

Fenofibrat w leczeniu zaburzeń lipidowych — przegląd najnowszych doniesień

Fenofibrat in the treatment of dyslipidemia: review of most recent data

Filip M. Szymański¹ , Grzegorz Dzida² , Agnieszka Mastalerz-Migas³ 

¹Katedra Chorób Cywilizacyjnych Wydziału Medycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Fenofibrat od wielu lat stosuje się w terapii zaburzeń lipidowych. Jego skuteczność i bezpieczeństwo oceniono w wielu badaniach, a z każdym rokiem baza dowodowa ulega dalszemu rozszerzeniu. W celu uzupełnienia posiadanej wiedzy na temat potencjału leku we wskazaniach rejestracyjnych w niniejszej pracy podsumowano najnowsze doniesienia.

Podobnie jak we wcześniej opublikowanych badaniach, również w bieżących doniesieniach jest potwierdzany ponad wszelką wątpliwość korzystny wpływ fenofibratu na wartości lipidów u pacjentów z hipertriglicerydemią lub mieszaną dyslipidemią (w tym u chorych na cukrzycę). W najnowszych pracach coraz częściej podnosi się także kwestię wpływu fenofibratu na twarde punkty końcowe, istotne zarówno z perspektywy pacjenta, jak i lekarza. Zidentyfikowane dowody naukowe potwierdzają tezę, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym terapia fenofibratem obniża śmiertelność oraz ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dodatkowo zaobserwowano długotrwałe utrzymywanie się korzystnych efektów terapeutycznych, nawet po zaprzestaniu leczenia, a także sygnały wskazujące na potencjalną renoprotekcyjną aktywność leku. W najnowszych doniesieniach są także potwierdzane wcześniejsze obserwacje, zgodnie z którymi terapia fenofibratem jest na ogół dobrze tolerowana i bezpieczna. Biorąc powyższe pod uwagę, zasadnym jest utrzymanie przez ten lek miejsca w nowoczesnym postępowaniu terapeutycznym zaburzeń lipidowych.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 148–165

Słowa kluczowe: fenofibrat, zaburzenia lipidowe, ryzyko sercowo-naczyniowe, efekt dziedzictwa

ABSTRACT

Fenofibrate has been used for many years in the treatment of lipid disorders. Its efficacy and safety have been assessed in many studies, and the evidence base continues to expand with each passing year. To supplement the knowledge on the potential of the drug in the registration indications, this paper summarizes the latest reports.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, prof. ucz.

Katedra Chorób Cywilizacyjnych

Wydział Medyczny Collegium Medicum

Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa

e-mail: f.szymanski@uksw.edu.pl

As in previously published studies, also in the current reports, the beneficial effect of fenofibrate on lipid values in patients with hypertriglyceridemia or mixed dyslipidaemia (including diabetic patients) is beyond doubt confirmed. Recent studies also increasingly raise the issue of the effect of fenofibrate on hard endpoints, important both from the patient's and physician's perspective. The identified scientific evidence supports the thesis that in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome, fenofibrate therapy reduces mortality and the risk of cardiovascular events. In addition, long-term maintenance of favourable therapeutic effects, even after treatment discontinuation, was observed, as well as signals indicating potential renoprotective activity of the drug. The latest reports also confirm previous observations, according to which fenofibrate therapy is generally well-tolerated and safe. Taking the above into account, it is reasonable for this drug to maintain its place in the modern treatment of lipid disorders.

Choroby Serca i Naczyn 2021, 18 (3), 148–165

Key words: fenofibrate, dyslipidemia, cardio-vascular risk, legacy effect

WPROWADZENIE

Fenofibrat to jedna z pochodnych kwasu fibrynowego (fibratów), która na rynku jest obecna już od połowy lat 70. XX wieku, a obecnie dostępna jest w ponad 85 krajach na całym świecie. Należy do agonistów receptorów PPAR α , a, aktywując je, prowadzi do zmiany metabolizmu lipoprotein [1–3]. Fenofibrat zwiększa tym samym lipolizę i eliminację cząsteczek bogatych w triglicerydy (TG, *triglycerides*) z osocza oraz obniża stężenia lipoprotein o niskiej i bardzo niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*/VLDL, *very low-density lipoproteins*), które odgrywają ważną rolę w procesie powstawania blaszki miażdżycowej. Jednocześnie pozwala na wzrost stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*) — tak zwanego dobrego cholesterolu. Jak sugerują liczne badania, korzystny wpływ fenofibratu może wynikać również z jego działania plejotropowego, w tym: przeciwutleniającego, przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego, ale także zdolności do poprawy funkcji śródbłonna [3, 4]. Ze względu na swoje właściwości fenofibrat stosuje się w leczeniu zaburzeń lipidowych, by zapobiec ich długotrwałym skutkom [5].

Skuteczność i bezpieczeństwo fenofibratu oceniono w wielu badaniach, a z każdym rokiem baza dowodowa ulega dalszemu rozszerzeniu. Niniejszy przegląd przygotowano w celu zidentyfikowania ostatnio opublikowanych prac i uzupełnienia dotychczasowej wiedzy na temat potencjału leku we wskazaniach rejestracyjnych. Przeprowadzono obszerne przeszukanie medycznych baz danych (*PubMed*, *Embase*) w kierunku pełnotekstowych publikacji w języku angielskim lub polskim wy-

danych od 2018 roku, które dostarczałyby nowych, interesujących danych. Zidentyfikowane najciekawsze publikacje zmapowano, uwzględniając populację badania oraz oceniane punkty końcowe. Krótką charakterystykę badań przedstawiono w tabeli 1 [6–17].

WPLYW NA STĘŻENIE LIPIDÓW

Najłatwiejszym do zmierzenia efektem leczenia fenofibratem jest jego wpływ na stężenia TG i cholesterolu (głównie frakcji nie-HDL), których zbyt wysoką wartość uważa się za czynnik ryzyka chorób układu krążenia [18–22]. Skuteczność fibratów w tym zakresie potwierdzono w wielu badaniach, w związku z czym już od wielu lat są one stosowane (w monoterapii lub w skojarzeniu głównie ze statynami) u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi [23–26]. Wyniki opublikowanych niedawno badań są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami.

W randomizowanym, wieloośrodkowym, przeprowadzonym w Korei Południowej metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym wykazano, że połączenie fenofibratu i statyny jest skuteczne w optymalizacji parametrów lipidowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych z dyslipidemią mieszaną i prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), uzyskanym w wyniku stosowania monoterapii statyną [12]. U pacjentów, u których włączono terapię kombinowaną, istotne obniżenie stężenia cholesterolu nie-HDL, a więc realizację drugorzędowego celu leczenia zaburzeń lipidowych, obserwowano już w 4. tygodniu, natomiast w grupie kontrolnej, mimo kontynuacji terapii statyną, wartości te zwiększały się z czasem

Tabela 1. Badania zidentyfikowane w ramach przeglądu (opracowano na podstawie [6–17] *)

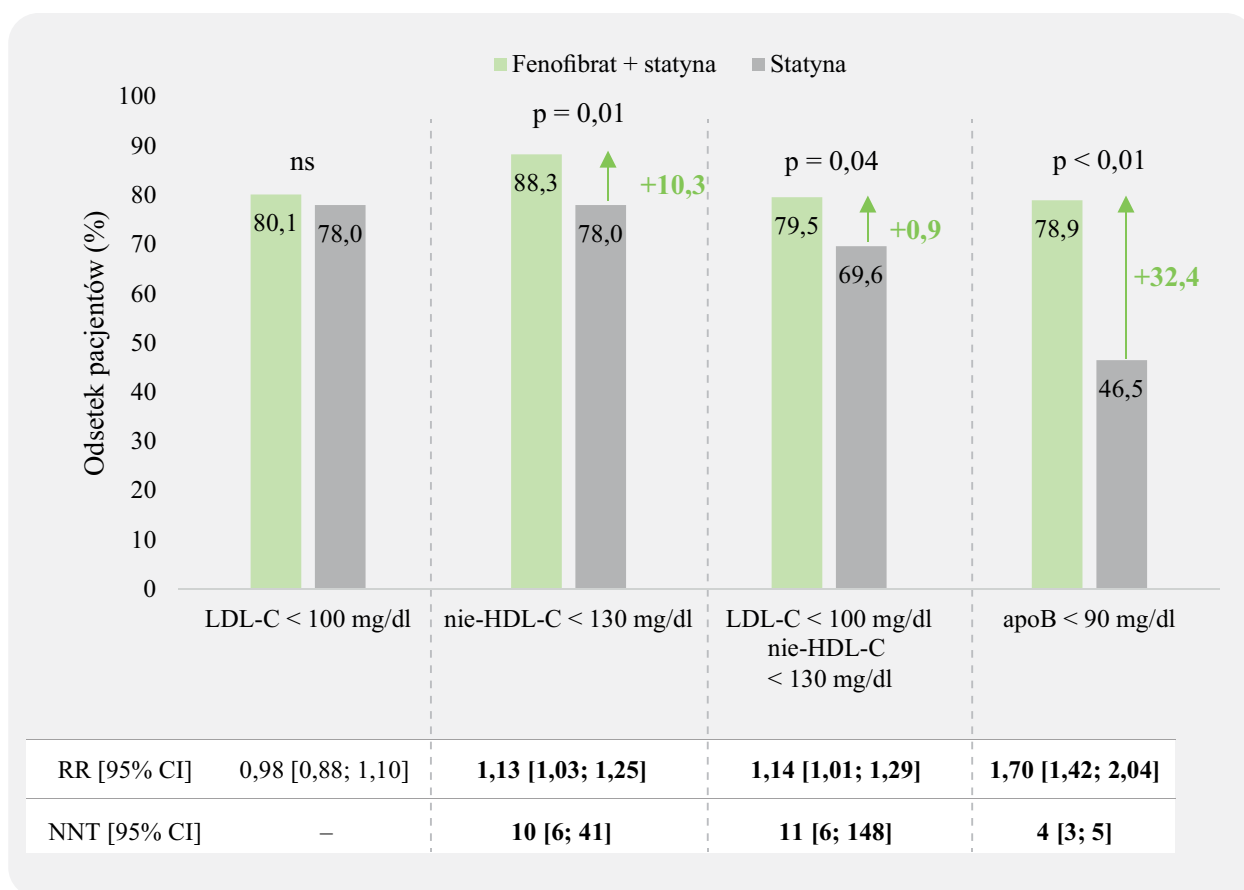
Autor/rok publikacji (akronim badania)	Metodyka	Lokalizacja	Populacja	Interwencja	Okres obserwacji	Analizowani pacjenci	Punkty końcowe	Finansowanie
Chauhan i wsp., 2019 (ACCORD-Lipid) [6]	Analiza post-hoc badania RCT	Wieloośrodkowe, Stany Zjednoczone, Kanada	Cukrzyca typu 2 z dyslipidemią lub bez niej u pacjentów, których próbki moczu były dostępne	G1: fenofibrat 160 mg + simwastatyna 20–40 mg G2: placebo + simwastatyna 20–40 mg	2 lata	G1: 242 G2: 329	Markery biologiczne w moczu: KIM-1, IL-18, MCP-1, YKL40 eGFR, UACR Stężenie kreatyniny	NIDDK (ACCORD: NHLBI)
Frazier i wsp., 2018 (ACCORD-Lipid/ACCORDION) [7]	Analiza post-hoc badania RCT	Wieloośrodkowe, Stany Zjednoczone, Kanada	Cukrzyca typu 2 z dyslipidemią lub bez niej z oceną eGFR w 4. mies.	G1: fenofibrat 160 mg + simwastatyna 20–40 mg G2: placebo + simwastatyna 20–40 mg	Mediana: 4 lata	G1: 2636 G2: 2632	eGFR CKD; niewydolność nerek Mikro-/makroalbuminuria	National Institutes of Health, Stany Zjednoczone (ACCORD: NHLBI)
Mott i wsp., 2018 (ACCORD/ACCORDION) [8]	Analiza post-hoc badania RCT i badania kontynuacyjnego	Wieloośrodkowe, Stany Zjednoczone, Kanada	Cukrzyca typu 2 z towarzyszącą dyslipidemią lub bez niej	G1: fenofibrat 160 mg + simwastatyna 20–40 mg G2: placebo + simwastatyna 20–40 mg	Mediana: 5, 6 roku	G1: 2736 G2: 2721	Złożony punkt końcowy: • makroalbuminuria • podwójone stężenie kreatyniny • konieczność dializy • zgon niezależnie od przyczyny	Dane niedostępne (ACCORD: NHLBI)
Zhu i wsp., 2020 (ACCORD-Lipid/ACCORDION) [9]	Analiza post-hoc badania RCT i badania kontynuacyjnego	Wieloośrodkowe, Stany Zjednoczone, Kanada	Cukrzyca typu 2 z towarzyszącą dyslipidemią	G1: fenofibrat 160 mg + simwastatyna 20–40 mg G2: placebo + simwastatyna 20–40 mg	Mediana: 9, 7 roku	G1: 484 G2: 456	Zgon sercowo-naczyniowy lub niezależnie od przyczyny Zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, zdarzenia wieńcowe)	Brak (ACCORD: NHLBI)
Dolladile i wsp., 2019 [10]	Część 1: badanie kliniczno-kontrolne Część 2: analiza danych z rejestru zdarzeń niepożądanych	Część 1: jednośrodkowe, Caen, Francja Część 2: międzynarodowe	Pacjenci z dyslipidemią Część 1: hospitalizacja z powodu VTE (grupa kliniczna) lub z innego powodu (grupa kontrolna) Część 2: zgłoszenia VTE (grupa kliniczna) lub inne zgłoszenia (grupa kontrolna)	Leczenie hipolipemizujące	Dane niedostępne	Część 1: 677 Część 2: nd	VTE	Brak
Gosho, 2018 [11]	Analiza danych z rejestru zdarzeń niepożądanych	Japonia	Pacjenci stosujący terapię hipolipemizującą	Leczenie hipolipemizujące	Dane niedostępne	468 292	Rabdomioliza	JSPS KAKENHI

cd. →

Tabela 1. cd. Badania zidentyfikowane w ramach przeglądu (opracowano na podstawie [6–17])*

Ihm i wsp., 2020 [12]	RCT, podwójnie zaslepione	Wieloośrodkowe, Korea	Dyslipidemia mieszana oraz ryzyko sercowo-naczyniowe	G1: fenofibrat 160 mg + pitawastatyna 2 mg G2: placebo + pitawastatyna 2 mg	8 tyg. + 16 tyg. (faza przedłużona)	G1: 174 G2: 173	Profil lipidowy Stężenia fibrynogenu i hs-CRP Bezpieczeństwo, adherence	Hanlim Pharmaceuticals
Jo i wsp., 2021 [13]	Badanie kohortowe z dostosowaniem propensity score	Badanie populacyjne, Korea	Cukrzyca typu 2	G1: fenofibrat G2: brak fenofibratu lub kwasów omega-3	Mediana: 3 lata	10 114	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar, PCI, zgon sercowo-naczyniowy) Zgon niezależnie od przyczyny	Hallym University Research Fund 2020
Kim i wsp., 2019 (EC-LIPSE-REAL study) [14]	Badanie kohortowe z dostosowaniem propensity score	Badanie populacyjne, Korea	Zespół metaboliczny (≥ 40 rz.)	G1: fenofibrat + statyna G2: statyna	Średnia (SD) 29,7 (17,7) mies.	G1: 2156 G2: 8549	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (choroba wieńcowa, udar niedokrwienne, zgon sercowo-naczyniowy) Bezpieczeństwo	Abbott Laboratories, Korea
Machado-Duque i wsp., 2020 [15]	Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednorazowe	Kolumbia	Dyslipidemia mieszana oraz umiarkowane do wysokiego ryzyko sercowo-naczyniowe	Kwas fenofibrynowy + rosuvastatyna	≥ 6 mies.	386	Profil lipidowy Ryzyko sercowo-naczyniowe Ciśnienie tętnicze Bezpieczeństwo	Lafranco
Woo i wsp., 2018 [16]	Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednorazowe	Jednośrodkowe, Seul, Korea	Hipertriglicerydemia oraz ≥ 1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego	Fenofibrat 160 mg lub kwas fenofibrynowy 135 mg \pm statyna	Mediana (zakres) 4 (2–9) mies.	1113	Zmiana stężenia TG	National Research Foundation of Korea
Yen i wsp., 2021 [17]	Retrospektywne badanie kohortowe	Badanie populacyjne, Tajwan	Zaawansowana CKD i hiperlipidemia	G1: brak fenofibratu/statyny G2: fenofibrat G3: statyna G4: fenofibrat + statyna	Średnia (SD) G1: 3,2 (2,8) roku G2: 3,3 (2,6) roku G3: 3,3 (2,7) roku G4: 3,2 (2,5) roku	G1: 27 996 G2: 1774 G3: 22 338 G4: 782	Zgon niezależnie od przyczyny Zgon sercowo-naczyniowy Dializy MACE (zawał serca, udar niedokrwienne, zgon sercowo-naczyniowy)	Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, and the Ministry of Science and Technology

*W niniejszym przeglądzie uwzględniono jedynie badanie ACCORD-Lipid; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; G1/G2 — grupa 1/2; hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) — białko C-reaktywne oznaczone metodą wyskokoczną; IL-18 — interleukina 18; KIM-1 (kidney injury molecule-1) — cząsteczka uszkodzenia nerek 1; MACE (major adverse cardiovascular event) — ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — białko chemotaktyczne monocytów 1; nd — nie dotyczy; NHLBI — National Heart, Lung, and Blood Institute; NIDDK — National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszłokarna interwencja wieńcowa; RCT (randomized controlled trial) — randomizowane badanie kliniczne; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; TG (triglycerides) — triglicerydy; UACR (urine albumin-to-creatinine ratio) — wskaźnik albumina/kreatynina; VTE (venous thromboembolism) — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa



Rycina 1. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli cele terapeutyczne w zakresie profilu lipidowego w 8. tygodniu terapii raportowany w badaniu Ihm i wsp. (opracowano na podstawie [12]); ↓ różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej; ns — nieistotne statystycznie; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; nie-HDL-C (*non-high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości; apoB — apolipoproteina B; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NNT (*number needed-to-treat*) — liczba osób, które należy poddać interwencji, by zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi

trwania badania (8 tyg.). Największe różnice między grupami odnotowano dla frakcji VLDL, a także TG, których stężenie po zastosowaniu terapii łączonej względem monoterapii zmniejszyło się o około 40%. Obserwowano również istotny wzrost stężenia „dobrego” cholesterolu (HDL-C). Potwierdza to, że w populacji z mieszaną dyslipidemią dodatkowe zastosowanie fenofibratu pozwala na dalszą regulację wartości lipidów innych niż LDL-C, który trudno kontrolować samymi statynami. Co istotne, zastosowanie terapii kombinowanej zamiast monoterapii u 11 pacjentów pozwoliło na osiągnięcie zdefiniowanych celów terapii (tj. utrzymanie wartości LDL-C < 100 mg/dl oraz wartości nie-HDL-C < 130 mg/dl wg lokalnych wytycznych leczenia dyslipidemii) u 1 z nich i to zaledwie w czasie 8 tygodni (ryc. 1). W badaniu zastosowanie terapii skojarzonej wiązało się także z istotnymi statystycznie zmniejszeniami stężeń fibrynogenu i białka C-re-

aktywnego oznaczonego metodą wysokoczułą (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*), tj. jednych z najlepiej poznanych markerów zapalenia, ryzyka aterosklerozy i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Potwierdza to, że fenofibrat może wpływać na modyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego nie tylko poprzez kontrolę stężeń lipidów we krwi, ale także redukcję innych czynników ryzyka.

Do podobnych wniosków doszli autorzy retrospektywnego badania obserwacyjnego, w którym przeanalizowano dokumentację medyczną 386 kolumbijskich pacjentów z mieszaną dyslipidemią [15]. W warunkach codziennej praktyki klinicznej, tj. braku kontroli adherencji pacjenta do zaleceń (jak to ma miejsce w badaniach eksperymentalnych), rozpoczęcie intensywnej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem kwasu fenofibrynowego i statyny oraz jej kontynuacja przez około 1 rok pozwoliły na znaczące obniżenie stężenia zarówno cho-

lesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) i LDL-C, jak i TG (średnio o 65% względem wartości początkowej) oraz podwyższenie stężenia HDL-C. Wysoki odsetek leczonych pacjentów osiągnął zindywidualizowane cele kontroli lipidycznej (55–78% pacjentów cechujących się niskim, umiarkowanym lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Jedynie w podgrupie obciążonej bardzo wysokim wyjściowym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych cel terapeutyczny osiągnęło mniej niż 50% pacjentów. Należy tutaj zauważyć, że docelowe stężenie LDL-C dla tej kohorty jest znacznie bardziej rygorystyczny niż w przypadku pozostałych grup ryzyka, a proces terapeutyczny w tym przypadku może wymagać podjęcia interdyscyplinarnych działań i zwiększonego monitoringu leczonych.

Podobne wnioski płyną także z innego retrospektywnego opracowania, tym razem z Korei Południowej, w którym przeanalizowano dane 1113 pacjentów z hipertriglicydemią oraz prawidłowym stężeniem LDL-C [16]. Leczenie fenofibratem przez 4 miesiące umożliwiło zmniejszenie mediany stężenia TG o 60% względem wartości wyjściowych, a około połowa pacjentów osiągnęła cel terapeutyczny, tj. TG < 150 mg/dl. Zaobserwowano również znaczną poprawę w zakresie stężeń TC i HDL-C. Takie czynniki, jak starszy wiek, płeć żeńska, brak cukrzycy, historia choroby wieńcowej (czyli zastosowanie fenofibratu w prewencji wtórnej) i wyższe stężenie TG przed leczeniem zidentyfikowano jako związane z osiągnięciem optymalnej wartości tego parametru. Podobnie jak w opracowaniu kolumbijskim zwraca się uwagę, że u niektórych pacjentów, szczególnie słabiej rokujących, konieczne może być dodatkowe monitorowanie i motywowanie pacjenta do terapii, podobnie jak zastosowanie interdyscyplinarnego podejścia.

Implikacje kliniczne

Należy pamiętać, że leczenie z wykorzystaniem statyn w monoterapii u niektórych pacjentów, zwłaszcza u chorych z dyslipidemią aterogenną, nie pozwala na osiągnięcie zindywidualizowanych celów terapeutycznych, a co za tym idzie, nie zabezpiecza w pełni przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. W tej grupie chorych optymalnym sposobem leczenia, zwłaszcza w przypadku obciążenia współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym, jest stosowanie statyny w skojarzeniu z fenofibratem, co ułatwia osiągnięcie zarówno pierwszo-, drugo-, jak i trzeciorzędowego celu terapii, jakim są odpowiednio normalizacja stężenia LDL-C, nie-HDL-C

oraz TG. Podczas doboru odpowiedniej ścieżki terapeutycznej nie można również zapomnieć, że — dzięki plejotropowemu działaniu — fenofibrat wpływa na modyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego nie tylko poprzez kontrolę stężenia lipidów we krwi, ale także redukcję innych czynników ryzyka.

U pacjentów z hipertriglicydemią zastosowanie fenofibratu w monoterapii może przynieść oczekiwane efekty kliniczne, jednak zidentyfikowano grupy pacjentów, w przypadku których prowadzenie leczenia może wymagać większej uwagi od lekarza prowadzącego. Takie czynniki, jak młodszy wiek, płeć męska, współwystępująca cukrzyca, zastosowanie fenofibratu w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz suboptymalne stężenie TG przed włączeniem leczenia zidentyfikowano jako związane z niższą szansą optymalizacji wartości TG — w tych grupach chorych można rozważyć dodatkowe monitorowanie postępu terapii lub zaplanować dodatkowe działania (np. edukacyjne).

W przypadku pacjentów z dyslipidemią aterogenną obciążonych bardzo wysokim lub ekstremalnie wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w celu osiągnięcia zamierzonych stężeń poszczególnych frakcji lipidów konieczne może być zastosowanie szerszego interdyscyplinarnego podejścia do terapii.

PREWENCJA ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH I ZGONU

Sygnaly dotyczące pozytywnego wpływu terapii łączonej fenofibratem ze statyną na redukcję ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych w uprzednio opublikowanych pracach obserwowano między innymi u chorych z wysokim stężeniem TG, a jednocześnie niskim stężeniem HDL-C. Doprowadziło to do pytania o to, w jakiej populacji włączenie fenofibratu do postępowania terapeutycznego przyniesie największe korzyści, po jakim czasie trwania terapii i jakiej wielkości tego efektu można się spodziewać w codziennej praktyce klinicznej.

W ostatnich kilku latach opublikowano szereg nowych opracowań, które pozwoliły na uzupełnienie bazy dowodowej i wiedzy w tym zakresie (najważniejsze wyniki zestawiono w tab. dodatkowej [9, 13, 14, 17]).

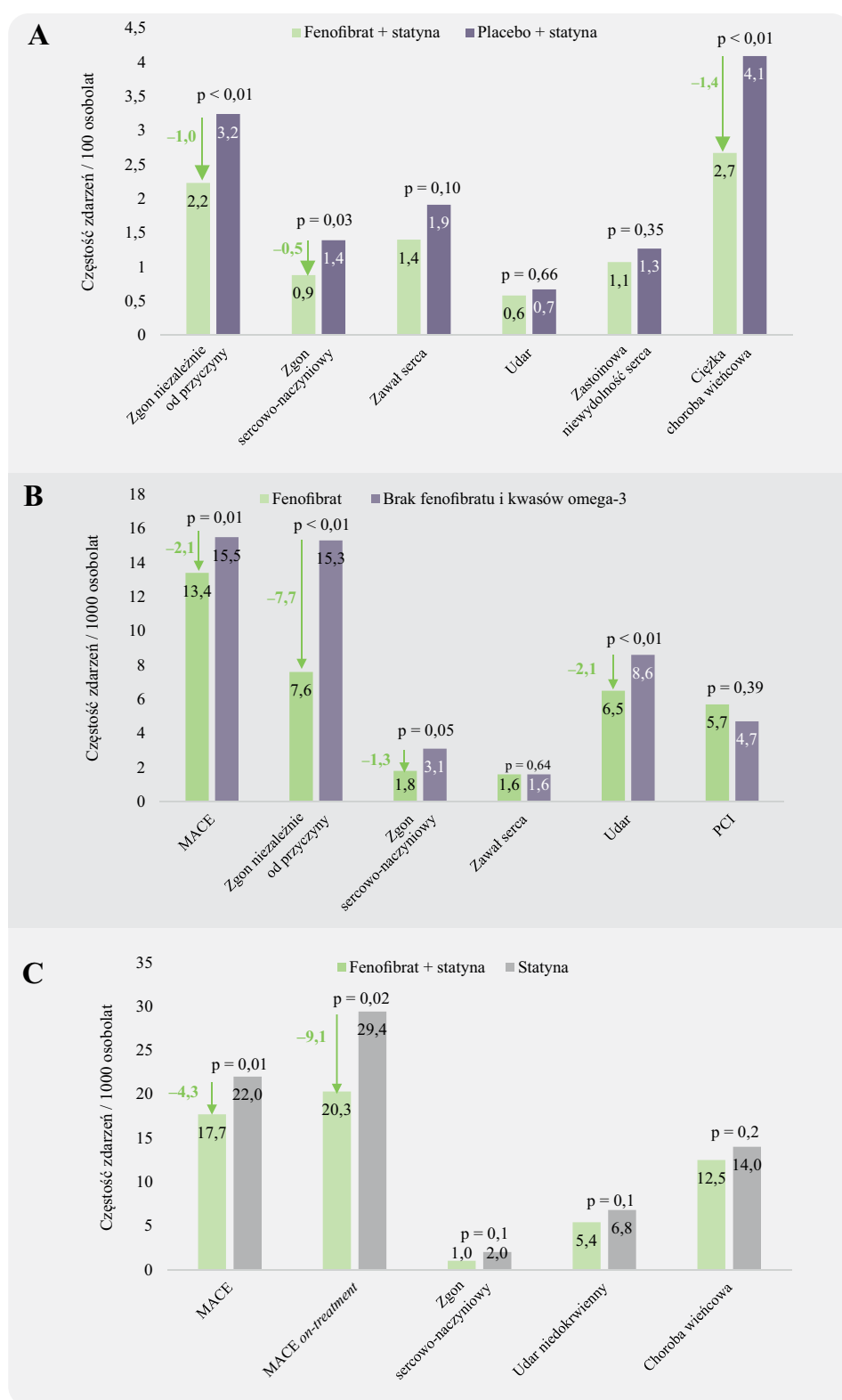
Wtórą analizę danych pochodzących z badania ACCORD-Lipid oraz badania kontynuacyjnego ACCORDION przeprowadzono w celu oceny wpływu fenofibratu stosowanego przez 5 lat trwania aktywnej fazy badania na śmiertelność i ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiovascular events*) w późniejszym czasie u pacjentów z cukrzycą

typu 2 oraz współtowarzyszącą dyslipidemią (zdefiniowaną jako stężenie TG z najwyższego tercyla [204 mg/dl] i stężenie HDL-C z najniższego tercyla [34 mg/dl] wyjściowo) [9]. Łącznie 940 pacjentów rozpoczęło terapię fenofibratem lub przyjmowanie placebo (w połączeniu ze statyną) podczas randomizowanej fazy badania. Po jej zakończeniu 765 chorych wzięło udział w badaniu obserwacyjnym (terapię statynami w warunkach codziennej praktyki klinicznej kontynuowało w tym okresie ok. 75% pacjentów, zaś fenofibratem 5%). Grupę tę obserwowano łącznie przez 9,7 roku (mediana), w tym 4,9 roku badania kontynuacyjnego. Jak wykazano, mimo zatarcia różnic w profilu lipidowym między pierwotnymi grupami, ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie badania ACCORDION było niższe o 35% u pacjentów przydzielonych wyjściowo do grupy leczonej fenofibratem z simwastatyną w porównaniu z grupą kontrolną (hazard względny [HR, *hazard ratio*] = 0,65 [95-proc. przedział ufności {CI, *confidence interval*}: 0,45; 0,94]; ryc. 2). Długotrwałe korzystne efekty stwierdzono również po połączeniu danych z okresów eksperymentalnego i obserwacyjnego. Przydział do grupy leczonej fenofibratem istotnie wpłynął na długookresowe obniżenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 0,68 [95% CI 0,52; 0,88]) oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,63 [95% CI 0,42; 0,95]), a także ryzyko ciężkiej choroby wieńcowej (HR = 0,66 [95% CI 0,51; 0,86]). Przedstawione dane dowodzą, że w przypadku włączenia intensywnego leczenia hipolipemizującego (fenofibrat + statyna) u pacjentów z cukrzycą oraz dyslipidemią można obserwować długotrwały ochronny wpływ tej terapii nawet kilka lat po jej zakończeniu. Ta utrzymująca się w czasie korzyść jest znana jako „efekt dziedzictwa” (ang. *legacy effect*) [27, 28]. Efekt ten powinien być kolejnym powodem do częstszego podejmowania interwencji mających na celu skuteczną kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Jak wskazuje się w innych opracowaniach, najprawdopodobniej efekt ten jest proporcjonalny do czasu trwania i intensywności terapii, pytaniem pozostaje więc, czy 5–10-letnia intensywna terapia hipolipemizująca byłaby wystarczająco korzystna, aby zapewnić długotrwały i stały w czasie efekt, unikając dożywotniej ekspozycji na leki.

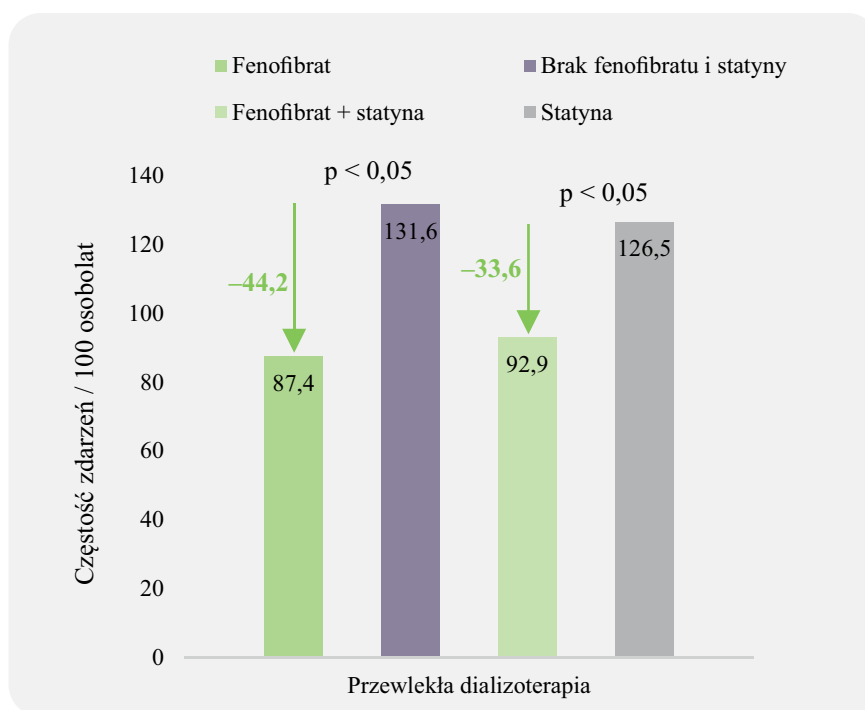
Kwestię wpływu fenofibratu na ryzyko sercowo-naczyniowe podniesiono także w badaniach obserwacyjnych [13, 14, 17]. W Korei Południowej przeprowadzono dwa duże retrospektywne badania z dopasowaniem *propensity score*. Jedno z nich, Jo i wsp. [13], obejmowało 5057

osób dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 stosujących fenofibrat oraz, w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej w stosunku 1:1, osoby niestosujące fenofibratu i/lub kwasów tłuszczowych omega-3. W badaniu wykazano, że stosowanie fenofibratu wiąże się z mniejszymi częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelnością w 3-letnim okresie obserwacji (mediana). Istotne różnice między grupami zaobserwowano w przypadku złożonego punktu końcowego obejmującego zawał serca, udar mózgu, przezskórną interwencję wieńcową, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (hazard względny [HR, *hazard ratio*] = 0,76 [95% CI 0,617; 0,936]; $p = 0,01$), ale także w przypadku udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub niezależnie od przyczyn, analizowanych oddzielnie (ryc. 2). W opracowaniu wskazuje się na konsekwentnie korzystne wyniki stosowania fenofibratu we wszystkich podgrupach pacjentów, niezależnie od wyjściowych stężeń TG, HDL-C i LDL-C, także w grupie z wysokim stężeniem TG i niskim stężeniem HDL-C oraz niezależnie od stosowania statyn, co pozostaje w pewnej sprzeczności z wcześniejszymi doniesieniami, w których wskazywano, że korzyści będą obserwowane tylko w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami lipidowymi [29, 30]. Obserwowany efekt był natomiast głębiej wyrażony u osób stosujących fenofibrat przez dłuższy czas (> 486 dni), co z kolei koresponduje z wcześniej przedstawionymi wynikami badania ACCORDION.

Drugie badanie prowadzone w populacji koreańskiej, Kim i wsp. [14], obejmowało pacjentów z zespołem metabolicznym poddanych leczeniu skojarzonemu (fenofibrat + statyna, 2156 pacjentów) lub monoterapii statyną (8549 pacjentów). W grupie otrzymującej fenofibrat częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy: choroba wieńcowa, udar niedokrwieniny mózgu, zgon z powodu choroby układu krążenia) była istotnie niższa niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej (HR = 0,74 [95% CI 0,58; 0,93]) w ciągu 6 lat obserwacji (ryc. 2). Różnice między grupami w zakresie poszczególnych komponentów analizowanego punktu końcowego nie osiągnęły przy tym poziomu istotności statystycznej mimo liczbowo obserwowanych różnic na korzyść terapii kombinowanej. Podobnie jak w przypadku badania Jo i wsp. [13], charakterystyka wyjściowa pacjentów nie wydaje się modyfikować efektów leczenia fenofibratem, jednak numerycznie większe korzyści w odniesieniu do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych obserwowano u pacjentów z niskim stęże-



Rycina 2. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych: **A.** U chorych na cukrzycę typu 2 obserwowanych w ramach badań ACCORD i ACCORDION (opracowano na podstawie [9]). Zaprezentowano wyniki dla pełnego okresu obserwacji (badanie ACCORD-Lipid oraz badanie kontynuacyjne ACCORDION); mediana okresu obserwacji — 9,7 roku; **B.** U chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących fenofibrat oraz nieprzyjmujących fenofibratu i suplementacji kwasami omega-3 (opracowano na podstawie badania Jo i wsp. [13]); mediana okresu obserwacji — 3 lata; **C.** U pacjentów z zespołem metabolicznym poddanych terapii złożonej (fenofibrat + statyna) lub monoterapię statynami (opracowano na podstawie badania Kim i wsp. [14]); średni okres obserwacji — 29,7 miesiąca; maksymalny — 6 lat ↓ Różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej; MACE (*major adverse cardiovascular event*) — ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokrotna interwencja wieńcowa; MACE on treatment (*major adverse cardiovascular event on treatment*) — ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe podczas aktywnie stosowanej terapii



Rycina 3. Konieczności rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością nerek w zależności od stosowanego schematu terapeutycznego raportowana w badaniu Yen i wsp. (średni okres obserwacji: 3,2–3,3 roku) (opracowano na podstawie [17]); ↓ różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej

niem HDL-C lub wysokim stężeniem TG niż u osób bez tych cech (p dla interakcji = nieistotne).

Wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniano również w populacyjnym retrospektywnym badaniu kohortowym, do którego włączono pacjentów stosujących leczenie hipolipemizujące minimum 3 miesiące przed rozpoznaniem zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 15 ml/min/1,73 m²) oraz ze współwystępującą hiperlipidemią [17]. Również w tak specyficznej i szczególnie wrażliwej populacji stwierdzono, że kontynuacja przyjmowania fenofibratu wiąże się z niższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,84 [95% CI 0,75; 0,94]) oraz z redukcją ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR = 0,88 [95% CI 0,81; 0,96]) w porównaniu z brakiem leczenia hipolipemizującego przy średnim okresie obserwacji wynoszącym 3 lata. Dogłębna analiza wykazała, że stosowanie fenofibratu w połączeniu z silnie działającą statyną (atorwastatyna 40–80 mg lub rosuwastatyna 20–40 mg) może przynieść dodatkowe korzyści w postaci około 50-procentowej redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienny, ostry zawał

serca) w porównaniu z monoterapią fibratem lub statyną. Dodatkowo u pacjentów z CKD terapia fenofibratem pozwoliła na opóźnienie rozpoczęcia dializ średnio o 3 miesiące (HR = 0,78 [95% CI 0,77; 0,80]; ryc. 3) w porównaniu z osobami niestosującymi takiego leczenia, co może wskazywać na renoprotekcyjny charakter fenofibratu. Interesujący może być także fakt, że w przypadku terapii łączonej (fenofibrat + statyna) efekt ten nie jest tak wyraźny (opóźnienie dializoterapii o 1,5 mies.; HR = 0,90 [95% CI 0,89; 0,91] względem braku terapii). Badanie to jest szczególnie ważne, ponieważ jak dotąd w żadnym opracowaniu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fenofibratu wśród pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² — zgodnie z zaleceniami bowiem, taki stopień upośledzenia nerek jest przeciwwskazaniem do stosowaniu leku. Co prawda konstrukcja tego badania nie pozwala stwierdzić, że terapię fenofibratem powinno się rozpoczynać u pacjentów z zaawansowaną CKD, pokazuje ono jednak, że wśród pacjentów, którzy tolerują możliwe działania niepożądane fenofibratu i kontynuują leczenie do czasu wystąpienia zaawansowanej CKD, fenofibrat może zapewnić dodatkowy efekt ochronny w zakresie wyników sercowo-naczyniowych, a także może opóźnić konieczność rozpoczęcia regularnej dializoterapii.

Implikacje kliniczne

Zastosowanie fenofibratu pozwala nie tylko zoptymalizować parametry lipemiczne pacjenta, ale także — w konsekwencji — prowadzi do zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon czy MACE. Szczególną korzyść z terapii fenofibratem odniosa przy tym pacjenci z zaburzeniami lipidowymi (wysokie stężenie TG przy niskim stężeniu HDL-C) obciążeni dodatkowo współistniejącym zespołem metabolicznym lub cukrzycą.

Efektywne włączenie terapii skojarzonej (fenofibrat + statyna) możliwe jest nie tylko u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą, ale także u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie > 10 lat. Kluczowa wydaje się jednak długość okresu intensywnej terapii — korzyści kliniczne, poza normalizacją parametrów lipemicznych, wynikające z przyjmowania fenofibratu odsunięte są bowiem w czasie.

Włączenie intensywnej terapii hipolipemizującej u chorych na cukrzycę pozwala na uzyskanie dodatkowych efektów terapeutycznych, utrzymujących się w nawet po zakończeniu aktywnego leczenia (tzw. efekt dziedzictwa). Podobnie jak zaznaczono wyżej, należy pamiętać, że wielkość uzyskiwanych efektów i długość utrzymującego się efektu ochronnego pogłębiają się wraz z czasem trwania terapii — u leczonych należy w związku z tym monitorować przestrzeganie zaleceń lekarskich.

BEZPIECZEŃSTWO

Fenofibrat uważa się za lek ogólnie dobrze tolerowany. Chociaż w niektórych wcześniejszych badaniach sugerowano związek między stosowaniem fenofibratu (zwłaszcza w połączeniu ze statynami) a zwiększonym ryzykiem wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych, to należy dodać, że te występują stosunkowo rzadko, a metaanaliza badań z 2013 roku wykazała, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej statyną i fibratem jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa monoterapii statyną [31–35].

Najnowsze doniesienia potwierdzają te obserwacje. We wcześniej opisanym randomizowanym badaniu klinicznym Ihm i wsp. [12], w którym oceniono skuteczność i tolerancję leczenia skojarzonego statyną i fenofibratem w porównaniu z monoterapią statyną, w ciągu 8 tygodni leczenia zdarzenia niepożądane (ogółem) wystąpiły tylko u niewielkiego odsetka pacjentów (3,5% poddanych terapii skojarzonej i 1,8% poddanych monoterapii) i w większości przypadków dotyczyły

nieprawidłowości laboratoryjnych (stężenia enzymów wątrobowych). W 16-tygodniowej fazie przedłużonej badania, w której wszyscy pacjenci przyjmowali terapię kombinowaną, zdarzenia niepożądane występowały równie rzadko, tj. u 3,5% pacjentów kontynuujących terapię łączoną oraz u 8,7% leczonych, u których dołączono fenofibrat. Autorzy nie wykazali związku między stosowaniem fenofibratu a miopatią (w każdej z grup zdarzenie to raportowano tylko u pojedynczych pacjentów) lub jakimkolwiek innym zdarzeniem niepożądanym — w grupie poddanej terapii skojarzonej żadnego ze zdarzeń nie zgłoszono u więcej niż jednego pacjenta.

Dobry profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej fenofibratem i statyną potwierdzono również w pracach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Machado-Duque i wsp. [15] w retrospektywnej analizie dokumentacji medycznej wykazali, że spośród 386 kolumbijskich pacjentów z mieszaną dyslipidemią otrzymujących fenofibrat oraz statynę przez średnio $10,7 \pm 4,8$ miesiąca (jednak nie krócej niż 3 mies.) tylko 4 zgłosiło zdarzenie niepożądane. Wszystkie sklasyfikowano jako nieciężkie (ból w nadbrzuszu, ból mięśni, refluks żołądkowo-przełykowy). Z kolei w dużym badaniu kohortowym z dopasowaniem *propensity score* badacze Kim i wsp. [14] wskazują, że w populacji osób dorosłych z zespołem metabolicznym leczenie fenofibratem i statyną, nawet w dłuższym czasie (> 12 mies.), nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w porównaniu z monoterapią statyną. Mimo spodziewanego wzrostu stężenia kreatyniny w czasie terapii fenofibratem i statyną między grupami nie odnotowano istotnych różnic pod względem jej średniego stężenia w surowicy ($p = 0,4$) ani odsetka pacjentów z ponad 2-krotnym wzrostem jej wartości ($p = 0,4$).

Na możliwy związek między stosowaniem fenofibratu (w połączeniu ze statyną) a zwiększonym stężeniem kreatyniny wskazywano między innymi w opublikowanych wcześniej wynikach badania ACCORDLipid (obejmującego chorych na cukrzycę) [29]. Kwestie wpływu interwencji na funkcje nerek podjęto i dokładniej zglebiono w analizach *post-hoc* badania. Należy przy tym pamiętać, że opracowania te mają charakter wyłącznie eksploracyjny; nie testuje się w nim hipotez, a generuje je — w związku z czym przedstawione dane należy interpretować ostrożnie [6–8].

Powtórna analiza danych z badania ACCORD wykazała, że prowadzona przez 2 lata terapia fenofibratem wiąże się ze wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy

(o średnio 22% vs. placebo) oraz spadkiem eGFR (o 18% vs. placebo), jednak nie skutkuje uszkodzeniem kanalików nerkowych, stanem zapalnym ani zwłóknieniem nerek, na co wskazuje brak istotnego wpływu na wartości odpowiednich biomarkerów uszkodzenia nerek w moczu [6].

W ramach kolejnej wtórnej analizy (Frazier i wsp. [7]) szczegółowo prześledzono zmianę stężenia eGFR w czasie w obu grupach objętych badaniem. Gwałtowny spadek wartości eGFR u pacjentów stosujących fenofibrat obserwowano wprawdzie w pierwszych 4 miesiącach terapii, jednak po tym okresie dochodziło do jego stabilizacji — w konsekwencji, obserwowany spadek roczny był niższy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (średni roczny spadek: $-0,27$ vs. $-1,26$ ml/min/1,73 m²). Odstawienie terapii fenofibratem po zakończeniu aktywnej fazy badania wiązało się z szybkim wzrostem stężenia eGFR do wartości zbliżonych do obserwowanych w grupie przyjmującej placebo lub nawet wyższych. Jednocześnie wykazano, że terapia fenofibratem — mimo wpływu na nerkowe wartości laboratoryjne — nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju CKD lub niewydolności nerek (w okresie obserwacji 4,3 roku, mediana). Co więcej, wskazano na możliwy efekt renoprotekcyjny leku, jako że terapia z jego zastosowaniem skutkowała mniejszym prawdopodobieństwem rozwoju mikroalbuminurii (HR = 0,56 [95% CI 0,43; 0,72]) i makroalbuminurii (HR = 0,72 [95% CI 0,57; 0,91]) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Wyniki obu analiz są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami wskazującymi, że wpływ fenofibratu na nerkowe punkty końcowe jest odwracalny [36] i sugerują, że jest spowodowany on jedynie zmianami fizjologicznymi, a nie faktycznym uszkodzeniem nerek.

W pełnym okresie obserwacji obejmującym aktywną fazę badania (ACCORD) oraz fazę kontynuacji (ACCORDION, w której pacjenci w większości przypadków zrezygnowali z leczenia fenofibratem, zaś 75% leczonych kontynuowało terapię statyną) pierwotna randomizacja do terapii kombinowanej wiązała się, co prawda, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (wieloczynnikowa analiza: HR = 1,16 [95% CI 1,06; 1,27]), jednak — interpretując wspomniany punkt końcowy — należy mieć na uwadze fakt, że mimo wielu metodologicznych zalet w jego ramach zamknięto komponenty o różnym znaczeniu klinicznym dla pacjenta, o różnej częstości występowania i o zróżnicowanej wielkości efektu, co utrudnia prawidłową interpretację [37, 38]. Szczegółowa analiza danych wskazuje, że efekt

ten wynikał przede wszystkim z podwyższonego ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy (wieloczynnikowa analiza: HR = 2,00 [95% CI 1,61; 2,49]), co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi obserwacjami [8]. Ryzyko pozostałych składowych złożonego punktu końcowego, czyli zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, mikroalbuminurii lub konieczności rozpoczęcia dializoterapii, pozostawało na porównywalnym poziomie w obu grupach badania.

Wśród najnowszych doniesień uwagę może zwrócić opracowanie poświęcone problemowi częstszego występowania choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) wśród leczonych fenofibratem [10]. Autorzy wykonali analizę typu *case/non-case* na podstawie danych z rejestru VigiBase®, tj. bazy zdarzeń niepożądanych prowadzonej przez Międzynarodowy Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO (*Uppsala Monitoring Centre*)). Grupę „zdarzeń” (*case*) stanowiły zgłoszenia VTE, natomiast jako grupę kontrolną (*non-case*) klasyfikowano pozostałe zgłoszenia, z wyłączeniem ciąży i przedawkowania. Analiza tego typu pozwala na wykrycie rzadkich zdarzeń i sygnałów dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, jednak nie należy traktować jej wyników jako bezpośredniego dowodu na związek między stosowaniem danej interwencji a ryzykiem analizowanych zdarzeń niepożądanych. Autorzy opracowania wskazują, że stosowanie fenofibratu może być związane z niewielkim wzrostem liczby zgłaszanych zdarzeń o charakterze VTE (raportowany iloraz szans [ROR, *reporting odds ratio*] = 1,55 [95% CI 1,44; 1,67]), sygnał ten jest jednak stosunkowo słaby, a samo ryzyko potencjalnego wystąpienia VTE odnotowano już wcześniej w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) jako niezbyt częste. W przeprowadzonym dodatkowo przez autorów badaniu kliniczno-kontrolnym potwierdzono, co prawda, ten związek, jednak ze względu na liczne ograniczenia przeprowadzonej analizy do wyników z tej części należy podchodzić z rezerwą i dlatego ich tu nie opisano.

Lokalną bazę zgłoszeń zdarzeń niepożądanych wykorzystano również w japońskim badaniu Goshō i wsp. [11], w którym oceniano potencjalną zależność między terapią skojarzoną a rabdomiolizą. Stwierdzono istotny statystycznie związek między stosowaniem fenofibratu a szansą wystąpienia zdarzeń tego typu (ROR = 4,8 [95% CI_{min} 3,7]), jednak silniejszy efekt obserwowano dla niektórych statyn (np. simwastatyna: ROR = 5,7 [95% CI_{min} 4,6]), fibratów (np. bezafibrat: ROR = 9,4 [95% CI_{min} 8,1]) oraz ezetimibu (ROR = 5,2 [95% CI_{min} 4,2]).

Wśród złożonych schematów obejmujących fenofibrat oraz inne leki hipolipemizujące przeciwnadciśnieniowe i/lub przeciwcukrzycowe związek z rabdomiolizą wykryto dla kombinacji fenofibratu z prawastatyną. Nie wykazano natomiast istotnego związku między stosowanymi lekami w przypadku terapii fenofibratem w połączeniu z lekami hipotensyjnymi, co oznacza, że terapię hipolipemizującą można bezpiecznie prowadzić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ciekawą obserwacją jest wspomniany wzrost ryzyka rabdomiolizy u pacjentów leczonych fenofibratem z prawastatyną, mając na uwadze, że wśród statyn uznaje się ją za najbardziej bezpieczną w tym względzie w porównaniu z pozostałymi lekami w klasie. Fakt, że to właśnie dla tej kombinacji związek z wystąpieniem zdarzenia był istotny, może wskazywać na brak prawidłowego monitorowania pacjentów w kierunku pierwszych oznak miotoksyczności i pewne uspienie czujności klinicystów, które rzadziej się zdarza w przypadku prowadzenia terapii z zastosowaniem potencjalnie mniej bezpiecznej kombinacji.

Implikacje kliniczne

Fenofibrat, jak każdy lek, może prowadzić do wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Choć takie zdarzenia, jak rabdomioliza, występują rzadko, to u pacjentów leczonych fenofibratem należy monitorować stan pracy nerek, wątroby oraz objawy miotoksyczności.

Dobrze już opisane zwiększenie stężenia kreatyniny obserwowane w trakcie terapii fenofibratem to zmiany przejściowe, niezwiązane z uszkodzeniem nerek. Nie ma sygnałów, aby lek ten, nawet przyjmowany długookresowo, prowadził do rozwoju CKD lub niewydolności nerek.

Należy zwrócić uwagę, że u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą zastosowanie fenofibratu może dodatkowo — oprócz unormowania parametrów lipidowych i zmniejszenia ryzyka zgonu czy MACE — prowadzić także do spowolnienia spadku eGFR w czasie, zmniejszenia ryzyka rozwoju albuminurii czy konieczności rozpoczęcia dializoterapii, lek ten wykazuje zatem dodatkowe działanie renoprotekcyjne. Uzyskanie tego efektu klinicznego jest możliwe dzięki plejotropowemu mechanizmowi, co powinno być wzięte pod uwagę w przypadku doboru schematu postępowania terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

W najnowszym interdyscyplinarnym stanowisku — tak zwanej IV Deklaracji Sopockiej [39] — grupa ekspertów wskazuje, że u pacjentów z dyslipidemią aterogenną statyna w monoterapii nie zabezpiecza w pełni przed



Rycina 4. Piramida farmakoterapii hipolipemizującej; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtiliziny/kexiny typu 9; SPC (*single-pill combinations*) — preparat złożony (przedrukowano za zgodą z [39])

incydentami sercowo-naczyniowymi. U tych osób optymalnym sposobem leczenia, zwłaszcza w przypadku obciążenia współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym, jest stosowanie statyny wraz z fenofibratem, co ułatwia osiągnięcie drugorzędowego celu terapii, jakim jest normalizacja stężenia nie-HDL-C (ryc. 4).

WNIOSKI

Przegląd najnowszych doniesień dotyczących skuteczności fenofibratu pokazuje, że korzystny wpływ tego leku na stężenia lipidów u pacjentów z hipertriglicerydemią lub dyslipidemią mieszaną (w tym u chorych na cukrzycę) pozostaje bezsporny. W populacjach tych zastosowanie fenofibratu umożliwia dalszą redukcję stężeń TG i nie-HDL-C oraz jednoczesny wzrost stężenia HDL-C, co byłoby trudne do uzyskania w prostej monoterapii statyną. Dodatkowo, w przypadku dyslipidemii mieszanej, pacjenci poddawani terapii skojarzonej mają większe szanse na osiągnięcie zarówno pierwszo-, drugo-, jak i trzeciorzędowego celu terapeutycznego w zakresie stężeń lipidów w porównaniu z pacjentami kontynuującymi monoterapię. Tym samym wydaje się, że miejsce fenofibratu w postpowaniu terapeutycznym w tym zakresie jest dobrze ugruntowane.

Ostatnio więcej uwagi kieruje się natomiast na kwestię modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego przez fenofibrat, czyli na punkty klinicznie istotne zarówno dla lekarza, jak i pacjenta. Nowo opublikowane dane potwierdzają tezę, że fenofibrat stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami ma korzystny wpływ

NOWE DONIESIENIA — NAJWAŻNIEJSZE WNIOSKI

POPRAWA PROFILU LIPIDOWEGO



Korzystny wpływ terapii fenofibratem na profil lipidowy pacjenta (głównie zmniejszenie stężeń TG i nie-HDL-C oraz zwiększenie wartości HDL-C) jest dobrze opisany i został potwierdzony w kolejnych próbach, także w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

PREWENCJA ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH



Fenofibrat stosowany w monoterapii lub w połączeniu ze statyną u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (w tym ze współistniejącą cukrzycą) lub zespołem metabolicznym zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

PREWENCJA ZGONU Z PRZYCZYŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH



Korzystny ochronny wpływ fenofibratu w odniesieniu do zgonów oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią jest długotrwały i utrzymuje się nawet kilka lat po zakończeniu leczenia, tym samym potwierdzono „efekt dziedzictwa” leku wykorzystywanego w ramach intensywnej terapii hipolipemizującej.

PREWENCJA ZGONU NIEZALEŻNIE OD PRZYCZYNY



U pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² oraz hiperlipidemią można rozważyć kontynuację terapii fenofibratem. W grupie leczonych obserwuje się zmniejszenie śmiertelności oraz ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych oraz opóźnienie konieczności prowadzenia regularnych dializ w porównaniu z pacjentami, u których nie stosuje się fenofibratu.

DZIAŁANIE RENOPROTEKCYJNE



Fenofibrat stosowany w połączeniu ze statyną u pacjentów z dyslipidemią i cukrzycą typu 2 może wykazywać działanie renoprotekcyjne — zmniejsza ryzyko wystąpienia mikro- i makroalbuminurii.

DOBRY PROFIL BEZPIECZEŃSTWA



Terapia z zastosowaniem fenofibratu (z lub bez statyny) jest dobrze tolerowana. Jak każdy aktywny lek może prowadzić do wystąpienia pewnych zdarzeń niepożądanych, w tym przede wszystkim wzrostu stężenia kreatyniny. Efekt ten jest jednak odwracalny i nie wynika z uszkodzenia struktur nerek. Fenofibrat nie wpływa bowiem na zwiększone ryzyko przewlekłej choroby nerek (CKD), niewydolności nerek ani na zwiększenie wartości biomarkerów wskazujących na uszkodzenie kanalików nerkowych, stan zapalny lub ich zwłóknienie.



Wykazano zależność



Istnieją przesłanki



Brak efektu



Dowody naukowe o wysokiej wiarygodności



Dowody naukowe o umiarkowanej wiarygodności



Dowody naukowe o niskiej wiarygodności

Rycina 5. Podsumowanie najważniejszych wniosków; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C (*non-high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; CKD — *chronic kidney disease*

na wyniki sercowo-naczyniowe zarówno u chorych na cukrzycę typu 2, jak i zespołem metabolicznym, obniżając śmiertelność oraz ryzyko innych niekorzystnych zdarzeń. Dodatkowo w populacji chorych na cukrzycę i z towarzyszącą dyslipidemią zaobserwowano tak zwany efekt dziedzictwa, czyli długotrwałe utrzymywanie się korzystnych efektów terapeutycznych fenofibratu, nawet po zaprzestaniu leczenia. Identyfikuje się także sygnały, które wskazują, że fenofibrat wykazuje działanie renoprotekcyjne (opóźnienie dializoterapii czy wystąpienia mikro- i makroalbuminurii w przebiegu cukrzycy). Wnioski te są formułowane w opracowaniach mimo dobrze już znanego wpływu leku na zwiększenie stężenia kreatyniny i obniżenie wartości eGFR, co pokazuje, że są to zmiany przejściowe, fizjologiczne i niezwiązane z uszkodzeniem nerek. Nowością są też dane pokazujące, że terapię fenofibratem z sukcesem (zmniejszenie śmiertelności, ryzyka MACE oraz opóźnienie dializoterapii) można kontynuować także u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Ogólnie leczenie fenofibratem (także w skojarzeniu ze statyną) jest dobrze tolerowane i bezpieczne. Niemniej, prowadząc pacjentów przyjmujących ten lek należy okresowo monitorować ich stan — głównie pod kątem pracy nerek, objawów miotoksyczności czy zaburzeń zakrzepowych. Wczesne rozpoznanie symptomów tych zdarzeń pozwoli na działania prewencyjne i ewentualne dostosowanie dawkowania.

Podsumowując, niewątpliwie zasadnym jest, aby w leczeniu zaburzeń lipidowych rozważać zastosowanie fenofibratu (ryc. 5). Klinicyści podejmujący decyzję o farmakoterapii powinni brać pod uwagę wszystkie dostępne dane, zwłaszcza te dotyczące prewencyjnego wpływu fenofibratu na ryzyko sercowo-naczyniowe, co mimo długiej i skomplikowanej historii leku umiejscawia go w nowoczesnym postępowaniu terapeutycznym.

KONFLIKT INTERESÓW

Filip M. Szymański — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Bausch Health, Sanofi, Adamed, Krka, Sandoz Polska, Zentiva, Viatrix (Mylan), USP Zdrowie sp. z o.o.; Grzegorz Dzida — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Krka, Polpharma, Viatrix (Mylan); Agnieszka Mastalerz-Migas — udział w *Advisory Board* i wykłady dla Viatrix (Mylan).

OŚWIADCZENIE

Artykuł powstał we współpracy z firmą Viatrix.

Tabela dodatkowa. Wyniki wskazujące na znaczenie fenofibratu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu raportowane w zidentyfikowanych badaniach (przygotowano na podstawie [9, 13, 14, 17])

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	Komparator	FU (lata)	Wynik HR [95% CI]	Interpretacja	Siła dowodów	Piśm.
MACE	Zespół metaboliczny T2DM	FEN + statyna	Statyna	2,5 ^a	0,74 [0,56; 0,93]	Stosowanie FEN u pacjentów cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym skutkuje opóźnieniem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko MACE w wolnym punkcie okresu obserwacji jest niższe o ok. 25% wśród pacjentów przyjmujących FEN w porównaniu z pacjentami nim nieleczonymi (niezależnie od zastosowania statyn)	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[14]
		FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	0,76 [0,62; 0,94]			[13]
	Zaawansowana CKD i hiperlipidemia	FEN + silna statyna ^d	Silna statyna ^d	3 ^a	0,50 [0,27; 0,92]	U pacjentów z CKD dodatkową korzyść w postaci blisko 50-proc. redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych można osiągnąć, kontynuując podawanie FEN wraz z silnie działającą statyną ^d	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[17]
		FEN + statyna słaba-umiarkowana ^e	Statyna słaba-umiarkowana ^e	3 ^a	1,11 [0,93; 1,32]			
		FEN + statyna	Statyna	3 ^a	1,06 [0,89; 1,26]	Podobnego efektu nie obserwuje się jednak w przypadku terapii łączonej FEN i statynami o słabym-umiarkowanym działaniu hipolemizującym		
		FEN	Brak FEN i statyny	3 ^a	0,97 [0,88; 1,07]	Wpływ monoterapii FEN na oceniany złożony punkt końcowy jest zbyt słaby, aby prowadzić do modyfikacji ryzyka MACE		

cd. →

Tabela dodatkowa. cd. Wyniki wskazujące na znaczenie fenofibratu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu raportowane w zidentyfikowanych badaniach (przygotowano na podstawie [9, 13, 14, 17])

Zgon niezależnie od przyczyny	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9,7 ^b	0,68 [0,52; 0,88] ^c	W populacji chorych na cukrzycę typu 2 terapia z zastosowaniem FEN istotnie (o > 35–55%) obniża ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z grupą kontrolną nieprzyjmującą FEN i niezależnie od zastosowania statyn	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	0,44 [0,34; 0,56]	Obserwuje się długotrwały korzystny wpływ FEN na oceniany punkt końcowy (tzw. <i>legacy effect</i>) nawet mimo przerwania terapii	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[13]
	Zaawansowana CKD i hiperlipidemia	FEN	Brak FEN i statyny	3 ^a	0,88 [0,81; 0,96]	U pacjentów z zaawansowaną CKD kontynuacja monoterapii FEN, w stosunku do braku (przerwania) postępowania hipolipemizującego, pozwala obniżyć ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny o 12%	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[17]
		FEN + silna statyna ^d	Silna statyna ^d	3 ^a	0,74 [0,45; 1,21]	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na przewagę terapii złożonej (FEN + statyna) nad monoterapią statyną względem prewencji zgonów niezależnie od przyczyny w populacji z zaawansowaną CKD. Zastosowanie terapii złożonej nie modyfikuje ryzyka wystąpienia zdarzenia	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[17]
		FEN + statyna słaba-umiarkowana ^e	Statyna słaba-umiarkowana ^e	3 ^a	0,98 [0,84; 1,14]			
		FEN + statyna	Statyna	3 ^a	1,03 [0,94; 1,12]			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9,7 ^b	0,63 [0,42; 0,95] ^c	Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących FEN jest o 37–41% niższe niż w grupie nieprzyjmującej fibratu ani kwasów omega-3 (niezależnie od stosowania statyn)	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	0,59 [0,35; 0,99]	Długotrwały korzystny wpływ FEN utrzymuje się w czasie (tzw. <i>legacy effect</i>) nawet mimo przerwania terapii	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[13]
	Zaawansowana CKD i hiperlipidemia	FEN	Brak FEN i statyny	3 ^a	0,84 [0,75; 0,94]	U pacjentów z zaawansowaną CKD kontynuacja monoterapii FEN, w stosunku do braku (przerwania) postępowania hipolipemizującego, pozwala obniżyć ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 16%	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[17]
		FEN + silna statyna ^d	Silna statyna ^d	3 ^a	0,53 [0,26; 1,09]	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na dodatkowy efekt terapii złożonej (FEN + statyna) nad monoterapią statyną względem prewencji zgonów sercowo-naczyniowych w populacji z zespołem metabolicznym lub zaawansowaną CKD.	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[17]
		FEN + statyna słaba-umiarkowana ^e	Statyna słaba-umiarkowana ^e	3 ^a	1,11 [0,90; 1,38]	Zastosowanie terapii złożonej nie modyfikuje ryzyka wystąpienia zdarzenia		
		FEN + statyna	Statyna	3 ^a	1,08 [0,88; 1,32]			
	Zespół metaboliczny	FEN + statyna	Statyna	2,5 ^a	0,48 [0,18; 1,23]		Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[14]

cd. →

Tabela dodatkowa. cd. Wyniki wskazujące na znaczenie fenofibratu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu raportowane w zidentyfikowanych badaniach (przygotowano na podstawie [9, 13, 14, 17])

Zawał serca	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9,7 ^b	0,74 [0,51; 1,06] ^c	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów potwierdzających wpływ terapii FEN na prewencję zawałów serca (niezależnie od stosowania statyn)	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	1,16 [0,63; 2,14]		Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[13]
Udar	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9,7 ^b	0,74 [0,49; 1,12] ^c	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów na to, że dodanie FEN do terapii statynami pozwala uzyskać dodatkowe korzyści względem ryzyka wystąpienia udaru w porównaniu z monoterapią statynami. Zastosowanie terapii złożonej nie modyfikuje ryzyka wystąpienia zdarzenia	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	Zespół metaboliczny	FEN + statyna	Statyna	2,5 ^a	0,82 [0,62; 1,09]		Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[14]
	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	0,62 [0,46; 0,83]	Chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących FEN cechuje o 38% niższe ryzyko wystąpienia udaru niż osoby nieprzyjmujące FEN ani suplementacji kwasami omega-3 (niezależnie od stosowania statyn)		[13]
Zastoinowa niewydolność serca	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9,7 ^b	0,82 [0,54; 1,24] ^c	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów na możliwość uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych w wyniku zastosowania terapii złożonej FEN i statyną względem monoterapii statyną w prewencji zastoinowej niewydolności serca. Zastosowanie terapii złożonej nie modyfikuje ryzyka wystąpienia zdarzenia	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
Choroba wieńcowa	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9,7 ^b	0,66 [0,51; 0,86] ^c	Stosowanie FEN w połączeniu ze statyną u chorych na cukrzycę typu 2 w długoterminowej perspektywie pozwala obniżyć ryzyko ciężkiej choroby wieńcowej (o 34%) w porównaniu z monoterapią statyną (efekt obserwowano mimo przerwania terapii FEN mniej więcej w połowie okresu obserwacji — tzw. legacy effect)	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	Zespół metaboliczny	FEN + statyna	Statyna	2,5 ^a	0,82 [0,62; 1,09]	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na dodatkowy efekt terapii złożonej (FEN + statyna) względem statyn w prewencji szeroko definiowanej choroby wieńcowej (m.in. dławica piersiowa, zawał serca, zabieg PCI, przewlekła choroba niedokrwienna serca) w populacji z zespołem metabolicznym	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[14]
PCI	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	1,16 [0,83; 1,62]	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów skuteczności FEN względem prewencji PCI (niezależnie od stosowania statyn)	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[13]

^aŚrednia; ^bmediana; ^clegacy effect — wynik dla pełnego okresu obserwacji obejmującego badanie ACCORD-Lipid oraz badanie kontynuacyjne ACCORDION (brak interwencji); ^datorwastatyna w dawce 40–80 mg/d. lub rosuwastatyna w dawce 20–40 mg/d.; ^estatyna inna niż atorwastatyna w dawce 20–40 mg/d. lub rosuwastatyna w dawce 20–40 mg/d.; CI (confidence interval) — przedział ufności; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; FEN — fenofibrat; FU (follow-up) — okres obserwacji; HR (hazard ratio) — hazard względny; MACE (major adverse cardiovascular event) — ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszskona interwencja wieńcowa; RWD (real-world data) — w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; T2DM (type 2 diabetes mellitus) — cukrzyca typu 2

PIŚMIENNICTWO

1. URPL Lipanthy 200M Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Lipanthy200M_kaps_200mg.pdf (August 2, 2021).
2. Guay DRP. Update on fenofibrate. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002; 20(4): 281–302, doi: 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00098.x, indexed in Pubmed: 12481201.
3. Gunwal D, Dutt BB, Choudhary M, et al. A comprehensive review on the drug: fenofibrate. *IJRPS.* 2021; 12(3): 2164–2172, doi: 10.26452/ijrps.v12i3.4829.
4. Tsimihodimos V, Miltiados G, Daskalopoulou S, et al. Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005; 3(1): 87–98, doi: 10.2174/1570161052773942.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139(25): e1082–e1143, doi: 10.1161/CIR.0000000000000625, indexed in Pubmed: 30586774.
6. Chauhan K, Nadkarni GN, Debnath N, et al. The association of fenofibrate with kidney tubular injury in a subgroup of participants in the ACCORD trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(10): 1521–1523, doi: 10.2215/CJN.00370119, indexed in Pubmed: 31409596.
7. Frazier R, Mehta R, Cai X, et al. Associations of fenofibrate therapy with incidence and progression of CKD in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int Rep.* 2019; 4(1): 94–102, doi: 10.1016/j.ekir.2018.09.006, indexed in Pubmed: 30596172.
8. Mottl AK, Buse JB, Ismail-Beigi F, et al. Long-term effects of intensive glycemic and blood pressure control and fenofibrate use on kidney outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(11): 1693–1702, doi: 10.2215/CJN.06200518, indexed in Pubmed: 30361335.
9. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 28, doi: 10.1186/s12933-020-01002-x, indexed in Pubmed: 32138746.
10. Dolladille C, Humbert X, Faucon M, et al. Association between venous thromboembolism events and fibrates: a comparative study. *Therapie.* 2019; 74(3): 421–430, doi: 10.1016/j.therap.2018.10.001, indexed in Pubmed: 30482666.
11. Gosho M. Rhabdomyolysis risk from the use of two-drug combination of antidiabetic drugs with antihypertensive and antidiabetic medications: a signal detection analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019; 33(3): 339–346, doi: 10.1111/fcp.12435, indexed in Pubmed: 30575126.
12. Ihm SH, Chung WB, Lee JM, et al. Efficacy and tolerability of pitavastatin versus pitavastatin/fenofibrate in high-risk Korean patients with mixed dyslipidemia: a multicenter, randomized, double-blinded, parallel, therapeutic confirmatory clinical trial. *Clin Ther.* 2020; 42(10): 2021–2035.e3, doi: 10.1016/j.clinthera.2020.08.002, indexed in Pubmed: 32891418.
13. Jo S-Ho, Nam H, Lee J, et al. Fenofibrate use is associated with lower mortality and fewer cardiovascular events in patients with diabetes: results of 10,114 patients from the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care.* 2021; 44(8): 1868–1876, doi: 10.2337/dc20-1533, indexed in Pubmed: 34158362.
14. Kim NH, Han KIH, Choi J, et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2019; 366: l5125, doi: 10.1136/bmj.l5125, indexed in Pubmed: 31562117.
15. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE. Real-world effectiveness of therapy with rosuvastatin combined with fenofibric acid in a sample of colombian patients with mixed dyslipidemia. *J Prim Care Community Health.* 2020; 11: 2150132720977733, doi: 10.1177/2150132720977733, indexed in Pubmed: 33251941.
16. Woo Y, Shin JS, Shim CY, et al. Effect of fenofibrate in 1113 patients at low-density lipoprotein cholesterol goal but high triglyceride levels: real-world results and factors associated with triglyceride reduction. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0205006, doi: 10.1371/journal.pone.0205006, indexed in Pubmed: 30286170.
17. Yen CL, Fan PC, Lin MS, et al. Fenofibrate delays the need for dialysis and reduces cardiovascular risk among patients with advanced CKD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(6): 1594–1605, doi: 10.1210/clinem/dgab137, indexed in Pubmed: 33677489.
18. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019; 394(10215): 2173–2183, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X, indexed in Pubmed: 31810609.
19. McBride P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2008; 10(5): 386–390, doi: 10.1007/s11883-008-0060-9.
20. Ye X, Kong W, Zafar MI, et al. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 48, doi: 10.1186/s12933-019-0851-z, indexed in Pubmed: 30987625.
21. Aberra T, Peterson ED, Pagidipati NJ, et al. The association between triglycerides and incident cardiovascular disease: What is “optimal”? *J Clin Lipidol.* 2020; 14(4): 438–447.e3, doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.009, indexed in Pubmed: 32571728.
22. Fenofibrate 200 mg capsules. Summary of Product Characteristic. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5780/smpc#gref> (July 13, 2021).
23. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol.* 2010; 106(6): 787–792, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.005, indexed in Pubmed: 20816118.
24. Foucher C, Aubonnet P, Reichert P, et al. Cholib study Investigators. New fixed-dose combinations of fenofibrate/simvastatin therapy significantly improve the lipid profile of high-risk patients with mixed dyslipidemia versus monotherapies. *Cardiovasc Ther.* 2015; 33(6): 329–337, doi: 10.1111/1755-5922.12148, indexed in Pubmed: 26227087.
25. Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates — a pooled meta-analysis. *Am J Ther.* 2010; 17(6): e182–e188, doi: 10.1097/MJT.0b013e3181dcf72b, indexed in Pubmed: 20535009.
26. Rosenson RS. Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(10): 1319–1330, doi: 10.1586/14779072.6.10.1319, indexed in Pubmed: 19018684.
27. Viñas Esmel E, Naval Álvarez J, Sacanella Meseguer E. The legacy effect in the prevention of cardiovascular disease. *Nutrients.* 2020; 12(11), doi: 10.3390/nu12113227, indexed in Pubmed: 33105611.
28. Wander GS, Bansal M. Legacy effect in medicine—the expanding horizon! *Indian Heart J.* 2018; 70(6): 769–771, doi: 10.1016/j.ihj.2018.12.001, indexed in Pubmed: 30580842.
29. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1563–1574, doi: 10.1056/NEJMoa1001282, indexed in Pubmed: 20228404.
30. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol.* 2011; 6(1): 9–20, doi: 10.2217/clp.10.84, indexed in Pubmed: 26207146.
31. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2012; 32(4): 281–291, doi: 10.2165/11630820-000000000-00000, indexed in Pubmed: 22350498.

32. Milionis H. Combining a statin with a fibrate versus fibrate monotherapy: efficacious but safe? *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(3): 267–269, doi: [10.1517/14740338.2014.887679](https://doi.org/10.1517/14740338.2014.887679), indexed in Pubmed: 24512564.
33. Guo J, Meng F, Ma N, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2012; 110(9): 1296–1301, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.06.050](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.050), indexed in Pubmed: 22840347.
34. Qiang G, Jingyi R, Hong C. GW24-e0076 Safety of fenofibrate-statin therapy versus statin alone: a meta-analysis. *Heart.* 2013; 99(Suppl 3): A241.1–A241, doi: [10.1136/heartjnl-2013-304613.679](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304613.679).
35. Taher TH, Dzavik V, Reteff EM, et al. Tolerability of statin-fibrate and statin-niacin combination therapy in dyslipidemic patients at high risk for cardiovascular events. *Am J Cardiol.* 2002; 89(4): 390–394, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)02258-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02258-5), indexed in Pubmed: 11835917.
36. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care.* 2012; 35(5): 1008–1014, doi: [10.2337/dc11-1811](https://doi.org/10.2337/dc11-1811), indexed in Pubmed: 22432114.
37. Composite endpoints EUnetHTA. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Composite-endpoints.pdf> (August 9, 2021).
38. McCoy CE. Understanding the use of composite endpoints in clinical trials. *West J Emerg Med.* 2018; 19(4): 631–634, doi: [10.5811/westjem.2018.4.38383](https://doi.org/10.5811/westjem.2018.4.38383), indexed in Pubmed: 30013696.
39. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Leczenie dyslipidemii w Polsce — interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotcka. *Choroby Serca i Naczyń.* 2021; 18(3): 95–120, doi: [10.5603/ChSiN.2021.0011](https://doi.org/10.5603/ChSiN.2021.0011).