikłań miażdżycowych oraz towarzyszącymi objawami skórnymi pod postacią żółtaków.

Omawiając wytyczne, warto jeszcze odnieść się do zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 roku [66], które na podstawie wyników przedstawionych wcześniej badań zaleca stosowanie fibratów w następujących sytuacjach:

1. u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną, gdy osiągnięto cel pierwszorzędowy w postaci redukcji stężenia LDL, ale utrzymuje się hipertrójglicydemia  $\geq 2$  mmol/l ( $\geq 177$  mg/dl) — w terapii skojarzonej ze statyną (jako alternatywa dla intensyfikacji leczenia statyną),
2. w podgrupie chorych ze stężeniem TG  $> 2,3$  mmol/l ( $> 200$  mg/dl) i stężeniem HDL  $< 0,88$  mmol/l ( $< 34$  mg/dl) w terapii skojarzonej ze statyną w celu redukcji incydentów sercowo-naczyniowych,
3. u chorych z nasiloną hipertrójglicydemią (TG  $> 5$  mmol/l) — w skojarzeniu z dietą i kwasami omega-3 w profilaktyce ostrego zapalenia trzustki,
4. u chorych z retinopatią cukrzycową i zaburzeniami parametrów lipidowych.

Odmienne podejście do stosowania fibratów prezentują eksperci brytyjscy i amerykańscy. Wytyczne brytyjskie *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2014 roku w ogóle nie zalecają stosowania fibratów zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, nawet u chorych z cukrzycą (zarówno typu 1, jak i typu 2) [67].

Z kolei wytyczne *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) z 2013 roku dają wprawdzie przyzwolenie na zastosowanie fibratów (z wyjątkiem gemfibrozilu) w połączeniu ze statyną w niskiej lub umiarkowanej dawce w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego lub u chorych ze stężeniem TG  $> 500$  mg/dl w celu ich redukcji, ale jedynie wówczas, gdy spodziewane korzyści są w stanie przewyższyć możliwe skutki niepożądane takiego postępowania (zalecenie IIB) [64].



## **DZIAŁANIE PLEJOTROPOWE FIBRATÓW W CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYCH**

Plejotropowe (czyli dodatkowe) korzystne działanie fibratów w chorobach sercowo-naczyniowych jest obecnie kwestionowane, co wynika z niejednoznacznych, często sprzecznych doniesień na ten temat. Niemniej nie da się zaprzeczyć, że udowodniony w dużych randomizowanych badaniach wpływ tych leków, chociażby na hamowanie progresji powikłań mikroangiopatycznych, nie pozwala całkowicie odrzucić koncepcji pozalipidowego ich działania. Pojawiają się nowe prace, których wyniki — jednak nadal niespójne — budzą coraz mniejsze emocje.

W trakcie stosowania fibratów obserwowano w niektórych pracach zmniejszenie stężenia parametrów zapalnych — czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF alfa) [68], interleukiny 1 i 6 [69], a także obniżenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, takich jak cząsteczka adhezji międzykomórkowej-1 (ICAM-1) [70, 71] i naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1 (VCAM-1) [71, 72]. Zmniejszona ekspresja tych cząsteczek mogłaby poprzez hamowanie adhezji krwinek białych (leukocytów i monocytów) zmniejszać miażdżycowy proces zapalny toczący się na komórkach śródbłonna. Stosowanie fibratów wiązało się również z istotnym obniżeniem stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), które jest przecież uznawane za jeden z czynników ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Mimo że badania takie rozbudzały nadzieję na możliwość hamowania progresji miażdżycy przez fenofibrat, były jednak prowadzone zwykle na modelach laboratoryjnych i nigdy nie zostały potwierdzone w dużych badaniach klinicznych.

Brak nadal konsensusu odnośnie wpływu fibratów na układ hemostazy, choć badania w tym kierunku prowadzono od wielu lat [73]. Wystarczy przytoczyć prace polskich uczonych, wśród których panuje zgodność co do hamowania przez fenofibrat układu krzepnięcia, przejawiający się między innymi zmniej-

szeniem stężenia fibrynogenu. Istnieją jednak już rozbieżności co do możliwości hamowania aktywacji płytek krwi przez ten lek [74, 75]. Niektórzy zagraniczni autorzy sugerują nawet możliwość zwiększania aktywacji płytek krwi przez fibraty [76, 77]. Część badaczy jest zdania, że fibraty powodują nasilenie fibrynolizy poprzez zmniejszenie aktywności PAI-1 [78], istnieją jednak doniesienia wskazujące na inhibicję tego układu przez te leki [79]. Takie niejasności mogą wprawdzie pobudzać do dalszych badań, ale także zniechęcać do poszukiwania dodatkowej roli fibratów w układzie hemostazy, pozostając bez istotnego przełożenia klinicznego.

W niektórych modelach laboratoryjnych udało się wykazać wpływ pobudzenia receptorów PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$  na hamowanie angiogenezy i retinopatii [80], co mogłoby tłumaczyć efekty kliniczne obserwowane w badaniach FIELD i ACCORD, jednak takie doniesienia wymagają wciąż ostrożnego podejścia, zwłaszcza, że niektórzy wskazują na możliwość przeciwnego efektu, czyli pobudzania angiogenezy powodowanej aktywacją receptorów PPAR $\alpha$  [81].

Niejasny jest również wpływ fibratów na zmniejszenie insulinooporności — część autorów utrzymuje, że pobudzenie receptorów PPAR $\alpha$  może zwiększać insulino-wrażliwość [82, 83], inni natomiast negują takie obserwacje [84, 85].

W świetle tego niewielkiego wycinka badań przedstawiających niespójność uzyskanych danych co do możliwości korzystnego plejotropowego działania fibratów nie dziwi obecne sceptyczne podejście do takich doniesień. Jednocześnie niejasności są po to, by je klarować — dlatego należy mieć nadzieję, że kolejne prace przynajmniej w części rozwieją wątpliwości, odbiorą lub dadzą nową nadzieję.

## **NOWE KIERUNKI BADAŃ NAD FENOFIBRATEM**

Przeglądając najnowsze doniesienia naukowe możemy zauważyć, że wciąż poszukuje się w medycynie nowych zastosowań fenofibratu.

Paradoksalnie lek, który początkowo musiał odierać zarzuty o potencjalne działanie kancerogenne, może znaleźć zastosowanie w onkologii. Wracając do historii należy pamiętać, że obawy były spowodowane wykazaniem kancerogennym działaniem fibratów jedynie u gryzoni [86], natomiast u ludzi już w 1983 roku Blumcke i wsp. [87] udowodnili bezpieczeństwo tych leków, stwierdzając oporność ludzkich peroksydomów na takie działanie, co zostało zresztą potwierdzone w kolejnych badaniach [88, 89]. Dziś lek bierze niekiedy odwet, ujawniając swoje nowe możliwości w hamowaniu procesów nowotworowych. Co istotne nie jest to tylko jeden typ nowotworu, opisano bowiem możliwość zastosowania fenofibratu w postaci wlewów doczaszkowych w leczeniu komórek nowotworowych glejaka [90, 91], w leczeniu raka piersi [92], postuluje się hamujący wpływ fenofibratu na rozwój czerniaka [93] i raka płuca [94].

Również hepatolodzy mogą liczyć na nowe, nieznanne dotychczas działanie leku. Fenofibrat może hamować niealkoholowe stłuszczenie wątroby [95], wykazuje też skuteczność w redukcji wątrobowych wskaźników biochemicznych u pacjentów z pierwotną marskością wątroby, u których stosowanie samego kwasu ursodeoksycholowego nie jest satysfakcjonujące [96].

W reumatologii fenofibrat może okazać się nie tylko przydatny w redukowaniu stężenia kwasu moczowego, co było znane od lat, a ostatnie doniesienia tylko potwierdzają takie działanie leku [97, 98]. Ostatnio wykazano bowiem, że fenofibrat poprawia samopoczucie pacjentów z chorobą zwyrodnieniową, znosząc dolegliwości bólowe i redukując stan zapalny [99], a podobnie korzystny efekt stosowania tego leku, przejawiający się redukcją stanu zapalnego i mniejszym nasileniem choroby w skalach klinicznych obserwowano również u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [100].

Wciąż niejasne jest, czy fenofibrat będzie przydatny hipertensjologom. Przynajmniej

część prac sugeruje możliwość niewielkiej redukcji ciśnienia tętniczego przez ten lek [101], zwłaszcza u chorych z nadciśnieniem, wykazujących wrażliwość na sól kuchenną [102].

Na tle tych doniesień obrazujących możliwości zastosowania fenofibratu w powszechnie spotykanych chorobach jedynie w kategoriach ciekawostek można wspomnieć jeszcze o pracy chińskich badaczy, w której autorzy informują o potencjalnej skuteczności leku w terapii japońskiego zapalenia mózgu — chorobie typowej dla tamtego regionu, wywołanej jednym z flawiwirusów [103], czy innej pracy, opisującej wykorzystanie fenofibratu jako leku zmniejszającego ryzyko obrzęku mózgu przy hipoksji występującej w warunkach wysokogórskich [104].

## PODSUMOWANIE

W codziennej praktyce lekarz, zastanawiając się nad możliwością leczenia fenofibratem, powinien opierać się na wytycznych postępowania w dyslipidemiach i u chorych na cukrzycę typu 2. Zalecenia te jasno precyzują grupy pacjentów, u których zastosowanie fenofibratu jest wskazane. Trudno natomiast zgodzić się z rekomendacjami brytyjskimi i amerykańskimi, które oparte zostały jedynie na randomizowanych badaniach klinicznych. W przypadku fenofibratu zarówno badanie FIELD, jak i ACCORD (a nawet SHARP), miały wiele ograniczeń i nie można ich uznać za rozstrzygające (co więcej *Food and Drug Administration* [FDA] w swoich rekomendacjach przekonuje o konieczności prowadzenia kolejnych badań), tym bardziej, że istnieją przekonujące badania prospektywne i genetyczne, potwierdzające skuteczność tej grupy leków.

Korzystne działanie plejotropowe fenofibratu (jak również innych fibratów) wciąż nie jest do końca jasne i w chwili obecnej nie może być podstawą jakiegokolwiek rekomendacji. Z kolei obiecujące nowe doniesienia o zastosowaniu fenofibratu (między innymi w retinopatii, a także w prewencji cukrzycy

i jej powikłań) w chorobach dotychczas nieleczonej tym lekiem powodują, że z dużym zainteresowaniem będzie można śledzić, czy ten już stosunkowo stary lek, wielokrotnie skazywany na porażkę, nie znajdzie kolejnego silnego miejsca we współczesnej farmakoterapii.

## PIŚMIENNICTWO

- Mathivat A., Cottet J. Clinical trial on the hypocholesterolemia producing effect of 2-phenylbutyric acid. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 1953; 69: 1030–1048.
- Cottet J., Redel J., Krumm-Heller C. i wsp. Hypocholesterolemic property of sodium phenylethylacetate (22 TH) in the rat. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1953; 137: 441–442.
- Thorp J.M., Waring W.S. Modification of metabolism and distribution of lipids by ethyl chlorophenoxyisobutyrate. *Nature* 1962; 194: 948–949.
- Galimberti P., Defranceschi A. Synthesis of some  $\alpha$ -derivatives of isobutyric acid. *Gazz. Chim. Ital.* 1947; 77: 431–430.
- Matzkies F., Schulzky D., Berg G. Procetofen, a new lipid- and urine-acid-reducing substance [article in German]. *Fortschr. Med.* 1978; 96: 1939–1941.
- Dreyer C., Krey G., Keller H. i wsp. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* 1992; 68: 879–887.
- Issemann I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347: 645–650.
- Nuclear Receptors Nomenclature Committee. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell* 1999; 97: 161–163.
- Willson T.M., Brown P.J., Sternbach D.D. i wsp. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J. Med. Chem.* 2000; 43: 572–550.
- Robinson-Rechavi M., Carpentier A.S., Duffraisse M., Laudet V. How many nuclear hormone receptors are there in the human genome? *Trends Genet.* 2001; 17: 554–556.
- Kliwer S., Sundseth S., Jones S. i wsp. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 4318–4323.
- Forman B., Chen J., Evans R. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 4312–4317.
- Devchand P., Keller H., Peters J. i wsp. The PPAR $\alpha$ -leukotriene B<sub>4</sub> pathway to inflammation control. *Nature* 1996; 384: 39–43.
- Schoonjans K., Staels B., Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in mediating effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J. Lipid Res.* 1996; 37: 907–925.
- Schoonjans K., Staels B., Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996; 1302: 93–109.
- Gulick T., Cresci S., Caira T. i wsp. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 11012–11016.
- Heller F., Harvengt C. Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate, and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipidaemic subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 23: 57–63.
- Malmendier C., Lontie J.-F., Delcroix C. i wsp. Apolipoproteins C-II and C-III metabolism in hypertriglyceridemic patients: effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenofibrate administration. *Atherosclerosis* 1989; 77: 139–149.
- Martin G., Schoonjans K., Lefebvre A. i wsp. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transporter protein (FATP) and acyl-CoA synthetase (ACS) genes by PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activators. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 28210–28217.
- Schoonjans K., Watanabe M., Suzuki H. i wsp. Induction of the acylcoenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 19269–19276.
- Caslake M., Packard C., Gaw E. i wsp. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 702–711.
- Bruckert E., Dejager S., Chapman M. Ciprofibrate therapy normalises the atherogenic low-density lipoprotein subspecies profile in combined hyperlipidemia (published erratum appears in *Atherosclerosis* 1993; 102:129). *Atherosclerosis* 1993; 100: 91–102.
- de Graaf J., Hendriks J., Demacker P. i wsp. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects: normalization after clofibrate treatment. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 712–719.
- Mann C., Yen F., Grant A. i wsp. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 2059–2066.
- Vu-Dac N., Schoonjans K., Kosykh V. i wsp. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 741–750.
- Berthou L., Duverger N., Emmanuel F. i wsp. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apo A-I transgenic mice. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2408–2416.
- Bard J.-M., Parra H.J., Camare R. i wsp. A multicenter comparison of the effects of simvastatin and fenofibrate therapy in severe primary hypercholesterolemia, with particular emphasis on lipoproteins defined by their apolipoprotein composition. *Metabolism* 1992; 41: 498–503.
- Lussier-Cacan S., Bard J.-M., Boulet L. i wsp. Lipoprotein composition changes induced by fenofibrate in dysbetalipoproteinemia type III. *Atherosclerosis* 1989; 78: 167–182.
- Franceschini G., Favari E., Calabresi L. i wsp. Differential effects of fenofibrate and extended-release niacin on high-density lipoprotein particle size distribution.

- bution and cholesterol efflux capacity in dyslipidemic patients. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 7: 414–422.
30. Kei A., Liberopoulos E., Tellis C., Elisaf M., Tselepis A. Lipid-modulating treatments for mixed dyslipidemia increase HDL-associated phospholipase A2 activity with differential effects on HDL subfractions. *Lipids* 2013; 48: 957–965.
  31. Han S.H., Quon M.J., Koh K.K.Z. Beneficial vascular and metabolic effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators. *Hypertension* 2005; 46: 1086–1092.
  32. Israelian-Konarakis Z., Reaven P.D. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. *Cardiol. Rev.* 2005; 13: 240–246.
  33. Sauron R., Wilkins M., Jessent V. i wsp. Absence of a food effect with a 145 mg nanoparticle fenofibrate tablet formulation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44: 64–70.
  34. Rawat N., Kumar S.M., Mahadevan N. Solubility: particle size reduction is a promising approach to improve the bioavailability of lipophilic drugs. *Int. J. Recent. Adv. Pharm. Res.* 2011; 1: 8–18.
  35. Guichard J.P., Blouquin P., Qing Y. A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr. Med. Res. Opin.* 2000; 16: 134–138.
  36. Bosselmann S., Williams R.O. Has nanotechnology led to improved therapeutic outcomes? *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2012; 38: 158–170.
  37. Frick M.H., Elo O., Haapa K. i wsp. 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.
  38. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 410–418.
  39. Israeli Society for Prevention of Heart Attacks, Tel-Hashomer, Israel. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
  40. Meade T., Zuhrie R., Cook C. i wsp. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1139.
  41. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
  42. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574.
  43. Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. i wsp. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (supl. 10): 1K–34K.
  44. Keech A.C., Mitchell P. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687–1697.
  45. ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 233–244.
  46. Chew E.Y., Davis M.D., Danis R.P. i wsp. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121: 2443–2451.
  47. Adkins J.C., Faulds D. Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 1997; 54: 615–333.
  48. Kirchgassler K.U., Schmitz H., Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronised fenofibrate 200mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia. *Clin. Drug Invest.* 1998; 15: 197–120.
  49. Blane G.F. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am. J. Med.* 1987; 83: 26–36.
  50. Balfour J.A., McTavish D., Heel R.C. Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs* 1990; 40: 260–290.
  51. Brown W.V., Dujovne C.A., Farquhar J.W. i wsp. Effects of fenofibrate on plasma lipids: double-blind, multicenter study in patients with type IIA or IIB hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 670–678.
  52. Roberts W.C. Safety of fenofibrate — US and worldwide experience. *Cardiology* 1989; 76: 169–179.
  53. Goldberg A.C., Feldman E.B., Ginsburg H.N. i wsp. Fenofibrate for the treatment of type IV and V hyperlipoproteinemias: a double-blind, placebo-controlled multicenter US study. *Clin. Ther.* 1989; 11: 69–83.
  54. Levin A., Duncan L., Djurdjev O. i wsp. A randomized placebo-controlled double-blind trial of lipid lowering strategies in patients with renal insufficiency: diet modification with or without fenofibrate. *Clin. Nephrol.* 2000; 53: 140–146.
  55. Guay D.R. Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33: 1083–1103.
  56. Farnier M., Bonnefous F., Debbas N., Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type Ila or I Ib hyperlipidemia. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 441–449.
  57. Leroy D., Domp Martin A., Lorier E. i wsp. Photosensitivity induced by fenofibrate. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1990; 7: 136–137.
  58. Jones P.H., Davidson M.H. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 120–122.
  59. Franssen R., Vergeer M., Stroes E.S. i wsp. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes. Obes. Metab.* 2009; 11: 89–94.
  60. Harivenkatesh N., David D.C., Haribalaji N. i wsp. Efficacy and safety of alternate day therapy with atorvastatin and fenofibrate combination in mixed dysli-

- pidemia: a randomized controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014; 19: 296–303.
61. Geng Q., Ren J., Chen H. i wsp. Adverse events following statin-fenofibrate therapy versus statin alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40: 219–226.
  62. McQuade C.R., Griego J., Anderson J. i wsp. Elevated serum creatinine levels associated with fenofibrate therapy. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2008; 65: 138–141.
  63. Reiner Z., Catapano A.L., DeBacker G. i wsp. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
  64. Stone N.J., Robinson J.G. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 supl. 2): S1–45.
  65. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. i wsp. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.
  66. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2014, tom 3, Suplement A.
  67. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Clinical Guideline Centre (UK), 2014.
  68. Hotamisligil G.S., Shargil N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–95.
  69. Thompson S., Kienast J., Pyke S.J. i wsp. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N. Eng. J. Med.* 1995; 332: 635–638.
  70. Rosenson R.S. Effect of fenofibrate on adiponectin and inflammatory biomarkers in metabolic syndrome patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17: 504–509.
  71. Huang W.P., Yin W.H., Chen J.W. i wsp. Fenofibrate attenuates endothelial monocyte adhesion in chronic heart failure: an in vitro study. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39: 775–783.
  72. Wu J., Lin J., He Z. i wsp. Effect of hyperlipidemia on endothelial VCAM-1 expression and the protective role of fenofibrate. *Front Med. China* 2007; 1: 356–358.
  73. Carvalho A.C.A., Colman R.W., Lees R.C. Clofibrate reversal of platelet hypersensitivity in hyperbeta-lipoproteinemia. *Circulation* 1974; 50: 570–574.
  74. Undas A., Celinska-Löwenhoff M., Domagala T.B. i wsp. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 193–199.
  75. Jastrzebska M., Chelstowski K., Mierzecki A. i wsp. Effects of fenofibrate treatment on prothrombotic state in patients with metabolic syndrome in relation to smoking and diabetes. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15: P127–33.
  76. Bröijerson A., Eriksson M., Angelin B. i wsp. Gemfibrozil enhances platelet activation in patients with combined hyperlipoproteinemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 121–127.
  77. Gajdos M., Mongiellová V., Huttová D. i wsp. Ciprofibrate increases plasma concentration of platelet-derived growth factor AB in patients with advanced atherosclerosis and hyperlipidemia independently of its hypolipidemic effects. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38: 651–656.
  78. Zirlik A., Ernst S., Leugers A. i wsp. Inhibition by fibrates of plasminogen activator inhibitor type-1 expression in human adipocytes and preadipocytes. *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 1060–1069.
  79. Sebestjen M., Keber I., Zegura B. i wsp. Statin and fibrate treatment of combined hyperlipidemia: the effects on some novel risk factors. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 1129–1135.
  80. Bishop-Bailey D. PPARs and angiogenesis. *Biochem. Soc. Trans.* 2011; 39: 1601–1605.
  81. Rizvi Y.Q., Mehta C.S., Oyekan A. Interactions of PPAR- $\alpha$  and adenosine receptors in hypoxia-induced angiogenesis. *Vascul. Pharmacol.* 2013; 59: 144–151.
  82. Krysiak R., Gdula-Dymek A., Okopień B. Effect of metformin on selected parameters of hemostasis in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol. Rep.* 2013; 65: 208–213.
  83. Haluzik M.M., Lacinova Z., Dolinkova M. i wsp. Improvement of insulin sensitivity after peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  agonist treatment is accompanied by paradoxical increase of circulating resistin levels. *Endocrinology* 2006; 147: 4517–4524.
  84. Black R.N., Ennis C.N., Young I.S., Hunter S.J., Atkinson A.B., Bell P.M. The peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonist fenofibrate has no effect on insulin sensitivity compared to atorvastatin in type 2 diabetes mellitus; a randomised, double-blind controlled trial. *J. Diabetes Complications.* 2014; 28: 323–327.
  85. Anderlová K., Dolezalová R., Housová J. i wsp. Influence of PPAR- $\alpha$  agonist fenofibrate on insulin sensitivity and selected adipose tissue-derived hormones in obese women with type 2 diabetes. *Physiol. Res.* 2007; 56: 579–586.
  86. Reddy J.K., Azarnoff D.L., Hignite C.E. Hypolipidemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens. *Nature* 1980; 283: 397–398.
  87. Blumcke S., Schwartzkopff W., Lobeck H. i wsp. Blane G.F. Influence of fenofibrate on cellular and subcellular liver structure in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 1983; 46: 105–116.
  88. Bentley P., Calder I., Elcombe C. i wsp. Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans. *Food Chem. Toxicol.* 1993; 31: 857–907.
  89. Cattley R.C., DeLuca J., Elcombe C. i wsp. Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1998; 27: 47–60.

90. Wilk A., Wyczechowska D., Zapata A. i wsp. Molecular mechanisms of fenofibrate-induced metabolic catastrophe and glioblastoma cell death. *Mol. Cell. Biol.* 2015; 35: 182–198.
91. Binello E., Mormone E., Emdad L., Kothari H., Germano I.M. Characterization of fenofibrate-mediated anti-proliferative pro-apoptotic effects on high-grade gliomas and anti-invasive effects on glioma stem cells. *J. Neurooncol.* 2014; 117: 225–234.
92. Li T., Zhang Q., Zhang J. i wsp. Fenofibrate induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells via activation of NF- $\kappa$ B pathway. *BMC Cancer* 2014; 16: 96.
93. Huang Y.C., Liu K.C., Chiou Y.L. i wsp. Fenofibrate suppresses melanogenesis in B16-F10 melanoma cells via activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Chem. Biol. Interact.* 2013; 205: 157–164.
94. Liang H., Kowalczyk P., Junco J.J. i wsp. Differential effects on lung cancer cell proliferation by agonists of glucocorticoid and PPAR $\alpha$  receptors. *Mol. Carcinog.* 2014; 53: 753–763.
95. Rogue A., Anthérieu S., Vluggens A. i wsp. PPAR agonists reduce steatosis in oleic acid-overloaded HepaRG cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014; 276: 73–81.
96. Dohmen K., Tanaka H., Haruno M. Effectiveness of fenofibrate in comparison to bezafibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2013; 104: 350–361.
97. Harvengt C., Heller F., Dasager J.P. Hypolipidemic and hypouryemic action of fenofibrate in various types of hyperlipoproteinemias. *Artery* 1998; 7: 73–80.
98. Saar J., Kirch W. A new application for well-known pharmaceuticals — losartan and fenofibrate as potential remedies against gout? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139: 608.
99. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study. *Rheumatol. Int.* 2014; 34: 613–616.
100. Shirinsky I., Polovnikova O., Kalinovskaya N., Shirinsky V. The effects of fenofibrate on inflammation and cardiovascular markers in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol. Int.* 2013; 33: 3045–3048.
101. Koh K.K. Does fenofibrate lower blood pressure? *Hypertension* 2013; 61: e27.
102. Gilbert K., Nian H., Yu C. i wsp. Fenofibrate lowers blood pressure in salt-sensitive but not salt-resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2013; 31: 820–829.
103. Zhang Y., Wang Z., Chen H. i wsp. Antioxidants: potential antiviral agents for Japanese encephalitis virus infection. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 24: 30–36.
104. Goodin J.L., Pizarro-Matos J.M., Prasad B.M. i wsp. Evaluating the molecular basis for acute mountain sickness: hypoxia response gene expression patterns in warfighters and murine populations. *Mil. Med.* 2013; 178: 1256–1263.