

Statin-fibrat kombinasyon tedavisi

Statin-fibrate combination therapy

Dr. Hüsnüye Yüksel

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Statin ve fibratlar etki mekanizmaları ve metabolizmaları farklı iki antilipemik ilaç grubudur. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerini düşürmede en etkin ilaçlar statinlerdir. Fibratlar ise trigliserid-zengin (TG) lipoprotein düzeylerini azaltır, yüksek yoğunluklu lipoproteinleri (HDL) artırır ve aterosjenik küçük yoğun LDL partiküllerini azaltırlar. Diyabet ve metabolik sendromun da içinde bulunduğu kombine dislipidemi ve herediter primer hiperkolesterolemili hastalarda istenen lipid düzeylerine ulaşmak statin veya fibrat monoterapisi ile her zaman mümkün olamamaktadır. Bu gibi durumlarda, lipoproteinler üzerine etkileri birbirini tamamlar nitelikte olduğundan statin-fibrat kombinasyon tedavisi cazip görünmektedir. Statin-fibrat kombinasyon tedavisinin hem LDL kolesterol, hem de TG düzeylerinin düşürülmesinde çok etkin olduğu bildirilmiştir. Ancak, ilk yıllarda statin-fibrat kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda miyopati ve rabdomiyolizis olgularının artışı cesaret kırıcı olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda miyopati sıklığının beklenenden az olduğu anlaşılmıştır. Bu yazıda dislipidemi tedavisinde statin-fibrat kombinasyonunun yeri, etkileşim mekanizmaları, etkinlik ve güvenilirliği ile yan etki profilinin azaltılması için gereken tedbirler literatür verileri ışığında gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: Antikolesteremik ajan/terapötik kullanım; antilipemik ajan/terapötik kullanım; kreatinin/kan; ilaç tedavisi, kombinasyon; hiperlipidemi/ilâç tedavisi; lipid/kan; trigliserid/kan.

Statinlerle 1980'li yıllardan beri yapılan klinik çalışmalarda, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin düşürülmesine bağlı olarak kardiyovasküler olaylarda belirgin ölçüde azalma sağlanmıştır.^[1-4] Ayrıca, son yıllarda yapılan beş büyük randomize kontrollü çalışma, yüksek riskli hastalarda LDL-K düzeyinin daha da aşağılara düşürül-

Statin ve fibrates are two diverse groups of antilipemic drugs with different mechanisms of action and metabolism. Statins are the most effective drugs in lowering low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. Fibrates decrease triglyceride-rich lipoprotein and atherogenic small-dense LDL levels while increasing the level of high-density lipoprotein (HDL). However, monotherapies with statins or fibrates may not always improve the lipid profile of patients with combined hyperlipidemia, which includes diabetes and metabolic syndrome, and hereditary primary severe hypercholesterolemia. In these situations, statin-fibrate combination therapy seems attractive because of their complementary actions on lipoprotein metabolism. Combination therapy has been reported to be very effective in lowering both triglyceride and LDL cholesterol levels. However, early reports of increased incidence of myopathy and rhabdomyolysis in patients treated with statin-fibrate combination have been somewhat discouraging. More recent studies have shown that the occurrence of myopathy is less than expected. In this paper, the role of combined statin-fibrate therapy in dyslipidemia, their mechanisms of action, efficacy and safety of statin-fibrate combination therapy, and precautions needed to be taken to reduce side effects are reviewed in the light of literature.

Key words: Anticholesteremic agents/therapeutic use; antilipemic agents/therapeutic use; creatinine/blood; drug therapy, combination; hyperlipidemia/drug therapy; lipids/blood; triglycerides/blood.

mesiyle (LDL-K<70 mg/dl) ek yarar sağlandığını göstermiştir.^[5-9] Bu sonuçlara rağmen, hala hastaların üçte ikisinde statinlerle kardiyovasküler olaylar önlenemekte ve tek başına statin tedavisi ile istenen LDL-K düzeylerine ulaşmak her hastada mümkün olamamaktadır. Statinlerin en yüksek dozlarda kullanıldığında hedef LDL-K düzeylerini sağlama olasılı-

Geliş tarihi: 13.01.2005 Kabul tarihi: 24.02.2005

Yazışma adresi: Dr. Hüsnüye Yüksel, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 34098 Cerrahpaşa, İstanbul. Tel: 0212 - 414 30 00 Faks: 0216 - 366 50 61 e-posta: husniyeyuk@hotmail.com

ğini araştıran bir çalışmada, 40 mg fluvastatin kullanan olguların %11'inde, 80 mg lovastatin kullananların %56'sında, 40 mg simvastatin kullananların %59'unda ve 80 mg atorvastatin kullananların %79'unda önerilen LDL-K düzeyine inilebilmiştir.^[10] Güçlü bir statin olan atorvastatinin en yüksek dozu kullanıldığında bile hastaların %20'inde başarı sağlanamamıştır. Ayrıca, statin dozu arttıkça yan etki profili de artmaktadır. Dozun iki misline çıkarılmasıyla sağlanan ek %6'lık LDL düşüşü kardiyovasküler olaylarda %1'lik bir azalma sağlarken, yan etki riskini de aynı oranda artırmaktadır.^[11]

Dislipidemik bir hastada LDL-K yüksekliği dışında yüksek kardiyovasküler riskle ilişkili metabolik bozuklukların başlıcaları, çok düşük yoğunluklu lipoproteindeki (VLDL) aterosjenik partiküllerde artma, küçük LDL partiküllerindeki artışa bağlı olarak LDL aterosjenitesinin artması ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinin düşmesidir. Bu metabolik bozuklukların hepsini, diyabet ve metabolik sendromun da içinde bulunduğu kombine dislipidemilerde görmekteyiz. Ek olarak, yapılan çalışmalar kombine dislipidemide trigliserid (TG) ve TG-zengin partiküllerin yüksek apolipoprotein-B (apoB) ve apolipoprotein C-III (apoC-III) düzeyleri içerdiğini göstermiştir.^[12,13] Kombine dislipideminin koroner arter hastalığı riskini 2-5 misli artırdığı da bilinen bir gerçektir.^[14-17] Kombine dislipidemide yüksek TG düzeyini düşürmek, düşük HDL-K düzeyini artırmak ve LDL aterosjenitesini azaltmak için kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. En son yayınlanan ATP III (Adult Treatment Panel) ek raporunda da yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile birlikte statin tedavisine rağmen TG>200 mg/dl ve HDL-K düşükse statin ile fibrat veya niasin kombinasyonu önerilmektedir.^[18]

Statin ve fibrat etkileri

Statin ve fibratlar, etki mekanizmaları ve metabolizmaları farklı iki antilipemik ilaç grubudur. Statinler hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz enzim inhibisyonuna neden olarak hem karaciğer hücresi içinde kolesterol yapımını engellerler, hem de hücre yüzeyinde apoB/E (LDL reseptörü) reseptörlerinin ekspresyonuna yol açarak apoB içeren lipoproteinlerin klirensini artırır; bunun sonucunda, dolaşımdaki LDL-K düzeyi azalır.^[19] Fibratlar ise etkilerini nükleer transkripsiyon faktörlerini aktive ederek gösterirler. Fibratlar *peroxisomal proliferating activating receptor alpha*'ya (PPAR α) bağlanarak onu aktive ederler ve 50'den fazla genin yazılımında değişikliğe neden olurlar. Yüksek yoğunluklu lipoprotein ana

unsurları olan apolipoprotein A1 ve A2 ekspresyonu ile lipoprotein lipaz ekspresyonunu artırır; apoC III, fibrinojen ve plazminojen-aktivatör-inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonlarını ise azaltır. Fibrat etkisiyle lipoliz artar, karaciğerde TG yapımı azalır, HDL-K yapımı artar. En önemli etkilerinden biri de küçük yoğun LDL partiküllerinin sayısını azaltmalarıdır.^[20,21] Anti-inflamatuvar ve antitrombotik özellikleri vardır. Tablo 1'de görüldüğü gibi, statin ve fibratların lipoproteinler üzerine etkileri birbirini tamamlar niteliktedir.

Statin ve fibratların metabolizmaları da farklıdır. Statinler karaciğerde metabolize olurlar ve safra ile atılırlar. Pravastatin dışında statinlerin hemen hepsi sitokrom P450 metabolik yolunu kullanırlar.^[19] Fibratlar ise karaciğerde konjüge olurlar ve glukronid bileşikleri halinde böbreklerden atılırlar.^[22] Bu durumda, pratik olarak birbirleri ile etkileşimi söz konusu olmadığından ve aditif etki nedeniyle statin ve fibratlar kombine hiperlipidemi tedavisi için ideal bir kombinasyon oluştururlar.

ilaç etkileşimi

Statin-fibrat kombinasyon tedavisi ilk statin preparatının piyasaya verilmesinden hemen sonra denenmiş; ancak, lovastatin-gemfibrozil kombinasyonunun rabdomiyoliz olasılığını artırdığı görülmüştür. Eylül 1987-Ağustos 1988 arasında, 12 olguda kombinasyon tedavisi sonucu gelişen ağır rabdomiyoliz bildirilmiştir.^[23] Ayrıca, kombine dislipidemili 88 hastada lovastatin ile miyopati sıklığı %0.05 iken, lovastatin-gemfibrozil kombinasyonu ile %5'e yükselmiştir.^[24,25] Bu sonuçlar cesaret kırıcı olmuştur. Daha sonra, serivastatin-gemfibrozil kombinasyonuna bağlı ortaya çıkan ölümcül rabdomiyoliz olguları serivastatinin piyasadan çekilmesine yol açmıştır.^[26]

Statin-fibrat etkileşiminin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Bazı fibratların statin konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi, statin miyopatisi doza bağımlıdır. Farmakokinetik çalışmalarda (Tablo 2) gemfibrozilin, fluvastatin dışındaki statinlerin kan konsantrasyonunu önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Böyle bir durum fenofibratla görülmemiştir.^[11]

Tablo 1. Statin ve fibrat etkilerinin karşılaştırılması

Etki	Statin	Fibrat
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ↓	+++	+
Trigliserid-zengin lipoprotein ↓	+	+++
Yüksek yoğunluklu lipoprotein ↑	+	++
Postprandiyal lipemi ↓	±	++
LDL büyüklüğü ↑	±	++
Lipoprotein oksidasyonunun önlenmesi	++	±
Platotropik etkiler	+++	+

Tablo 2. Statin ve fibratlar arasında farmakokinetik etkileşim

	Gemfibrozil	Fenofibrat
Atorvastatin	↑K _{maks}	Etkilemez
Pravastatin	↑K _{maks}	Etkilemez
Fluvastatin	Etkilemez	-
Simvastatin	↑K _{maks} %112	Etkilemez
Serivastatin	↑K _{maks} 2-3 misli	Etkilemez
Rosuvastatin	↑K _{maks} 2 misli	Etkilemez

K_{maks}: Maksimum konsantrasyon.

Statin-fibrat etkileşimi değişik seviyelerde olabilir. Fibratlar karaciğer fonksiyonlarını bozabilir. Bunun sonucunda, statinlerin karaciğerden atılımı azalır ve kan konsantrasyonları yükselir. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan kişilerde kombinasyon tedavisi düşünülmemelidir. Fibratların atılımı böbrek yoluyla olduğu için, miyopati riski böbrek fonksiyonları bozulduğunda da artmaktadır.

Statin-ilaç etkileşiminde en çok ileri sürülen mekanizma, farmakolojik ajanların statinlerle aynı metabolik yolu (CYP3A4) kullanmalarıdır. CYP3A4 aktivitesinin ilaçlarla inhibe edilmesi statin kan konsantrasyonunu artırır.^[27] Fibratlarla statinler arasında böyle bir etkileşim bulunmamaktadır. Etkileşimin glukuronidasyon metabolik yolu ile olduğu ileri sürülmektedir. Glukuronidasyon, statinlerin aktif hidrokisi asit metabolitlerini temizlemelerini sağlayan metabolik yoldur. Uridin difosfat glukuroniltransferaz enzim aracılığıyla statinlerin glukuronidasyonu sağlanır. Fibratlar statinlerin glukuronidasyonunu inhibe ederler ve bu yolla kan konsantrasyonunu yükseltirler.^[28] Fibratlar içinde statin glukuronidasyonunu en fazla inhibe eden gemfibrozil, en az inhibe eden fenofibrattır. Bu nedenle, gemfibrozil-statin kombinasyonunda miyopati riski fazla iken, fenofibrat-statin kombinasyonunda daha azdır.^[11]

Statin-fibrat etkileşiminde üzerinde durulan diğer bir nokta, bu ikisinin proteine bağlanma açısından yarışmalarıdır. Statin-protein yerine fibrat-protein bağının oluşması sonucu periferik dokuların statinlere daha fazla maruz kalması direkt miyotoksik etki ile sonuçlanabilir. Ayrıca, fibratların, hücre dışına hidrofilik ajan transportunu sağlayan *multipl drug resistance protein-2*'yi inhibe ederek statin konsantrasyonunu artırabileceği bildirilmiştir.^[22,29,30]

Statin-fibrat etkileşimi için ileri sürülen bir diğer neden, adaledeki klorid kanallarının blokajıdır. Klorid kanalları kas hücrelerinin hiperpolarizasyonuna ve böylece gevşemesine neden olur.^[31] Fibrat miyotoksitesinde de aynı mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

dir.^[32] Statinlerle bu tip adale toksisitesine pek sık rastlanmamakla birlikte, statin-fibrat kombinasyonunda ortaya çıkabilecek bir sonuç olabilir. Her iki ajan veya fibratlar tarafından klorid kanallarının blokajı adalede gevşeme yerine kontraksiyona yol açacağından, adale krampları ve miyalji gibi yakınmalar ortaya çıkmaktadır.

Statin-fibrat kombinasyon tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar

Statin-fibrat kombinasyon tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır (Tablo 3). Ancak, bunların önemli bir kısmı retrospektif veya kontrol grubu olmayan çalışmalardır. Statin monoterapisi ile statin-fibrat kombinasyon tedavisini karşılaştıran ilk randomize, çokmerkezli ve çift-kör çalışma 1993'de yayınlanmıştır (FACT çalışması).^[33] İtalya'da 45 merkezde yürütülen FACT çalışmasında, mikst dislipidemili hastalarda fluvastatin ve bezafibratın tek başına ve birlikte kullanımının etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada 40-70 yaşında 333 koroner arter hastası 40 mg fluvastatin (n=80), 400 mg bezafibrat (n=86), 20 mg fluvastatin+400 mg bezafibrat (n=85), 40 mg fluvastatin+400 mg bezafibrat (n=82) tedavisi uygulanmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Diyabetik hastalarla beden kitle indeksi (BKİ) >30 olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Yirmi dört ay süreyle tedavi edilen hastalarda, 40 mg fluvastatin+400 mg bezafibrat kombinasyon tedavisinin tüm lipid parametreleri için en etkili tedavi şekli olduğu görülmüştür. Kombinasyon tedavisi, LDL-K'yi düşürmede bezafibrattan, HDL-K'yi yükseltmede fluvastatinden, TG'yi düşürmede bezafibrattan etkili bulunmuştur. Gözlenen yan etkiler, fluvastatin alanların %10'unda, bezafibrat alanların %7'sinde, 20 mg fluvastatin+40 mg bezafibrat alanların %3.5'inde ve 40 mg fluvastatin+400 mg bezafibrat alanların %7'sinde tedaviyle ilişkili bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde miyopati ve rabdomiyoliz gelişmemiştir. Hiçbir hastada karaciğer fonksiyon testleri (KFT) >3 üst normal sınır (ÜNS), kreatinin fosfokinaz (CPK) >4 ÜNS bulunmamıştır.

Athyros ve ark.^[34] tedaviye dirençli herediter kombine dislipidemili 389 hastayı üç gruba ayırarak pravastatin+gemfibrozil, simvastatin+gemfibrozil ve simvastatin+siprofibrat kombinasyon tedavilerini uygulamışlardır. Üç grup arasında en etkin lipid değişimi, HDL-K hariç, simvastatin+siprofibrat grubunda olmuştur; HDL-K ise en fazla simvastatin+gemfibrozil grubunda artış göstermiştir. Yan etki profiline baktığında, beş hastada KFT'de artış görülmüş ve tedavi kesilmiştir. Miyopati, rabdomiyoliz görülme-

Tablo 3. Statin-fibrat kombinasyon tedavisi uygulanan çalışmalar

Çalışma/yazar	Hasta sayısı	İlaç (Cins/mg)	Lipid değişimi	Kreatinin fosfokinaz	Karaciğer fonksiyon testleri	Miyopati
FACT çalışması ^[33] (Kombine dislipidemi)	333	Fluvastatin 40 Bezafibrat 400 Fluvastatin 20+bezafibrat 400 Fluvastatin 40+bezafibrat 400	En fazla	Tüm hastalarda >4 ÜNS (-)	Tüm hastalarda >3 ÜNS (-)	- - - -
Athyros ve ark. ^[34] (Kombine dislipidemi)	389	Pravastatin 20+gemfibrozil 1200 Simvastatin 20+gemfibrozil 1200 Simvastatin 20+ciprofibrat 100	En fazla	Tüm hastalarda Başlangıç: 32 Ü Tedavi: 43 Ü	Tüm hastalarda >3 ÜNS %1.3	- - -
Gavish ve ark. ^[35] (Diyabetik dislipidemi)	100 48 148	Simvastatin 20 Bezafibrat 400 Simvastatin 20+bezafibrat 400	En fazla	>2 ÜNS %1 %2 %2	>3 ÜNS %1 %2 %1.4	%1 - %1.4
Ellen ve McPherson ^[37] (Kombine dislipidemi)	89	Pravastatin/simvastatin 10 Pravastatin/simvastatin 10+ fenofibrat 200	En fazla	- >3 ÜNS %2.5	- >2 ÜNS %10	- -
Vega ve ark. ^[36] (Metabolik sendrom)	20	Simvastatin 10 Simvastatin 10+fenofibrat 200	En fazla	> ÜNS (-) > ÜNS (-)	> ÜNS (-) > ÜNS (-)	- -
Shek ve Ferrill ^[38] Metaanaliz (36 klinik çalışma)	1674	Cerivastatin hariç statinler + gemfibrozil, bezafibrat , fenofibrat, ciprofibrat		%0.58	%0.42	%0.12
Wierzbicki ve ark. ^[30]	1815	Cerivastatin hariç statinler + gemfibrozil, bezafibrat , fenofibrat, ciprofibrat		%0.1	%0.1	%0.12

ÜNS: Üst normal sınır.

miş, CPK değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Aynı çalışmada, kombinasyon tedavisinin 10 yıllık süre içinde miyokard infarktüsü riskini %62-73 oranında azalttığı bildirilmiştir.

Diyabetik dislipidemili 148 hastada yapılan bir çalışmada, üç aylık diyet tedavisini takiben altı ay süreyle hastaların bir kısmına (n=48) bezafibrat, bir kısmına (n=100) simvastatin tedavisi uygulanmış; sonrasında tüm hastalarda bir yıl süreyle bezafibrat+simvastatin kombinasyon tedavisi yürütülmüştür.^[35] Lipid parametrelerinde en fazla değişim kombinasyon tedavisinde görülmüştür. Kardiyovasküler olayların oranı ilk altı ayda %9.5 iken, kombinasyon tedavisiyle birinci yılın sonunda %2'ye düşmüştür. Ayrıca, kombinasyon tedavisiyle lipoprotein (a) ve fibrinojen düzeylerinde belirgin azalma sağlanmıştır. Tüm tedavi süresince, biri statin tedavisi, diğeri kombinasyon tedavisi görmekte olan iki hastada miyopati gelişmiştir. Kreatinin fosfokinaz düzeyleri, monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisi sırasında çoğu hastada iki katına çıkmış, fakat normal sınırlar içinde kalmıştır.

Metabolik sendromlu 20 hastada yapılan diğeri bir çalışmada simvastatin-fenofibrat kombinasyon tedar-

visi, simvastatin monoterapisi ile karşılaştırılmıştır.^[36] Bu çalışmada da kombinasyon tedavisi lehine etkin lipid değişimi gözlenmiş ve yan etki profili açısından monoterapiye kıyasla anlamlı bir fark bildirilmemiştir.

Ellen ve ark.^[37] kombine dislipidemi ve koroner arter hastalığı olan 80 olguda simvastatin veya pravastatin ile fenofibrat kombinasyon tedavisinin uzun süreli etkinlik ve güvenilirliğini araştırmışlar; tedavi öncesinde 8.62 olan total kolesterol/HDL-K oranı ile 5.3 olan LDL-K/HDL-K oranının, iki yıllık tedavi sonrasında, statin ve fibrat monoterapisine kıyasla en fazla statin-fibrat kombinasyon tedavisi ile değiştiğini bildirmişlerdir. Tedavi sonrasında bu oranlar sırasıyla 5.23 ile 3.05'e inmiştir. Tedavi sırasında yalnızca sekiz hastada (%2.5) geçici KFT artışı (>2 ÜNS), iki hastada adale semptomu olmaksızın CPK artışı (>3ÜNS<6ÜNS) gözlenmiştir.

Kombinasyon tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği, 1988-2000 yılları arasında yapılmış 36 klinik çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde incelenmiştir.^[38] Toplam 1674 hasta 2-184 hafta süreyle tedavi edilmiştir. Miyopati sıklığı %0.12 ola-

Tablo 4. SAFARI çalışmasında lipid değişimi ve yan etki profili^[40]

	Simvastatin+fenofibrat (20 mg/gün+160 mg/gün)	Simvastatin (20 mg/gün)	p
Lipid parametreleri (n=411, 207)			
Trigliserid	-%43.0	-%20.1	<0.001
LDL-k	-%31.2	-%25.8	<0.001
HDL-k	+%18.6	+%9.7	<0.001
Adale enzimi (n=403, 202)			
CPK >5<10x ÜNS			
Adale semptomu var/yok	%0.5	0	
CPK >10x ÜNS			
Adale semptomu var/yok	%0.2	0	
Adale semptomları (n=411, 207)	%2.4	%2.9	AD
Karaciğer enzim yüksekliği			
Toplam 16 hasta (4*)	%4.0	0	
ALT > 3 ÜNS	%3.2	0	
Ardışık	%2.0	0	0.057
≥1	%2.2	0	0.033
AST > 3 ÜNS	%2.5	0	
Ardışık	%0.5	0	0.554
≥1	%1.5	0	0.186

*: Karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tedavisi kesilenler; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; CPK: Kreatinin fosfokinaz; ALT: Alenin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ÜNS: Üst normal sınır; AD: Anlamli değil.

rak bildirilmiş; tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde CPK ve KFT artışı hastaların %1.14'ünde görülmüştür. Bu oranlar, statin veya fibrat monoterapisinde görülen yan etki sıklığından farklı değildir.

Fibratlara bağlı yan etki sıklığı ve statinle birlikte kullanıldıklarında statinlerin katkısını araştıran bir çalışmada gemfibrozil ile yan etki sıklığının arttığı görülmüştür.^[39] *Food and Drug Administration* (FDA) verilerinin kullanıldığı bu çalışmada, 1999-2002 yılları arasında gemfibrozile bağlı rabdomiyoliz olguları fenofibrata kıyasla belirgin derecede yüksektir (olasılık oranı 10.84). Bu çarpıcı farklılığın gemfibrozil ile statinin birlikte kullanılmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Gemfibrozil-statin kombinasyonunda görülen rabdomiyoliz olgularının %89'unda serivastatin kullanılmıştır. Bu bulgu, statin ve fibratlar arasındaki etkileşimin genellikle serivastatin ile olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, araştırmacılar, serivastatin dışında diğer statinlerle fibratların kombinasyonunda klinisyenlere kendilerini rahat hissetmelerini tavsiye etmişlerdir. Ayrıca, yine çalışmaların ışığında, gemfibrozil-statin kombinasyonu yerine fenofibrat-statin kombinasyonun tercih edilmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağı bildirilmiştir.^[26,30]

Kombine hiperlipidemide statin-fibrat kombinasyon tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştıran çalışmalar içinde en kapsamlı sonuçlar yeni yayınlanan SAFARI çalışmasında bildirilmiştir.^[40] Bu çalışma, çokmerkezli, randomize çift-kör, aktif-kontrollü ola-

rak Amerika'da yapılmıştır. Açlık TG düzeyi >150 mg/dl <500 mg/dl ve LDL-K düzeyi >130 mg/dl olan kombine hiperlipidemili hastaların, altı haftalık diyet ve plasebo tedavisini takiben, bir kısmına (n=207) 20 mg/gün simvastatin monoterapisi, diğer bir kısmına da (n=411) 20 mg/gün simvastatine ek olarak 160 mg/gün fenofibrat ile kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. On iki haftalık tedavi sonrasında, kombinasyon tedavisinin monoterapiye kıyasla anlamlı olarak daha etkin olduğu görülmüştür (Tablo 4). Yan etki açısından iki grup karşılaştırıldığında, klinik yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta sayısı 18'dir. Bunların %3.2'si kombinasyon tedavisi, %2.4'ü monoterapi grubundadır. İlaça bağlı klinik yan etki oranı, kombinasyon grubunda %1.5, simvastatin grubunda %1.4 bulunmuştur. Rabdomiyoliz veya miyopati bildirilmemiştir. Miyalji, adale krampları, adale sertliği gibi semptomlar iki grupta da benzer oranlarda görülmüştür. On altı hastada (%4) ilaca bağlı karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır; bunların hepsi kombinasyon grubundadır. Bu hastaların dördünde enzim yüksekliği nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

Sonuç

Statin-fibrat kombinasyon tedavisinin güvenilirliği geniş çaplı randomize, çift-kör, çokmerkezli mortalite çalışmalarına dayandırılmamakla birlikte, randomize fakat küçük ölçekli çalışmalar ile randomize olmayan gözleme dayalı çalışmalarla gösterilmiştir. Statin-fibrat kombinasyon tedavisi, bu nedenle, kombine disli-

pidemili yüksek riskli hastalarda diğer kombinasyon tedavileri ile (kolesterol absorpsiyon inhibitörleri, omega-3 yağ asitleri veya niasin) istenilen sonuç elde edilemediğinde başvurulacak bir tedavi yöntemi olabilir. Yan etkileri en aza indirmek için, kombinasyon tedavisi uygulanacak hastada dikkat edilecek noktaları şu şekilde özetlemek mümkündür: (i) Hastanın böbrek, karaciğer ve tiroit fonksiyonları normal olmalıdır. (ii) Hastalar siklosporin, proteaz inhibitörleri veya sitokrom P450 (özellikle 3A4) yoluyla metabolize olan herhangi bir ilaç kullanmamalıdır. (iii) Plazma yarılanma ömrü kısa olan ilaçlar tercih edilmelidir. (iv) Fibrat sabah, statin gece verilmelidir. (v) Karaciğer fonksiyon testleri ve CPK düzenli aralıklarla (3 ay) kontrol edilmelidir. (vi) Hastalar, semptomlar ve ilaç etkileşimleri hakkında bilgilendirilmelidir. (vii) Statin-fibrat kombinasyon tedavisi gören bir kişide, bunlardan başka bir ilaca başlanması gerektiğinde hekim tavsiyesi alınmalıdır. (viii) Semptomlar ortaya çıktığında ilaç kesilmelidir. (ix) Semptomsuz olgularda CPK >10 ÜNS ve KFT >3 ÜNS ise tedavi sonlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
4. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
5. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
7. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
10. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, Henley RW Jr, Guthrie R, Campbell CF, et al. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:665-72.
11. Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol* 2002;90(10B):50K-60K.
12. Hokanson JE, Krauss RM, Albers JJ, Austin MA, Brunzell JD. LDL physical and chemical properties in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:452-9.
13. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GB. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983;24:147-55.
14. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
15. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
16. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec

- Cardiovascular Study. *Circulation* 1996;94:273-8.
17. Onat A. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998;26:425-31.
 18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. for the Coordinating Committee of National Educational Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
 19. Moghadasian MH, Mancini GB, Frohlich JJ. Pharmacotherapy of hypercholesterolaemia: statins in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1: 683-95.
 20. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
 21. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:83-92.
 22. Spence JD. Metabolism of fibric acid derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:419-20.
 23. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *Jama* 1990;264:71-5.
 24. Tobert JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988;62:28J-34J.
 25. Tobert JA. Reply [letter]. *N Engl J Med* 1988;318:48.
 26. Streja D. Combination therapy for the treatment of dyslipidemia. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:306-12.
 27. Schachter M. Statins, drug interactions and cytochrome P450. *Br J Cardiol* 2001;8:311-7.
 28. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, Ma B, Qiu Y, Lin JH, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Dispos* 2002;30:505-12.
 29. Oldemeyer JB, Lund RJ, Koch M, Meares AJ, Dunlay R. Rhabdomyolysis and acute renal failure after changing statin-fibrate combinations. *Cardiology* 2000;94: 127-8.
 30. Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Wray R, Schacter M, Cramb R, Simpson WG, et al. Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review. *Curr Med Res Opin* 2003;19:155-68.
 31. Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004;147:956-65.
 32. Feller DR, Kamanna VS, Newman HA, Romstedt KJ, Witiak DT, Bettoni G, et al. Dissociation of hypolipidemic and antiplatelet actions from adverse myotonic effects of clofibric acid related enantiomers. *J Med Chem* 1987;30:1265-7.
 33. Pauciullo P, Borgnino C, Paoletti R, Mariani M, Mancini M. Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). *Atherosclerosis* 2000; 150:429-36.
 34. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF, et al. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80:608-13.
 35. Gavish D, Leibovitz E, Shapira I, Rubinstein A. Bezafibrate and simvastatin combination therapy for diabetic dyslipidaemia: efficacy and safety. *J Intern Med* 2000;247:563-9.
 36. Vega GL, Ma PT, Cater NB, Filipchuk N, Meguro S, Garcia-Garcia AB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:956-60.
 37. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998;81(4A): 60B-5B.
 38. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17.
 39. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004;94:935-8.
 40. 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;95:462-8.