

REVIEW

FENOFIBRATO: ASPETTI TERAPEUTICI NELLE DISLIPIDEMIE

ELDA FAVARI, ILARIA ZANOTTI, FRANCO BERNINI*Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Parma***SOMMARIO**

Il fenofibrato rappresenta uno dei fibrati più indicati per la farmacoterapia di associazione con le statine mirata alla riduzione del rischio residuo che permane nei soggetti trattati in monoterapia con statine. Tale caratteristica del fenofibrato è ascrivibile sia alla complementarità degli effetti farmacologici sul profilo lipidico sia al ridotto rischio di interazioni negative.

Il fenofibrato, al pari di altri fibrati, riduce i trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL, un effetto che dovrebbe tradursi in una riduzione degli eventi. I trials clinici tuttavia hanno portato a risultati variabili, anche se una analisi degli studi più recenti suggerisce che una più attenta selezione dei pazienti da trattare potrebbe portare a risultati più significativi. Nel recente studio FIELD condotto in pazienti con diabete di tipo 2 il fenofibrato non ha ridotto i casi di infarto del miocardio non fatali e la mortalità coronarica. Nello studio ACCORD condotto sempre nel paziente diabetico con fenofibrato associato a simvastatina non è stata osservata una riduzione significativa di eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla simvastatina da sola. Tuttavia in entrambi gli studi è stata osservata la riduzione di alcuni eventi macrovascolari non fatali e di eventi microvascolari. L'analisi dei sottogruppi di questi due studi indicano come i benefici maggiori siano osservati nei soggetti con dislipidemia aterogena.

Parole chiave: fibrati, dislipidemie, aterosclerosi.

Introduzione

La dislipidemia aterogena o mista è caratterizzata dalla triade lipidica con elevati trigliceridi (TG), elevato colesterolo associato a lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e basso colesterolo associato a lipoproteine ad alta densità (HDL-C). L'alta prevalenza di dislipidemia mista si veri-

fica in quanto molti pazienti presentano, insieme a fattori di rischio comuni come l'obesità, il diabete mellito o l'insulino-resistenza, anche sindrome metabolica e inattività fisica. È evidenza crescente che sia i pazienti diabetici che non diabetici sono a rischio cardiovascolare, definito "rischio cardiovascolare residuo", nonostante ricevano un trattamento ottimale con statine. Questo rischio cardiovascolare residuo sembra dipendere almeno in parte da aumentati livelli di TG e ridotti livelli di HDL-C.

L'utilizzo di farmaci per il trattamento della triade lipidica potrebbe necessitare di

Indirizzo per la corrispondenza
Prof. Franco Bernini
Dipartimento di Farmacia
Parco Area delle Scienze, 27/A
43124 Parma
E-mail: fbernini@unipr.it

terapie combinate. Le statine hanno un effetto primario di abbassamento dell'LDL-C con un ridotto effetto di abbassamento dei TG e di aumento dell'HDL-C. Per ridurre ulteriormente i TG e aumentare l'HDL-C, vengono utilizzati altri agenti farmacologici come i fibrati (fenofibrato, gemfibrozil, acido fenofibrato) o la niacina.

Linee guida aggiornate del NCEP ATP III riconoscono l'effetto potenzialmente benefico dei fibrati utilizzati in combinazione con una statina in pazienti con dislipidemia mista e cardiopatia o equivalenti di rischio cardiovascolare. L'associazione di una statina con un fibrato potrebbe portare a effetti benefici più ampi poiché questi due gruppi di agenti farmacologici si differenziano per l'azione su diversi parametri lipidici e non lipidici, e potrebbero di fatto agire in modo complementare (1).

La co-somministrazione di statine e fibrati può portare ad un effetto positivo sulla triade lipidica e rischio cardiovascolare, ma occorre porre attenzione alla tipologia di pazienti da trattare e ai possibili problemi di sicurezza (2).

Efficacia terapeutica: gli studi clinici in monoterapia

Lo studio FIELD

L'obiettivo primario dello studio FIELD (n=9795) è stato quello di valutare l'incidenza di eventi cardiaci in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con fenofibrato (3). Nonostante i pazienti fossero considerati ad elevato rischio di malattia coronarica non avevano chiare indicazioni per il trattamento con farmaci ipolipidemizzanti e la loro glicemia risultava sotto controllo (3). I risultati dello studio (*Tabella 1*) hanno mostrato una riduzione pari al 24% dell'incidenza di infarto del miocardio non fatale nei pazienti trattati con fenofibrato

rispetto al placebo, anche se non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi relativamente all'endpoint primario di incidenza di eventi di malattia coronarica e di mortalità per la stessa causa. Inoltre lo studio ha evidenziato come il fenofibrato avesse un effetto positivo rispetto al placebo sulla riduzione degli endpoint secondari quali l'incidenza di macro- e microangiopatie che si sono tradotti in una riduzione dell'11% degli eventi totali di malattia cardiovascolare, pur non mostrando nei soggetti trattati con fenofibrato una riduzione dell'incidenza di mortalità per malattia cardiovascolare, di mortalità totale o di ictus cerebrale (3). Poiché nello studio FIELD è stato evidenziato che il 17% dei soggetti in trattamento con placebo erano anche in terapia ipolipidemizzante con un altro farmaco rispetto all'8% dei soggetti trattati con fenofibrato, e che per circa il 93% in entrambi i gruppi questo farmaco era una statina (3), in un secondo momento nell'analisi dei dati si è tenuto conto di questi fattori confondenti mostrando un miglioramento della riduzione di rischio di eventi di malattia coronarica dall'11% (p=0.16) al 16% (p=0.06) ed una relativa riduzione del rischio cardiovascolare totale dall'11% (p=0.04) al 15% (p=0.008) con fenofibrato rispetto al placebo (4). In questo studio, in accordo con una post hoc analisi condotta successivamente su un sottogruppo di pazienti (5), il fenofibrato è sembrato possedere maggiore efficacia nei soggetti con ipertrigliceridemia o dislipidemia marcata all'inizio del trattamento.

Ulteriori e successive analisi dello studio FIELD hanno indicato come tutti i casi di infarto del miocardio sia silenti che clinicamente manifesti sono stati ridotti dal trattamento con fenofibrato rispetto al trattamento con placebo (5.8% vs. 7.2%) [HR 0.81; 95% CI 0.69, 0.94] (6). Il trattamento con fenofibrato ha inoltre ridotto il rischio

Tabella I - Effetto del fenofibrato micronizzato 200 mg/die su outcomes cardiovascolari in pazienti (pz) affetti da diabete mellito di tipo 2 (risultati dello studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco FIELD). La durata media del follow-up è stata di circa 5 anni.

Endpoint	Incidenza (% di pz)		Hazard ratio (95% CI)	P
	FEN (n=4895)	PL (n=4900)		
Primari				
Eventi coronarici	5,2	5,9	0,89 (0,75, 1,05)	0,16
Mortalità coronarica	2,2	1,9	1,19 (0,90, 1,57)	0,22
IM non fatale ^a	3,2	4,2	0,76 (0,62, 0,94)	0,01
Secondari				
Eventi CV totali ^b	12,5	13,9	0,89 (0,80, 0,99)	0,035
Mortalità CV	2,9	2,6	1,11 (0,87, 1,41)	0,41
Mortalità totale	7,3	6,6	1,11 (0,95, 1,29)	0,18
Ictus	3,2	3,6	0,90 (0,73, 1,12)	0,36
Rivascolarizzazione coronarica	5,9	7,4	0,79 (0,68, 0,93)	0,003
Tutte le rivascolarizzazioni ^c	7,8	9,6	0,80 (0,70, 0,92)	0,001
Terziari				
Prima amputazione	0,9	1,4	0,64 (0,44, 0,94)	0,02
Prima amputazione (minore)	0,6	1,1	0,54 (0,34, 0,85)	0,007
Prima amputazione (maggiore)	0,5	0,5	0,93 (0,53, 1,62)	0,79
Primo intervento di terapia laser per retinopatie	3,4	4,9	0,69 (0,56, 0,84)	0,0002
^a diagnosi di IM se presenti: alterazioni dell'ECG, sintomi ischemici e aumento degli enzimi cardiaci (per escludere IM silente). ^b comprende eventi CV, ictus, morti per altre cause CV, rivascolarizzazione coronarica e carotidea ^c Include rivascolarizzazione coronarica, carotidea e periferica CV = cardiovascolare IM = infarto del miocardio; PL = placebo				
<i>Modificata da McKeage K e Keating GM, Drugs 2011</i>				

di amputazione (7) ed ha mostrato un'incidenza minore di retinopatie (8). Gli effetti della terapia con fenofibrato sul profilo lipidico dei pazienti coinvolti nello studio FIELD mostra come il trattamento farmacologico abbia migliorato i livelli di TG, colesterolo totale (TC), LDL-C ed HDL-C rispetto al trattamento con placebo (3); l'effetto relativo ai livelli di HDL è stato osservato diminuire nel tempo in quanto le differenze misurate tra il gruppo trattato verso il gruppo placebo si riducevano da 0.05 mmol/L a 0.01 mmol/L rispettivamente dopo 4 mesi di trattamento e alla fine dello studio (3). Il fenofibrato riduce significativamente anche la componente VLDL di grandi dimensioni aumentando la presenza di LDL di dimensioni maggiori ($p < 0,001$) rispetto al trattamento con placebo

(9). Il trattamento con fenofibrato nello studio FIELD non ha mostrato significativi effetti collaterali, la funzione glomerulare renale (GFR) si è mostrata costante e la progressione dell'albuminuria si è ridotta a seguito del trattamento farmacologico (10). Il fenofibrato non ha inoltre interferito con il controllo glicemico rispetto ai soggetti trattati con placebo: alla fine dello studio infatti i valori di emoglobina glicata (HbA1c) nel gruppo placebo erano pari a 6,9%, simili al 7% di quelli dei soggetti trattati con fenofibrato (3).

Studio DAIS

Diversamente dallo studio precedente, anche se sempre in pazienti con diabete di tipo 2, l'obiettivo primario dello studio DAIS è stato quello di valutare la progres-

sione della malattia aterosclerotica mediante tecniche angiografiche (11). Come per lo studio FIELD i pazienti del DAIS non presentavano una significativa dislipidemia all'inizio dello studio. I risultati hanno mostrato come, nonostante non ci fosse una significativa differenza rispetto ai valori al basale tra soggetti trattati con fenofibrato e soggetti trattati con placebo relativamente all'endpoint primario, il fenofibrato ha significativamente rallentato la progressione angiografica dell'aterosclerosi coronarica: in percentuale il diametro di stenosi dopo trattamento con fenofibrato rispetto al placebo è risultato ridotto del 42% (+2.11% vs +3.65%; $p=0.02$) (11). Relativamente alla variazione del profilo lipidico i risultati dello studio hanno confermato i dati del FIELD anche in questo caso in assenza di effetti collaterali ascrivibili al trattamento con fenofibrato e senza che il farmaco interferisse in modo clinicamente significativo sul controllo glicemico (11).

Altri studi clinici

In diversi trials clinici minori, i cui criteri lipidici di inclusione erano diversi e che includevano casi di ipertrigliceridemia (12), dislipidemia mista (13) e sindrome metabolica (14), il trattamento con fenofibrato si è mostrato sempre efficace sia verso placebo che a confronto con altri farmaci ipolipidemizzanti come gemfibrozil, statine e niacina. In questi studi, i pazienti dislipidemicici trattati con fenofibrato hanno sempre mostrato in modo consistente una riduzione dei livelli di TG rispetto al trattamento con placebo. Inoltre in questa popolazione di pazienti si è sempre verificato un miglioramento dei valori di TC, LDL-C e HDL-C a seguito di trattamento con fenofibrato (12, 13). A confronto con gemfibrozil in pazienti con ipercolesterolemia (15) o dislipidemia mista (15, 16),

il fenofibrato ha ridotto in maniera più efficace i livelli di TC e LDL-C (15); tale effetto positivo non si è sempre confermato relativamente ai livelli di TG e di HDL-C plasmatici che non differiscono nei soggetti in trattamento con fibrato rispetto a quelli in trattamento con gemfibrozil. In un trial si è osservato un aumento significativo di apoA-I rispetto al baseline pari al 9% e al 2% dopo fenofibrato e gemfibrozil rispettivamente (16).

Nella stessa tipologia di pazienti, a confronto con il trattamento con statine, il fenofibrato ha dimostrato sempre un effetto migliore rispetto ai livelli di TG (17-22) e HDL-C (17-20, 22) ma non rispetto ai livelli di TC e LDL-C (17-19, 22). Si è anche osservato che il fenofibrato produceva una variazione delle sottopopolazioni di LDL con uno spostamento delle dimensioni delle lipoproteine verso quelle più grandi e meno aterogeniche rispetto al trattamento con atorvastatina, che non ha prodotto alcuna variazione delle dimensioni delle LDL (18). In pazienti con dislipidemia mista il confronto fenofibrato con niacina ha prodotto risultati analoghi a quelli ottenuti con statine (23) anche se l'obiettivo primario di riduzione del rapporto apoB:apoA-I non si è mostrato significativamente diverso tra i due gruppi dopo sedici settimane di trattamento (23).

Efficacia terapeutica: gli studi clinici in terapia combinata con statine

L'uso del fenofibrato è stato approvato in Europa per il trattamento di forme severe di ipertrigliceridemia associata o meno a basse HDL-C, iperlipidemie miste quando l'uso della statina è controindicato o non tollerato e per l'uso in combinazione con statine in pazienti con iperlipidemia mista

ad alto rischio cardiovascolare quando i TG e le HDL-C non sono controllate in modo efficace (24).

Il principale studio che ha valutato l'effetto del fenofibrato in combinazione con statina è lo studio ACCORD che come endpoint primario prevedeva la valutazione degli eventi cardiaci.

Lo studio ACCORD

Il trials clinico ha reclutato pazienti (n=10251) con diabete di tipo 2 che pre-

sentavano un elevato rischio cardiovascolare (25); 5518 di questi pazienti sono stati inclusi nello studio ACCORD Lipid e sono stati randomizzati in doppio cieco all'uso del fenofibrato o al placebo in combinazione con simvastatina (26). I risultati (Tabella 2) hanno mostrato come non vi sia stata alcuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento con simvastatina più fenofibrato rispetto al placebo più simvastatina per quanto riguarda l'incidenza dell'obiettivo primario che riguardava gli

Tabella 2 - Risultati relativi ai pazienti (pz) con diabete mellito di tipo 2 dello studio randomizzato, multicentrico ACCORD Lipid. Effetto del Fenofibrato (FEN) in associazione con Simvastatina (SIM) in confronto con SIM e placebo, relativamente agli endpoint cardiovascolari. La durata media del follow-up è stata di circa 5 anni.

Endpoint	Incidenza (% di pz) (frequenza annuale(%))		Hazard ratio (95% CI)	P
	SIM + FEN ^a (n=2765)	SIM ^a + PL (n=2753)		
Primari				
Eventi CV maggiori (IM non fatale, ictus non fatale o morte per cause CV)	10,5 [2,24]	11,3 [2,41]	0,92 (0,79, 1,08)	0,32
Secondari				
Primari più rivascolarizzazione o ricovero per scompenso	23,2 [5,35]	24,2 [5,64]	0,94 (0,85, 1,05)	0,30
eventi coronarici maggiori ^b	12,0 [2,58]	12,8 [2,79]	0,92 (0,79, 1,07)	0,26
IM non fatale	6,3 [1,32]	6,8 [1,44]	0,91 (0,74, 1,12)	0,39
Ictus	1,8 [0,38]	1,7 [0,36]	1,05 (0,71, 1,56)	0,80
Mortalità per tutte le cause	7,3 [1,47]	8,0 [1,61]	0,91 (0,75, 1,10)	0,33
Mortalità per cause CV	3,6 [0,72]	4,1 [0,83]	0,86 (0,66, 1,12)	0,26
Scompenso fatale o non fatale	4,3 [0,90]	5,2 [1,09]	0,82 (0,65, 1,05)	0,10
Altri				
Progressione della retinopatia diabetica ^c	6,5	10,2	0,60 (0,42, 0,87) ^d	0,006
Perdita moderata della vista ^e	23,7	24,5	0,95 (0,79, 1,14) ^f	0,57

^aLa dose iniziale di FEN era di 160mg/giorno; successivamente modificata in funzione dei parametri di filtrazione glomerulare. Il dosaggio della SIM è stato modificato nel corso dello studio in accordo con la variazione delle linee guida (il dosaggio medio di SIM durante il follow-up è stato di 22.3mg/giorno per il gruppo del FEN e di 22.4mg/giorno per il gruppo del PL).

^bDefiniti come eventi fatali di malattia coronarica, IM non fatale o angina instabile.

^cEndpoint ottenuto in 4 anni in 806 soggetti riceventi FEN e 787 riceventi PL dello studio ACCORD Lipid arruolati anche nello studio ACCORD Eye.

^dAdjusted odds ratio.

^eEndpoint ottenuto in 956 soggetti riceventi FEN e 950 riceventi PL dello studio ACCORD Lipid arruolati anche nello studio ACCORD Eye.

^fAdjusted hazard ratio.

CV = cardiovascolari; IM = infarto del miocardio

Modificata da McKeage K e Keating GM, Drugs 2011

eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte per cause cardiovascolari). Inoltre, non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi di trattamento in termini di incidenza degli obiettivi clinici secondari, tra cui la rivascolarizzazione o la ospedalizzazione per scompenso cardiaco, eventi coronarici maggiori, infarto miocardico non fatale, ictus, mortalità per qualsiasi causa, mortalità cardiovascolare, malattia cardiaca fatale o non fatale (25). L'analisi per sottogruppi ha evidenziato una significativa ($p=0,01$) interazione relativa al trattamento in base al sesso, con l'obiettivo primario che si è verificato nel 11,2% degli uomini in trattamento con fenofibrato e simvastatina e nel 13,3% in quelli trattati con placebo più simvastatina ($p=0,037$); nelle donne, l'incidenza degli eventi per i gruppi di trattamento corrispondenti è stata del 9,1% e del 6,6% ($p=0,069$) (27).

Nell'analisi di un sottogruppo che comprendeva pazienti con livelli di TG nel terzile superiore ($\geq 2,30$ mmol/L) ed un livello di HDL-C nel terzile inferiore ($\leq 0,88$ mmol/L) ($n=941$; il 17% dei pazienti reclutati per l'intero studio ACCORD Lipid), l'endpoint primario si è verificato nel 12,4% dei pazienti trattati con fenofibrato più simvastatina rispetto al 17,3% dei soggetti trattati con combinazione di placebo e simvastatina (27) che si traduce in una riduzione relativa del rischio dell'endpoint primario del 31% ($p=0,032$) e una riduzione del 4,95% in termini di rischio assoluto (28). In questa coorte di studio non si sono evidenziate eterogeneità associate al genere che erano state descritte nella coorte complessiva dello studio ACCORD Lipid (28). Tra i pazienti dello studio ACCORD Lipid che sono stati reclutati per lo studio ACCORD Eye, che aveva come endpoint primario la progres-

sione della retinopatia diabetica, i soggetti trattati con l'associazione fenofibrato/statina hanno mostrato una riduzione del 40% dell'incidenza di questa patologia rispetto a quelli trattati con statina in associazione con placebo, anche se tra i due gruppi non sono state descritte differenze significative relative alla perdita moderata della vista (29).

L'associazione del fenofibrato con la simvastatina ha inoltre migliorato i parametri lipidici relativi ai livelli di TC, HDL-C e TG rispetto al gruppo placebo in associazione con simvastatina (27). Relativamente alla funzionalità renale, nello studio ACCORD Lipid un'analisi post-randomizzata dell'incidenza di micro- e macroalbuminuria ha dimostrato che il gruppo trattato con associazione di statina e fenofibrato aveva una ridotta incidenza di questi effetti rispetto a quello in trattamento con statina e placebo (27).

Altri studi

Relativamente alla variazione del profilo lipidico, in pazienti con diabete di tipo 2 e/o con dislipidemia, l'associazione della statina con il fenofibrato ha sempre mostrato effetti migliori rispetto al trattamento in monoterapia (25-31). Nello studio SAFARI in pazienti con dislipidemia mista, ad esempio, l'associazione di fenofibrato con simvastatina ha migliorato i livelli di TC, LDL-C, HDL-C e TG con una proporzione maggiore di quella ottenuta con il trattamento con la statina in monoterapia (32).

Analogamente in pazienti con diabete di tipo 2 e dislipidemia mista la combinazione di fenofibrato e rosuvastatina a diverse concentrazioni ha migliorato i livelli di TG con un effetto maggiore rispetto al trattamento con solo la statina o il fenofibrato ed incide positivamente sui livelli di TC e LDL-C in modo più significativo

rispetto al solo trattamento con fenofibrato (33). Altri studi che avevano come endpoint primario la variazione del profilo lipidico confermano come l'associazione del fenofibrato con diverse statine migliori il profilo lipidico rispetto al trattamento con la singola statina (24).

Studi in combinazione con ezetimibe con o senza statine

In uno studio di 12 settimane, in pazienti con dislipidemia mista, l'aggiunta del fenofibrato ad un trattamento farmacologico con una statina in associazione con ezetimibe ha migliorato ulteriormente il profilo lipidico dei soggetti trattati rispetto a quelli in terapia unicamente con statina/ezetimibe (34).

Il trattamento farmacologico combinato ha infatti migliorato significativamente i livelli di HDL-C e TG ed ha mostrato un miglioramento del profilo lipidico per TC, LDL-C e TG anche rispetto al trattamento con solo fenofibrato (34).

Analogamente, in altri studi di associazione farmacologica di fenofibrato ed ezetimibe si è migliorato il profilo lipidico rispetto all'inizio del trattamento relativamente ai livelli di TC e LDL-C se paragonati al trattamento in monoterapia con entrambi i farmaci; l'osservazione non si è confermata per i livelli plasmatici di HDL-C che non sono risultati aumentati rispetto al solo trattamento con fenofibrato (35, 36).

Uno studio ha riportato un rimodellamento delle dimensioni delle LDL verso le lipoproteine di più grosse dimensioni e a minore potenziale aterogenico che si è osservato nel 64% dei pazienti trattati con l'associazione fenofibrato/ezetimibe, nel 62% dei pazienti in trattamento in monoterapia con fenofibrato, nel 22% e 12% dei pazienti in trattamento con solo ezetimibe e con placebo, rispettivamente (35).

Meccanismo d'azione del fenofibrato

Il fenofibrato, come tutti i fibrati, agisce come ligando sintetico dei recettori nucleari Peroxisome Proliferator Activator Receptors (PPAR) alfa. Una volta attivati questi recettori si legano con un altro recettore nucleare, il retinoid X receptor, formando un eterodimero che a sua volta si lega a specifici elementi di risposta, i peroxisome proliferator response elements, alterando di conseguenza la velocità di trascrizione dei geni target (37).

Questi sono rappresentati principalmente da geni coinvolti nel metabolismo lipoproteico, dando ragione dell'effetto di questa classe di farmaci sulla lipidemia.

Come descritto nei paragrafi precedenti, la terapia con fenofibrato conduce a significative alterazioni del profilo lipoproteico, riassumibili in:

1. Correzione della ipertrigliceridemia.
2. Aumento delle HDL.

Tutti questi effetti sono mediati dall'attivazione di PPAR alfa, come chiarito di seguito (*Figura 1*).

Riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi

La riduzione della ipertrigliceridemia da parte del fenofibrato (e delle altre molecole appartenenti alla stessa classe) è riconducibile alla modulazione di diverse fasi del metabolismo ossidativo degli acidi grassi, della sintesi/secrezione delle VLDL e del loro catabolismo.

Nel dettaglio, i meccanismi meglio caratterizzati comprendono:

1. aumento della beta-ossidazione degli acidi grassi nel fegato, che riduce di conseguenza la disponibilità di acidi grassi liberi per la sintesi di trigliceridi (37, 38);
2. inibizione della sintesi de novo degli

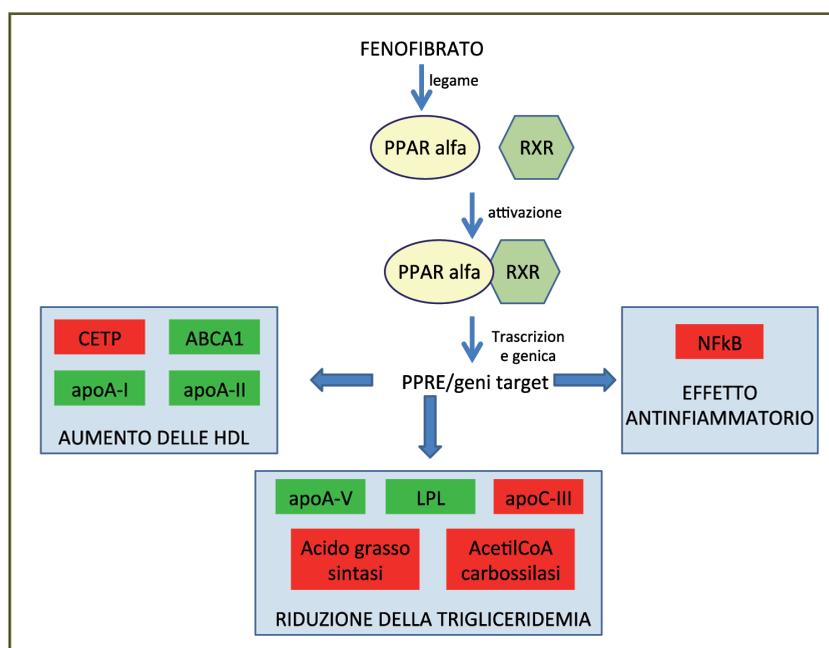


Figura 1 - Meccanismo d'azione del fenofibrato. Il legame del fenofibrato con il recettore PPAR alfa determina la sua attivazione, in seguito a dimerizzazione con RXR, con conseguente influenza sulla trascrizione di vari geni target. In rosso sono indicati i geni down-regolati, in verde quelli up-regolati. Per una descrizione dettagliata, si veda il testo.

acidi grassi, con conseguente diminuzione della disponibilità di acidi grassi per la sintesi di trigliceridi. Questo meccanismo si esplica attraverso la riduzione dell'attività dell'acetyl-CoA carbossilasi e dell'acido grasso sintasi nel fegato (39). Inoltre, studi condotti in tessuti animali (fegato, reni ed intestino), hanno dimostrato che il fenofibrato induce a livello trascrizionale l'espressione della proteina di trasporto degli acidi grassi e l'acil CoA sintasi, proteine coinvolte, rispettivamente, nel trasporto intracellulare e nell'esterificazione degli acidi grassi. Ciò sembra indicare che questo farmaco giochi un ruolo determinante nell'uptake cellulare degli acidi grassi (40).

3. aumento della lipolisi e della clearance plasmatica delle lipoproteine aterogene ricche in trigliceridi (VLDL e chilomicroni) attraverso l'attivazione della lipoprotein lipasi e apoAV e la riduzione della produzione dell'apoCIII, un inibitore della lipoprotein lipasi (37, 38).

L'attivazione della lipoprotein lipasi da parte del fenofibrato si osserva anche in soggetti normocolesterolemici (41) e conduce, attraverso l'aumentata idrolisi dei chilomicroni e delle VLDL, ad un aumento delle pre-beta HDL, particelle chiave nel promuovere il trasporto inverso del colesterolo. È stato dimostrato che nell'ipercolesterolemia primaria severa il fenofibrato riduce l'apoCIII e le lipoproteine contenenti apoCIII e apoB, indipendentemente dall'induzione dell'acilCoA ossidasi nei perossisomi (42).

Pur influenzando sia la sintesi che la clearance delle VLDL, è stato stimato che nell'uomo la riduzione della trigliceridemia da parte dei fibrati sia imputabile principalmente a quest'ultimo meccanismo.

Aumento dei livelli plasmatici di HDL-C

L'aumento delle HDL circolanti, evidente in condizioni di ipertrigliceridemia, iperlipidemia combinata e ipercolesterolo-

lemia (43), è determinato principalmente dall'aumentata trascrizione genica di apoA-I e apoA-II, le più rilevanti proteine delle HDL (37, 38), che si traduce in un significativo aumento della loro sintesi (43). Inoltre i fibrati incrementano la trascrizione genica di ABCA1, un proteina la cui attività a livello epatico è responsabile della biosintesi delle HDL.

Questo effetto è mediato dall'attivazione di liver X receptor alfa (LXR- α) da parte di PPAR alfa. Infine la terapia con fibrati, riducendo la quota di VLDL circolanti, determina la riduzione dell'attività della cholesteryl ester transfer protein (CETP), l'enzima responsabile dello scambio di trigliceridi ed esteri del colesterolo tra lipoproteine ricche in trigliceridi e HDL, con conseguente aumento di queste ultime (38).

Riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C

La riduzione della colesterolemia LDL è raggiunta attraverso la riduzione dei livelli di LDL piccole e dense, le più aterogene, perché meno affini al recettore per le LDL, in favore di un aumento delle LDL di grandi dimensioni, che mostrano maggior affinità per questo recettore (38).

Oltre alla modulazione del metabolismo lipoproteico, i fibrati hanno dimostrato esercitare degli effetti pleiotropici a livello della parete arteriosa. PPAR alfa è infatti coinvolto nel controllo della risposta antinfiammatoria, attraverso l'inibizione del fattore di trascrizione NF κ B, che si manifesta come riduzione della produzione di stimoli proinfiammatori (interleuchina 6, varie prostaglandine, fibrinogeno e proteina C reattiva) (37).

I fibrati hanno inoltre effetti favorevoli sulla coagulazione e la fibrinolisi. In particolare il fenofibrato riduce l'iperaggregabilità piastrinica e aumenta la fibrinolisi (37).

Interazioni farmacologiche con le statine: differenze tra gemfibrozil e fenofibrato

LL'associazione fibrati-statine pur avendo un forte razionale farmacoterapeutico determinato dalla complementarità degli effetti lipidici, è sempre stata sotto utilizzata per il significativo aumento degli effetti indesiderati, soprattutto a livello muscolare.

Tuttavia una valutazione sui singoli composti presenti nella classe dei fibrati ha evidenziato che la quasi totalità degli eventi imputabili all'aggiunta di fibrato alla statina erano legati alle associazioni che prevedevano l'utilizzo di gemfibrozil. Al contrario le associazioni tra statina e fenofibrato indicavano una ridotta incidenza (*Figura 2*). Questo dato clinico illustra chiaramente come l'interazione negativa tra fibrati e statine non sia un effetto di classe, ma attribuibile solo ad alcuni composti, in modo particolare al gemfibrozil (44).

Come frequentemente osservato le interazioni negative tra farmaci sono attribuibili a fattori farmacocinetici ed un'attenta analisi delle vie metaboliche dei diversi membri di queste due classi di farmaci permettono la previsione e la spiegazione delle diverse conseguenze cliniche avverse tra l'associazione tra i diversi composti.

In altre parole l'associazione tra una statina e il gemfibrozil non ha le stesse conseguenze dell'associazione con fenofibrato perché questi due farmaci hanno un metabolismo diverso tra loro con conseguenze diverse sul metabolismo della statina ad essi associata.

È utile ricordare che l'aumento degli effetti indesiderati causati dall'associazione tra gemfibrozil e statine è attribuibile all'aumentata concentrazione plasmatica di quest'ultime (*Tabella 3*) e conseguente

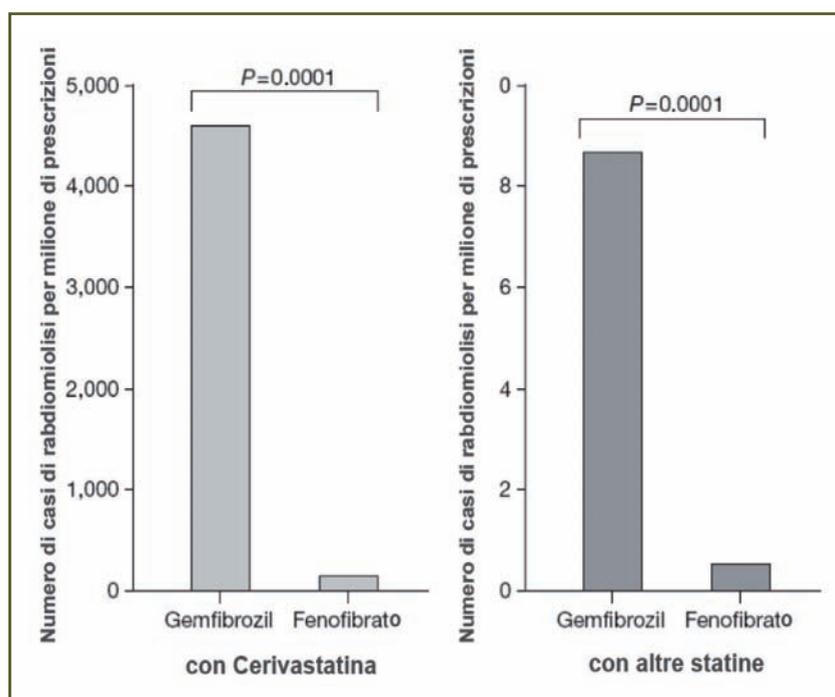


Figura 2 - Numero di casi di rhabdomiolisi per milione di prescrizioni con gemfibrozil e fenofibrato in associazione con cerivastatina e con altre statine.

Modificata da Staels B. et al, Nature Clin. Pract. 2008.

aumento della probabilità di comparsa di effetti avversi dei quali più frequenti per le statine sono appunto le miositi. Come noto le statine possono essere distinte tra molecole idrofile e lipofile.

Tabella 3 - Effetto del gemfibrozil e fenofibrato sulla biodisponibilità delle statine.

Statina	con gemfibrozil	con fenofibrato
	AUC	AUC
simvastatina	+ 2,9 volte	nessun effetto
pravastatina	+ 2,0 volte	nessun effetto
rosuvastatina	+ 1,9 volte	nessun effetto
fluvastatina	nessun effetto	nessun effetto
lovastatina	+ 2,8 volte	ND
cerivastatina	+ 4,4 volte	nessun effetto
atorvastatina	ND	nessun effetto

Modificata da: Franssen R. et al, Diabetes Obes. Metab. 2009

Le seconde sono soggette a metabolismo epatico soprattutto da parte della isoforma 3A4 del citocromo P450, a parte la fluvastatina. Pur essendo la isoforma 3A4 spesso coinvolta nell'interazione cinetica tra farmaci, nel caso dei fibrati questi non sono substrato di questo enzima e non competono per il metabolismo delle statine.

Per spiegare l'interazione metabolica tra statine e fibrati occorre ricordare che le statine lipofile possono essere substrato di reazioni metaboliche di fase 2 che sovente seguono quelle di funzionalizzazione di fase 1 catalizzate dai citocromi. Tra queste reazioni di fase due di fondamentale importanza è la reazione sintetica di coniugazione con l'acido glucuronico. A questo livello sia le statine che i fibrati rappresentano un substrato determinando un possibile momento di interazione metabolica. Per spiegare la differenza di interazione del gemfibrozil e del fenofi-

brato occorre ricordare che i due farmaci sono entrambi glucuronidati, ma da diverse isoforme dell'enzima; le UGT 1A1 e 1A3 e le 1A9 e 2B7 rispettivamente (45).

Le statine sono substrato solo delle prime due isoforme e non delle seconde e subiscono quindi principalmente l'influenza del gemfibrozil e non del fenofibrato.

Riassumendo, l'inibizione del metabolismo delle statine da parte del gemfibrozil è dovuta all'inibizione dell'enzima che catalizza le reazioni di glucuronidazione delle statine.

Tale interferenza non si manifesta con fenofibrato perché il suo metabolismo prevede una diversa isoforma dell'enzima. Per avere un quadro completo dell'interazione farmacologica fra statine e fibrati occorre sottolineare che il metabolismo ed eliminazione di questi farmaci coinvolge oltre agli enzimi metabolici, anche una classe di proteine deputate al trasporto dei farmaci, le p-glicoproteine OATP (46).

Queste proteine tra altre funzioni mediano l'assorbimento, l'escrezione e in generale l'entrata e l'uscita dei farmaci dalle cellule.

Quasi tutte le statine, sia idrofile che lipofile, sono substrato di queste proteine e risentono quindi della loro inibizione. Gemfibrozil, ma non il fenofibrato interferisce con l'attività di queste proteine estendendo la sua interferenza farmacocinetica a praticamente tutta la classe delle statine.

Infine va ricordato che un'altra isoforma del P450, la 2C8, è coinvolta nel metabolismo delle statine lipofile, in modo particolare la cerivastatina.

Questa isoforma, a differenza della 3A4 è inibita dal gemfibrozil, ma non dal fenofibrato, quindi la cerivastatina vede la maggior parte delle sue vie metaboliche, glucuronidazione, proteine di trasporto, e citocromo inibite dal gemfibrozil spiegando la gravità delle interazioni tra questi

due farmaci, che hanno contribuito alla rimozione dal commercio della cerivastatina (2).

Conclusione

Il fenofibrato è efficace nel ridurre i trigliceridi circolanti ed in minor misura nell'aumentare le HDL, soprattutto in soggetti con dislipidemia aterogena caratterizzata da alti trigliceridi e basse HDL.

Gli effetti lipidici e le caratteristiche farmacocinetiche del fenofibrato permettono un'efficace e ben tollerata associazione con le statine che produce un effetto complementare di tipo quali-quantitativo sul profilo lipidico specialmente nei soggetti con dislipidemia aterogena.

L'utilizzo di tale associazione in questa tipologia di pazienti può comportare un'effettiva riduzione del rischio cardiovascolare oltre a quanto ottenibile con la sola statina.

GLOSSARIO

FIELD:	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
ACCORD:	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
DAIS:	Diabetes Atherosclerosis Intervention Study
SAFARI:	Study of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia
GFR:	funzione glomerulare renale
PPAR:	peroxisome proliferator activator receptors
LXR-α:	liver X receptor alfa
CETP:	cholesteryl ester transfer protein
UGT:	glucuroniltransferasi
OATP:	organic anion-transporting polypeptide

Bibliografia

- Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS, Milionis HJ. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 525-39. PMID: 2922314.
- Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(2): 89-94.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849-61.
- Simes J, Voysey M, O'Connell R, Glasziou P, Best JD, Scott R, et al. A novel method to adjust efficacy estimates for uptake of other active treatments in long-term clinical trials. *PLoS One.* 2010;5(1):e8580. PMID: 2798963.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009; 32(3): 493-8. PMID: 2646035.
- Burgess DC, Hunt D, Li L, Zannino D, Williamson E, Davis TM, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J.* 31(1): 92-9.
- Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9677): 1780-8.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370(9600): 1687-97.
- Hiukka A, Leinonen E, Jauhiainen M, Sundvall J, Ehnholm C, Keech AC, et al. Long-term effects of fenofibrate on VLDL and HDL subspecies in participants with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2007; 50(10): 2067-75.
- Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia.* 2011; 54(2): 280-90.
- Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001; 357(9260): 905-10.
- Genest J, Jr., Nguyen NH, Theroux P, Davignon J, Cohn JS. Effect of micronized fenofibrate on plasma lipoprotein levels and hemostatic parameters of hypertriglyceridemic patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol in the fed and fasted state. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35(1): 164-72.
- Krempf M, Rohmer V, Farnier M, Issa-Sayegh M, Corda C, Sirugue I, et al. Efficacy and safety of micronised fenofibrate in a randomised double-blind study comparing four doses from 200 mg to 400 mg daily with placebo in patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Metab.* 2000; 26(3): 184-91.
- Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, Helenowski IB, Rademaker AW. Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007; 30(8): 1945-51.
- Insua A, Massari F, Rodriguez Moncalvo JJ, Ruben Zanchetta J, Insua AM. Fenofibrate of gemfibrozil for treatment of types IIa and IIb primary hyperlipoproteinemia: a randomized, double-blind, crossover study. *Endocr Pract.* 2002; 8(2): 96-101.
- Duez H, Lefebvre B, Poulain P, Torra IP, Percevault F, Luc G, et al. Regulation of human

- apoA-I by gemfibrozil and fenofibrate through selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(3): 585-91.
17. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial-FAT). *Cardiovasc Res.* 2001; 52(2): 290-8.
 18. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, Le Malicot K. Fibrates and microvascular complications in diabetes-insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(5): 537-52.
 19. Lemieux I, Laperriere L, Dzavik V, Tremblay G, Bourgeois J, Despres JP. A 16-week fenofibrate treatment increases LDL particle size in type IIA dyslipidemic patients. *Atherosclerosis.* 2002; 162(2): 363-71.
 20. Ducobu J, VanHaelst L, Salomon H. Comparison of micronized fenofibrate and pravastatin in patients with primary hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 41(1): 60-7.
 21. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIA or IIB hyperlipidemia. *Arch Intern Med.* 1994; 154(4): 441-9.
 22. Steinmetz A, Schwartz T, Hehnke U, Kaffarnik H. Multicenter comparison of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIA or IIB hyperlipoproteinemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996; 27(4): 563-70.
 23. Wi J, Kim JY, Park S, Kang SM, Jang Y, Chung N, et al. Optimal pharmacologic approach to patients with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol: randomized comparison of fenofibrate 160 mg and niacin 1500 mg. *Atherosclerosis.* 2010; 213(1): 235-40.
 24. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia. *Drugs.* 2011; 71(14): 1917-46.
 25. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2007; 67(1): 121-53.
 26. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1563-74. PMID: 2879499.
 27. Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1628-30.
 28. Elam M, Lovato LC, Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective. *Curr Opin Lipidol.* 2011; 22(1): 55-61.
 29. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 233-44.
 30. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(10): 1649-53.
 31. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care.* 2002; 25(7): 1198-202.
 32. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005; 95(4): 462-8.
 33. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 64(2): 137-51.
 34. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, Mendez GF, Macdonell G, Hamlin C, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J.* 2007; 153(2): 335 e1-8.
 35. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J.* 2005; 26(9): 897-905.
 36. Ansquer JC, Bekaert I, Guy M, Hanefeld

- M, Simon A. Efficacy and safety of coadministration of fenofibrate and ezetimibe compared with each as monotherapy in patients with type IIb dyslipidemia and features of the metabolic syndrome: a prospective, randomized, double-blind, three-parallel arm, multicenter, comparative study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009; 9(2): 91-101.
37. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U. Update on the use of fibrates: focus on bezafibrate. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(1): 131-41.
38. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)*. 2006; 42(1): 39-64.
39. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res*. 1996; 37(5): 907-25.
40. Motojima K, Passilly P, Peters JM, Gonzalez FJ, Latruffe N. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner. *J Biol Chem*. 1998; 273(27): 16710-4.
41. Desager JP, Horsmans Y, Vandenplas C, Harvengt C. Pharmacodynamic activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase, and pharmacokinetic parameters measured in normolipidaemic subjects receiving ciprofibrate (100 or 200 mg/day) or micronised fenofibrate (200 mg/day) therapy for 23 days. *Atherosclerosis*. 1996; 124 (Suppl.) S65-73.
42. Bard JM, Parra HJ, Camare R, Luc G, Ziegler O, Dachet C, et al. A multicenter comparison of the effects of simvastatin and fenofibrate therapy in severe primary hypercholesterolemia, with particular emphasis on lipoproteins defined by their apolipoprotein composition. *Metabolism*. 1992; 41(5): 498-503.
43. Malmendier CL, Delcroix C. Effects of fenofibrate on high and low density lipoprotein metabolism in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1985; 55(2): 161-9.
44. Staels B, Maes M, Zambon A. Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5(9): 542-53.
45. Prueksaritanont T, Richards KM, Qiu Y, Strong-Basalyga K, Miller A, Li C, et al. Comparative effects of fibrates on drug metabolizing enzymes in human hepatocytes. *Pharm Res*. 2005; 22(1): 71-8.
46. Lee CA, Cook JA, Reyner EL, Smith DA. P-glycoprotein related drug interactions: clinical importance and a consideration of disease states. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010; 6(5): 603-19.