

# Nádeje a očakávania spojené s kombinačnými terapiami na báze fenofibrátov

M. H. Davidson, interview

**Ischemická choroba srdca (ICHS) ostáva hlavnou príčinou úmrtia v industrializovaných krajinách a podľa súčasných odhadov má ICHS vyše 13 200 000 Američanov [1]. ISCH je významným faktorom morbidity a mortality; 37,3% všetkých úmrtí v USA v roku 2003 (t. j. jedno z každých 2,7 úmrtí) bolo spôsobených práve ICHS [1].**

Fibráty sú rozšírenou skupinou hypolipidemík, ktoré predstavujú jednu z možností liečby dyslipidémie s cieľom znížiť hladinu triglyceridov a zvýšiť hladinu lipoproteínov vysokej hustoty (HDL cholesterol). Hoci počet štúdií hodnotiacich účinky fibrátov na kardiovaskulárne (KV) ukazovatele je obmedzený, štúdie, v ktorých sa fibráty použili, preukázali zníženie počtu kardiovaskulárnych príhod. Michael H. Davidson sa v článku zaoberá použitím kombinovaných terapií pri liečbe dyslipidémii na báze fibrátov.

## Čo presne fibrát je a aká je jeho funkcia?

Fibráty sú široko používanou skupinou hypolipidemík, ktoré predstavujú jednu z možností liečby dyslipidémie s cieľom znížiť hladinu triglyceridov a zvýšiť hladinu HDL cholesterolu. Fibráty sú ligandmi pre receptor aktivovaný peroxizómovým proliferátorom (PPAR- $\alpha$ ). Účinky fibrátov sú sprostredkované aktiváciou transkripčného faktora PPAR- $\alpha$  [2]. Fibráty majú tiež pleiotropné protizápalové účinky tým, že potláčajú expresiu génov so zakódovanými

zápalovými cytokínmi a proteíny reakcie v akútnej fáze [3].

V súčasnosti sa v humánnej medicíne používa 5 fibrátov: klofibrát, gemfibrozil, fenofibrát, bezafibrát a ciprofibrát. V Spojených štátoch je však k dispozícii len gemfibrozil a fenofibrát. Podľa III. panelu pre liečbu dospelých Národného cholesterolového edukačného programu (NCEP-ATP III) [4] môže byť fenofibrátová terapia vhodná pre pacientov s hladinou triglyceridov (TG)  $\geq 200$  mg/dl, najmä v spojení s metabolickým syndrómom. Okrem účinnosti pri znižovaní hladiny triglyceridov sa preukázala schopnosť fibrátov znížiť vysokú hladinu HDL cholesterolu a spôsobiť posun od malých častíc LDL k väčším a menej aterogénnym LDL časticiam, čím pôsobia na všetky zložky špecifickej dyslipidémie, bežnej u pacientov s diabetom alebo metabolickým syndrómom.

Fibráty spôsobujú zníženie celkovej hladiny TG a VLDL cholesterolu a zvyšujú hladinu HDL a apoproteínov Apo AI a Apo AII [5]. Výsledkom aktivácie PPAR- $\alpha$  fibrátmi je zvýšená expresia lipoproteínovej lipázy a klesajúca expresia Apo CIII, čo zvyšuje katabolizmus častíc bohatých na triglyceridy (obr. 1). Fibráty takisto zvyšujú expresiu Apo AI and AII [2]. Fenofibrát zvyšuje spätný transport cholesterolu (obr. 2) sprostredkovaním PPAR- $\alpha$  aktivácie LXR (pečeňového X receptora) a jeho regulovaných génov ABCA1 a ABCG1 (ATP viažucich kaziét), ktoré vyplavujú voľný cholesterol z makrofágu do pre- $\beta$  HDL. Fenofibrát tiež zvyšuje SR-B1 (scavenger receptor triedy B typu 1), čo vedie

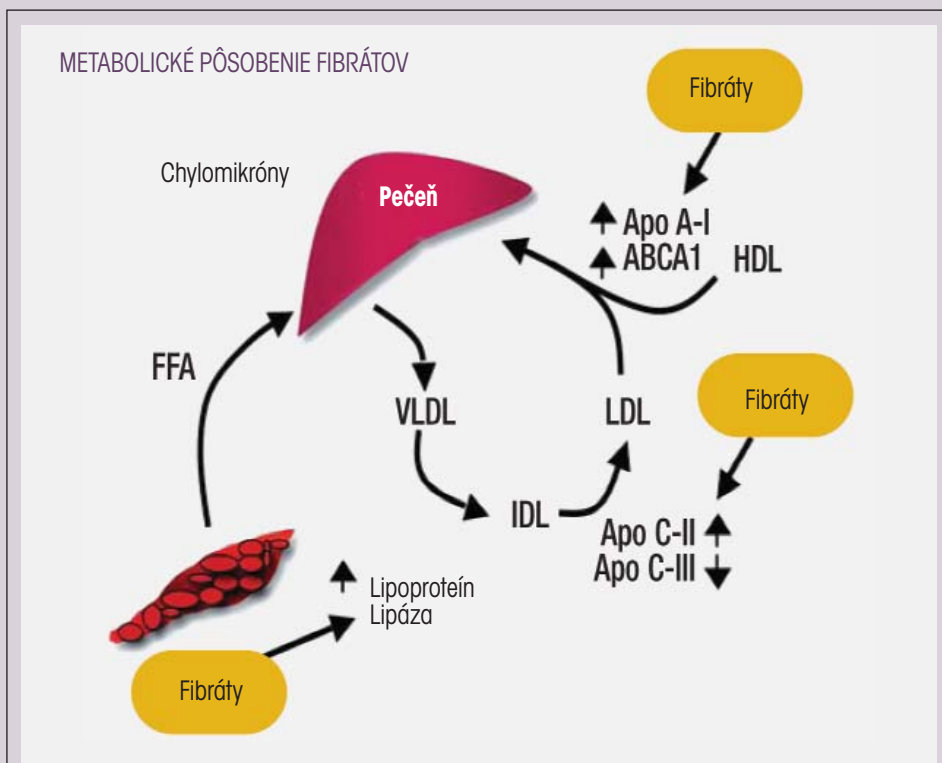
k zvýšenému vychytávaniu HDL cholesterolu. Výsledkom ABCA1 a SRB1 je len mierny nárast plazmatických hladín HDL-c. Fibrátová terapia kulminuje zníženou hypertriglyceridémiou a nárastom HDL cholesterolu. Poklesnúť môžu aj hladiny LDL, s najväčšou pravdepodobnosťou v dôsledku poklesu hustého LDL, ktorý je aterogénnejší než „lahké“ častice LDL a má slabú afinitu na LDL receptor. U pacientov s hypertriglyceridémiou liečených fibrátmi LDL môže aj stúpnuť, v tomto prípade však obvykle ide o menej aterogénne „lahké“ častice LDL.

**V nedávnych metaanalýzach dát z 53 štúdií znížil fenofibrát celkový cholesterolo 13 % a triglyceridy o 40 %.**

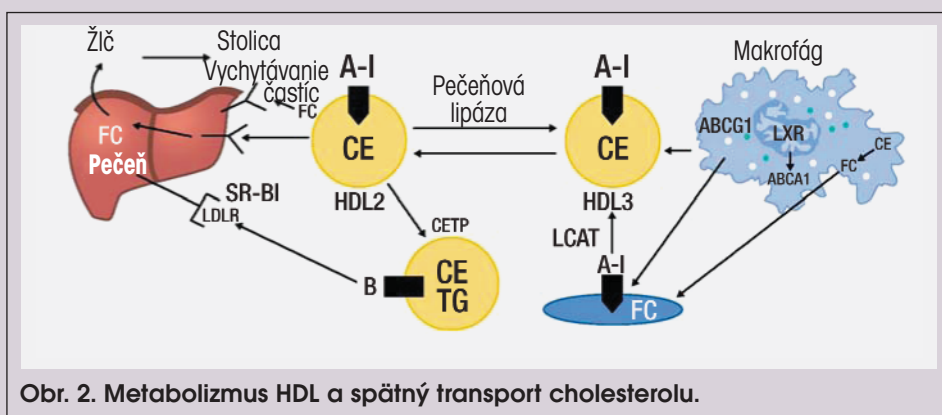
## V čom spočíva rozdiel medzi jednotlivými fibrátmi, napríklad medzi dvoma fibrátmi dostupnými v USA?

Hoci gemfibrozil aj fenofibrát sú fibráty a aktivujú PPAR- $\alpha$ , čo vedie k podobným zmenám lipoproteínov, majú rôzne farmakokinetické profily.

Gemfibrozil je silným inhibítorom metabolickej dráhy cytochrómu P450 2C8, transportného proteínu organických aniónov 2 (AOTP 2), a glukuronidácie statínov [6]. Na druhej strane fenofibrát sa aktivuje na fenofibrovú kyselinu, ktorá je substrátom pre metabolickú dráhu cytochrómu P450 2C9, nie však inhibítorom, a je tiež miernym inhibítorom P-glykoproteínov. V dôsledku týchto metabolických dráh je



Obr. 1. Výsledkom pôsobenia fibrátov sú podobné zmeny lipoproteínov; fenofibráty však môžu účinnejšie znížiť LDL cholesterol.



Obr. 2. Metabolizmus HDL a spätný transport cholesterolu.

pri fenofibráte málo známych liekových interakcií.

**U ktorých pacientov môžu byť fibráty prospešné a aký je kardiovaskulárny prínos spojený s liečbou fibrátmi?**

Štúdie primárnych i sekundárnych výsledkov preukázali účinok liečby fibrátmi na fatálny i nefatálny infarkt myokardu (IM), celkový počet kardiovaskulárnych príhod spojených s IM, náhlu smrť a úmrtie v dôsledku ICHS. U pacientov s hypertriglyceridémiou a/alebo nízkym HDL-c fibráty znížili počet prípadov ICHS, prípadne spomalili progresiu aterosklerózy sledovanú angiograficky.

Na použitie fibrátov sa zameralo niekoľko štúdií výsledkov (tab. 1). Štúdia Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) [7] ukázala, že gemfibrozil dobre obstál v porovnaní so statínmi pri liečbe pacientov s ICHS a nízkym HDL cholesterolom. V štúdiu VA-HIT randomizovali 2531 mužov s ICHS a hladinou HDL cholesterolu 40 mg/dl alebo nižšou ( $\leq 1,04$  mmol/l) a hladinou lipoproteínov nízkej hustoty (LDL cholesterol) 140 mg/dl alebo nižšou ( $\leq 3,63$  mmol/l) na podávanie gemfibrozilu (1200 mg/d) alebo placebo a týchto mužov sledovali v priemere 5,1 roka. Počet úmrtí na ICHS poklesol o 41 % (HR = 0,59; 95 %

interval spoľahlivosti (IS) = 0,39 - 0,91; P = 0,02). Z výsledkov vyplynulo, že gemfibrozil významne znižuje riziko závažných KV príhod u pacientov s ICHS a nízkou hladinou HDL cholesterolu [7].

V štúdiu Bezafibrát v prevencii infarktu (Bezafibrate Infarction Prevention - BIP) randomizovali 3090 pacientov s prekonným IM alebo stabilnou anginou pectoris, celkovou hladinou cholesterolu zvýšenou na 180 až 250 mg/dl, HDL cholesterolom  $\leq 45$  mg/dl, triglyceridmi  $\leq 300$  mg/dl a LDL cholesterolom  $\leq 180$  mg/dl na podávanie 400 mg bezafibrátu za deň alebo placebo. Pacientov sledovali v priemere 6,2 roka [8]. Štúdia BIP nepreukázala významný celkový prínos, dokázala však zníženie kumulatívnej pravdepodobnosti primárneho cieľa (fatálny alebo nefatálny IM alebo náhla smrť) o 39,5 % u pacientov s triglyceridmi vyššími než 200 mg/dl [9]. Podobné výsledky sa zaznamenali aj v Helsinskej srdcovej štúdiu (Helsinki Heart Study - HHS), ktorá preukázala prínos najmä u jedincov s hypertriglyceridémiou a nadhmotnosťou s nízkymi hladinami HDL cholesterolu. Porovnanie 2046 jedincov s hypercholesterolémiou randomizovaných na gemfibrozil s 2035 jedincami randomizovanými na placebo ukázalo 75 % zníženie rizika pri gemfibrozile (P = 0,002) u jedincov s BMI > 26 kg/m<sup>2</sup> a dyslipidémiou (TG  $\geq 2,3$  mmol/l a HDL cholesterol < 1,08 mmol/l) [10].

V štúdiu FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [11] neznížil fenofibrát počet nefatálnych a fatálnych IM výrazne (11% zníženie, P = 0,16), ale pri sekundárnom ciele, zahŕňajúcom fatálne príhody pri KV ochoreniach (nefatálny, fatálny IM, koronárna revaskularizácia a mozgová príhoda), sa zaznamenal výrazný pokles o 11 % (P = 0,035). V štúdiu randomizovali 9795 jedincov s diabetom 2. typu (2131 s predchádzajúcim KV ochorením a 7664 bez KV ochorenia) s celkovou koncentráciou cholesterolu 3,0–6,5 mmol/l a pomerom celkového cholesterolu a HDL cholesterolu 4,0 alebo vyšším, prípadne s plazmatickou hladinou triglyceridov 1,0–5,0 mmol/l, na mikronizovaný fenofibrát 200 mg denne (n = 4895) alebo zodpovedajúce placebo (n = 4900). Najväčšie absolútne zníženie počtu prípadov KCHS (2,5 %) sa zaznamenalo u pacientov s „diabetickou dyslipidémiou“ (vysokými TG a nízkym HDL cholesterolom) [11]. V nedávnej metaanalýze dát

z 53 štúdií (16 802 subjektov) používajúcich fibráty sa riziko koronárnych príhod znížilo o 25 % (95 % IS: 10 % až 38 %) [12]. Preukázalo sa, že fibráty spôsobujú významné zníženie koncentrácie celkového cholesterolu (TC) v sére, TG a LDL cholesterolu s čistým znížením TC o 25,5 mg/dl (0,66 mmol/l) (95 % IS: -29,34 až -21,66 mg/dl;  $P < 0,00001$ ) alebo 11 % [12]. Účinnosť fibrátov bola rôzna, ale významné ( $P < 0,00001$ ) zníženie hladín TC sa zistilo pri fenofibráte (13 %), ciprofibráte (13 %), bezafibráte (10 %), gemfibrozile (9 %) a klofibráte (7 %) [12].

Čistá zmena hladín TG predstavovala pokles o 70,5 mg/dl (0,80 mmol/l) (95 % IS: -79,78 až -61,22 mg/dL;  $P < 0,00001$ ) alebo 36 %. Významné zníženie hladín TG ( $P < 0,00001$ ) sa zistilo pri gemfibrozile (48 %), ciprofibráte (45 %), fenofibráte (40 %), bezafibráte (31 %) a klofibráte (18 %). Okrem toho sa zníženie LDL cholesterolu zaznamenalo pri čistej zmene mínus 11,7 mg/dl (0,30 mmol/l) (95 % IS: -17,86 to -5,59 mg/dl;  $P = 0,0002$ ) alebo 8% [12].

### Čím sa zdôvodňuje liečba kombináciou fibrátu a statínu?

Je dokázané, že fibráty prispievajú k zníženiu počtu príhod, keď sa kombinujú so statínmi. Aditívny účinok simvastatínu a fenofibrátu na lipidové parametre zdokumentovala štúdia Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (SAFARI) [13]. Monoterapia simvastatínom (20 mg/deň) sa porovnávala s kombináčnou liečbou (simvastatín 20 mg/deň plus fenofibrát 160 mg/deň) u pacientov s kombinovanou hyperlipidémiou (hladiny TG nalačno  $\geq 150$  a  $\leq 500$  mg/dl a LDL cholesterolu  $>130$  mg/dl). V porovnaní s monoterapiou sa pri kombináčnej terapii priemerné hladiny LDL cholesterolu výrazne znížili (-31,2 % a -25,8 %;  $P < 0,001$ ). Okrem toho sa výrazne zvýšili priemerné hladiny HDL cholesterolu pri kombináčnej liečbe v porovnaní s monoterapiou (18,6 % a 9,7 %,  $P < 0,001$ ) a nevyskytli sa žiadne vážne nežiaduce účinky súvisiace s podávanými liekmi [13]. Pri skúmaní účinkov fenofibrátov na aterogénnu dyslipidémiu pri hypertriglyceridémii (TG 300 a  $< 1000$  mg/dl) sa u subjektov randomizovaných na 130 mg mikronizovaných mikrogranulí poťahovaných fenofibrátom za deň ( $n = 96$ ) počas 8 týždňov prejavili výrazné ( $P < 0,05$ ) zmeny v TG (-36,6 %),

Tab. 1. Štúdie výsledkov fibrátov.							
Štúdia	Trvanie roky	N	Liečba	Primárny cieľ	RRR	ARR	NNT
PRIMÁRNA PREVENCIA							
HHS	5	4081	Gemfibrozil (600 mg BID)	Fatálny, nefatálny IM a srdcová smrť	34 %	1,4 %	71
FIELD	5	9795	Fenofibrát 200 mg	Fatálny a nefatálny IM	11 %	1,3 %	77
FIELD Podskupina bez KVO	5	7664	Fenofibrát 200 mg	Celkový počet IM kardiovaskulárne príhody	19 %	2,0 %	50
SEKUNDÁRNA PREVENCIA							
BIP	6,2	3090	Bezafibrát 400 mg qd	Fatálny, nefatálny IM, náhla smrť	(NS)	NA	NA
Podskupina BIP TG > 200	6,2	459	Bezafibrát 400 mg qd	Fatálny, nefatálny IM, náhla smrť	39 %	7,7 %	13
VA-HIT	5,1	2531	Gemfibrozil 1200 mg qd	Nefatálny IM a úmrtie na ICHS	22 %	4,4 %	23
<p><i>N= number of participants (počet účastníkov); RRR= relative risk reduction (relatívne zníženie rizika); ARR= absolute risk reduction (absolútne zníženie rizika); NNT= number needed to treat (počet vyžadujúci liečbu); HHS = Helsinki Heart Study (Helsinská srdcová štúdia); BIP= bezafibrát infarction prevention study (štúdia Bezafibrát v prevencii infarktu); VA-HIT= Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial; MI= myocardial infarction (infarkt myokardu); FIELD= Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Intervencia fenofibrátom a znižovanie počtu príhod pri diabete).</i></p> <p><i>Prevzaté z Davidson MH a Robinson JG (34).</i></p>							

non-HDL cholesterolu (-7,5 %), VLDL cholesterolu (-32,7%), LDL cholesterolu (15 %), HDL cholesterolu (14 %), RLP C (-35,1 %), apolipoproteíny C-III (-29,7%) pri porovnaní so subjektmi, ktorým sa podávalo placebo ( $n = 50$ ) [14]. Zaznamenala sa aj výrazná nepriama úmera medzi meniacim sa priemerom častíc LDL v skupine s fenofibrátom a hladinou TG dosiahnutou pri liečbe ( $P = 0,019$ ), čo poukazuje na možnú existenciu prahu, pod ktorý musí klesnúť hladina TG, aby sa povolali zmeny vo veľkosti častíc LDL [14].

### Ako pristupovať k farmakokinetickým rozdielom medzi fibrátmi pri výbere kombinácie statínu a fibrátu?

Predmetom štúdia bol farmakokinetický profil piatich rôznych statínov. Súčasné podávanie simvastatínu a gemfibrozilu sa prejavilo 35 % zvýšením AUC simvastatínu a 185 % zvýšením AUC aktívneho metabolitu kyseliny simvastatínovej [15]. Pri interakcii s pravastatínom a gemfibrozilom došlo k výraznému zvýšeniu AUC a  $C_{max}$  pravastatínu o 202 % a o 181 %.

Podobne aj pri rosuvastatíne sa s gemfibrozilom zaznamenal dvojnásobný nárast

AUC [17]. Naopak fluvastatín bol jediným zo statínov, ktorý súčasné podávanie s gemfibrozilom neovplyvnilo [18].

Pri fenofibráte došlo k menším významným farmakokinetickým interakciám pri testovaní s niekoľkými statínmi. V klinických štúdiách malo súčasné podávanie cerivastatínu, rosuvastatínu, fluvastatínu, pravastatínu a simvastatínu s fenofibrátom za následok len malé zmeny v AUC statínov a v expozícii fenofibrovej kyseliny [15-24].

### Môžete zhrnúť dostupné údaje o bezpečnosti fibrátov v monoterapii a v kombinácii so statínmi?

Fibráty sú všeobecne dobre tolerované. K bežným nežiaducim účinkom patria ťažkosť horného gastrointestinálneho traktu, myalgia a strata libida. Obmedzená biodostupnosť niektorých liekových foriem fenofibrátu vyžaduje podávanie s jedlom. Nová lieková forma mikronizovaných, fibrátom poťahovaných mikrogranulí podávaných bez ohľadu na stravu sa ukázala ako účinná a dobre tolerovaná [25]. Použitie fibrátov je kontraindikované pri hepatickej alebo renálnej dysfunkcii a predchádzajúcich ochoreniach žlčníka. Fibráty by sa tiež

**Tab. 2. Tabuľka II. Cytochróm. Lieky metabolizované CYP2C8 (30).**

Substráty CYP2C8		Inhibítory CYP2C8	Induktory CYP2C8
Amiodaron	Repaglinid	Anastrozol	Karbamazepín
Benzfetamín	Retínová kyselina	Gemfibrozil	Fenobarbital
Karbamazepín	Retinal	Nikardipín	Rifabufín
Docetaxel	Rosiglitazón	Quercefín	Rifampicín
Fluvastafín	Tolbutamid	Sulfafenazol	Rifampín
Izotretinoín	Tretinoín	Sulfipyrazón	
Paklitaxel	Verapamil	Trimetoprim	
Fenytoín	Warfarín		
Pioglitazón	Zopiklón		

nemali užívať v tehotenstve a počas dojčenia. Hoci fenofibráty a gemfibrozil sú si podobné, čo sa týka ich metabolizovania glukuronidáciou a renálnou exkréciou, využívajú odlišné izoformy enzýmov glukuronidácie v pečeni (UGT1A9 a 2B7 pre fenofibráty a UGT1A1 a 1A3 pre gemfibrozil). Hoci fenofibrát a fenofibrová kyselina sú miernymi inhibítormi CYP2C9, gemfibrozil je silným inhibítorom metabolickej dráhy CYP2C8 a glukuronidácie statínov. Všetky statíny vyžadujú pre metabolizmus rozličnú mieru glukuronidácie a okrem fluvastatínu sa AUC hodnotených statínov pri kombinácii s gemfibrozilom zvyšujú [15, 19–23, 26–29]. Preto je pravdepodobnosť liekových interakcií medzi gemfibrozilom a statínom veľmi vysoká.

**Hoci gemfibrozil aj fenofibrát sú fibráty a aktivujú PPAR- $\alpha$ , čo vedie k podobným lipoproteínovým zmenám, majú rôzne farmakokinetické profily. Gemfibrozil je konkurenčným inhibítorom metabolickej dráhy CYP2C8, transportnej bielkoviny organických aniónov 2 a glukuronidácie statínov. Fenofibrát je substrátom metabolickej dráhy CYP2C9, nie je však inhibítorom a je slabým inhibítorom P-glykoproteínov, dráh, ktoré zrejme spôsobujú málo známe liekové interakcie. Interakcie medzi gemfibrozilom a statínom sú najproblematickejšie, pretože fibrát sa často indikuje na zlepšenie lipoproteínového profilu ku statínu. Hoci menej často, fenofibrát a gemfibrozil môžu zvýšiť sérový kreatinín prostredníctvom neznámeho mechanizmu. Hoci klinický význam nie je istý, hladiny homocysteínu sa zvyšujú pôsobením fenofibrátu i gemfibrozilu. Preto**

**sa indikuje suplementácia kyselinou listovou, a to na základe korelácie medzi zvýšenými hladinami homocysteínu a rizikom ICHS.**

V dôsledku toho má gemfibrozil v porovnaní s fenofibrátom väčší sklon zvyšovať riziko rabdomyolýzy, ak sa kombinuje so statínom. Pretože CYP2C8 je bežnou metabolickou dráhou mnohých diabetických agensov, ako je glimepirid, rosiglitazón a repaglinid, gemfibrozil výrazne zvyšuje AUC všetkých týchto liekov. Preto je potrebná opatrnosť pri podávaní gemfibrozilu v kombinácii s liekmi metabolizovanými CYP2C8 (tab. 2) [30]. Fenofibrát sa môže použiť ako náhrada za gemfibrozil bez toho, aby nepriaznivo ovplyvnil AUC liekov metabolizovaných CYP2C8. Jestvujú dôkazy, na základe ktorých možno stanoviť, že kombinácia fenofibrátom a statínom má výrazne lepší bezpečnostný profil než kombinácia gemfibrozilu a statínu [31]. Gemfibrozil, nie však fenofibrát, spôsobuje 2- až 6-krát vyšší nárast AUC statínu. Zistilo sa, že myopatia pri statíne súvisí s dávkovaním a že predstavuje riziko v prípade, keď sa kombinujú lieky interferujúce s metabolizmom statínu, čo má za následok zvýšenie AUC [19]. Okrem toho sa v údajoch štúdií lipidov a diabetu (LDS) [32], ani štúdií SAFARI, ktorých sa spolu zúčastnilo 1500 pacientov liečených statínom a fenofibrátom, nevyskytli žiadne prípady myopatie. Napriek tomu sa obavy o bezpečnosť kombinácie fenofibrátom a statínom prejavili v určitej opatrnosti lekárov pri nasadzovaní tejto liečby. V rámci štúdie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [33] sa dnes sleduje približne

10 000 diabetikov liečených simvastatínom, randomizovaných na fenofibrát alebo placebo, s cieľom vyhodnotiť výsledky z hľadiska ICHS. Štúdiá poskytnú ďalšie informácie o účinnosti fenofibrátovej kombinácie terapie. Štúdiá sa má dokončiť v roku 2009, ale pre pacientov, ktorí by mohli mať úžitok z kombinácie liečby statínom a fibrátom, by v súčasnosti mohol byť vhodným riešením fenofibrát, ponúkajúci najlepší pomer prínosu a rizika.

## ZÁVER

Počet štúdií hodnotiacich účinnosť fibrátov na KV výsledky, ktoré priniesli dôkazy o štatisticky významnom znížení počtu KV príhod, je zatiaľ obmedzený. Sú preto potrebné ďalšie dôkazy potvrdzujúce oprávnenosť nádejí a očakávaní vkladných do kombináčnych terapií na báze fenofibrátov. Jestvujú však dôkazy o tom, že kombináciu terapiu fenofibrátmi možno označiť za účinnú pri manažmente dyslipidémie, najmä pri zameraní na zníženie triglyceridov a zvýšenie HDL cholesterolu. Schopnosť fibrátov prispieť k zníženiu počtu KV príhod, ak sa pridajú k monoterapii statínom, je dokázaná a veľké prebiehajúce štúdie s fenofibrátmi pomôžu pri ďalšom spresnení ich účinnosti.

## Literatúra

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-151.
2. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:83-92.
3. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Pleiotropic effects of fibrates. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:396-401.
4. National Cholesterol Education Program. The Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). Available at [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3\\_rpt.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm). Accessed December 12, 2006.
5. Physician Drug Reference 2006. [www.pdr.net](http://www.pdr.net). Accessed 12-17-06.
6. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:1042-51.
7. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
8. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
9. 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;165:1154-60.
10. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1995;92:1779-85.

11. 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;366:1849-61.
12. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:185-97.
13. 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;95:462-8.
14. Davidson MH, Bays HE, Stein E, et al; TRIMS Investigators. Effects of fenofibrate on atherogenic dyslipidemia in hypertriglyceridemic subjects. *Clin Cardiol* 2006;29:268-73.
15. Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT, et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:122-9.
16. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:538-44.
17. Schneck DW, Birmingham BK, Zalkowski JA, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:455-63.
18. Spence JD, Munoz CE, Hendricks L, et al. Pharmacokinetics of the combination of fluvastatin and gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1995;76:80A-83A.
19. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
20. Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:685-91.
21. Kyrklund C, Backman JT, Kivisto KT, et al. Plasma concentrations of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrozil but not by bezafibrate. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:340-5.
22. Pan WJ, Gustavson LE, Achari R, et al. Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:316-23.
23. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003;25:459-71.
24. Gustavson LE, Schweitzer SM, Burt D. Lack of a significant pharmacokinetic drug interaction between fenofibrate and fluvastatin. American Association Pharmaceutical Scientists. Nashville, USA: 2005.
25. 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;27:715-27.
26. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1280-7.
27. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:154-67.
28. Abbott Laboratories. Data on file; 2005.
29. Bergman AJ, Murphy G, Burke J, et al. Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1054-62.
30. Davidson MH. *The Mobile Lipid Clinic*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
31. Davidson MH. Statin/fibrate combination in patients with metabolic syndrome or diabetes: evaluating the risks of pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:145-56.
32. Holman R. Safety of fenofibrate and cerivastatin in combination. Paper presented at: *Fibrates in the Insulin Resistant Population*. Chicago, Illinois, 2004.
33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) <http://www.accordtrial.org/public/index/cfm>. Accessed 1-11-07.

*Prezvaté z MetS insights, May 2007*

#### **Skratky:**

ABCG1, ABCA1: ATP vajúce kazety;  
A-I: apo A-I;  
B: apo B;  
CE: cholesteryl ester;  
CETP: cholesterylester transportný proteín;  
FC: voľný cholesterol;

LCAT: lecitín; cholesterol acyltransferáza;  
LDLR: LDL receptor;  
LXR: pečňový X receptor;  
SR-BI: scavenger receptor triedy B typu I.

#### **Michael H. Davidson, Md, Facc, Facp**

Profesor Rush Medical College,  
riaditeľ Lekárskeho centra preventívnej  
kardiológie  
Rush University, Radiant Research  
Chicago, Illinois, USA