

BİR TÜRK KOHORTUNDAKİ DİSLİPİDEMİK HASTALARDA 12 HAFTA SÜRELİ GÜNDE TEK DOZ 200 mg MİKRONİZE FENOFİBRAT İLE TEDAVİNİN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU, Prof. Dr. Hüsnüye YÜKSEL*,
Mikronize Fenofibrat Klinik Çalışma Grubu adına

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

* İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Mikronize fenofibratın Türk toplumunda etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla planlanan bu çalışma 10 merkezde yapılmıştır. Açık, kontrol grubu olmayan bir çalışmadır. Çalışmaya, yaşları 18-75 (54 ± 10.5) arasında değişen, tip IIa (n=25), tip IIb (n=43) ve tip IV (n=4) dislipidemisi olan %53'ü kadın, toplam 98 gönüllü hasta seçilmiş, bunların 72'si tedaviye alınmıştır. Dislipidemisi laboratuvar sonuçları ile kanıtlanan bireylere standardize edilmiş bir diyetle en az dört haftalık bir ilaçtan arınma dönemini takiben, 12 hafta süreyle günde tek doz 200 mg mikronize fenofibrat verilmiş, çalışmayı protokole uygun tamamlayan 72 hastada, etkinlik ve güvenilirlik parametreleri tedavi başlangıcında, 4, 6 ve 12. haftada değerlendirilmiştir. Oniki haftalık tedavi süresi sonunda, tip IIa dislipidemisi olanlarda başlangıç değerine göre total kolesterol (TK) düzeyinde %18.5, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyinde %27.4 ve trigliserid düzeyinde (TG) %32.6 (medyan değerine göre %49.6) lık düşüş, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyinde ise %19.7'lik bir artış saptanmış; lipid değerlerindeki değişimlerin hepsi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Tip IIb dislipidemisi olanlarda da lipid düzeylerindeki değişim; TK'de %13.5 azalma, LDL-K'de %6.6 azalma, TG'de %50.8 (medyan değere göre %60.9) azalma ve HDL-K'de %24.7 artma şeklinde olmuş, LDL-K dışında tüm değişimler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Bunların yanı sıra Tip IIa ve IIb dislipidemililerde TK/HDL-K oranında da istatistiksel olarak (yaklaşık 1/3 oranında) anlamlı düşüş gözlenmiştir ($p < 0.001$). Tip IV dislipidemili hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılmamış; fakat bu hastaların TG değerlerinde önemli düşüş olduğu tespit edilmiştir. Güvenilirlik parametrelerinde (CPK, ALT, AST, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, kan sayımı) ise anlamlı değişiklik saptanmamış; önemli yan etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlara dayanılarak mikronize fenofibratın tip IIa ve tip IIb dislipidemililerin tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olduğu kanısına varılmıştır. (Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:74-81)

Anahtar kelimeler: Mikronize fenofibrat, dislipidemi, hipertrigliseridemi

SUMMARY

Efficacy and Tolerability of Micronised Fenofibrate, 200 mg, Single-dose Daily Treatment for 12 Weeks in a Turkish Cohort of Dyslipidemic Patients

This study was conducted in 10 centres to evaluate the efficacy and safety of micronized fenofibrate in a cohort of Turkish dyslipidemic patients. It was an open study without a control group. 98 patients (53% were women), were selected and 72 patients between the age group of 18 to 75 years (54 ± 10.5), with type IIa (n=25), type IIb (n=43) and type IV (n=4) dyslipidemia, were voluntarily included in the study. After at least a 4-week wash-out period with a standardised diet, 200 mg once-daily dose of micronised fenofibrate was given to patients whose dyslipidemia was proven by laboratory tests. Efficacy and safety parameters

Yazışma adresi: Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı, ANKARA

Telefon: (0312) 305 17 81-83 / Faks: (0312) 466 19 06

Alındığı tarih: 17 Eylül 2002, revizyon 14 Ocak 2003

Bu çalışma, 12-15 Haziran 2002 tarihinde Floransa, İtalya'da düzenlenen, 6th International Symposium on Global Risk of Coronary Heart Disease and Stroke : Assessment, Prevention, and Treatment konulu toplantıda tebliğ edilmiştir.

were assessed at the beginning and at the 4th, 6th and 12th weeks of treatment in 72 patients who completed the study according to the protocol.

In comparison to the baseline values, patients with type IIa dyslipidemia showed a decrease of 18.5% in total cholesterol (TC) level, and 27.4% in low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level and 32.6% (49.6% as median value) in triglyceride (TG) level and an increase of 19.7% in high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level after 12-week treatment. All the variations in the lipid values were considered statistically significant ($p < 0.001$). Patients with type IIb dyslipidemia showed a decrease of 13.5% in TC, 6.6% in LDL-C and 50.8% (60.9% as median value) in TG and an increase of 24.7% in HDL-C. All lipid variations, except the variation in LDL-C were considered statistically significant ($p < 0.001$). In patients with Type IIa and Type IIb dyslipidemia, a statistically significant (nearly 1/3) decrease was observed in TC/HDL-C ratio ($p < 0.001$). No statistical analysis was performed due to insufficient number of patients with type IV dyslipidemia, but a significant decrease was detected in their triglyceride values. No significant differences were detected in safety parameters (CPK, ALT, AST, urea, creatinine, fasting blood sugar, blood counts) and no major side-effect was observed.

It was concluded that micronised fenofibrate is an effective and safe alternative for treatment of type IIa and IIb dyslipidemia. *Arch Turk Soc Cardiol* 2003;31:74-81

Key words: Micronized fenofibrate, dyslipidemia, hypertriglyceridemia

Fibrik asit derivelere geniş spektrumlu lipid düşürücü ilaçlardır⁽¹⁾. Trigliserid (TG) düzeylerinde önemli azalma ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyinde aşırı artışa neden olurlar. Bunların yanısıra total lipoprotein kolesterol (TK) ve düşük dansiteli kolesterol (LDL-K) düzeyinde de orta derecede azalmaya yol açtıkları gösterilmiştir. En önemli özelliklerinden birisi de LDL-K'nin bileşimini daha atorejen olan küçük yoğun LDL partiküllerinden daha az aterojenik büyük LDL partiküllerine dönüştürmeleridir^(1,2). Fibratlar bu etkilerini lipoprotein metabolizmasını kontrol eden genlerin yazılımında değişiklikler yaparak gösterirler. Bu değişimi PPAR-(peroxisome proliferator activated receptor alpha) adlı nükleer hormon reseptörlerini aktive ederek yapar ve lipid metabolizmasını yönlendirirler⁽³⁾.

Fenofibrat bir üçüncü jenerasyon fibrik asit derivesidir. Absorpsiyonunu takiben doku ve plazma esterazları tarafından aktif metaboliti fenofibrik aside çevrilir. Mikronize formu standart preperata kıyasla daha gelişmiş bir emilim özelliğine sahiptir ve bu nedenle biyoyararlanımı yaklaşık %30 daha yüksektir⁽²⁾. Mikronize fenofibrat tip IIa, IIb ve tip IV dislipidemilerin tedavisinde indikedir. Farklı populasyonlarda yapılan çalışmalarda tip IIa, IIb ve IV dislipidemilerde günde tek doz 200 mg mikronize fenofibrat tedavisi ile TK'de %17-27, LDL-K'de %17-35 dolaylarında azalma olmuştur. Plazma TG düzeyinde tip IIa dislipidemide %15-43, hipertrigliseridemisi olanlarda (IIb ve IV) ise çok daha fazla oranda (%32-53) düşme gözlenmiştir. HDL-K düzeyindeki artış

oldukça değişkendir. Başlangıç düzeylerine bağlı olarak, Tip IIa dislipidemide %1-26, IIb'de %2-34 ve tip IV dislipidemilerde %2-16 arasında artış saptanmıştır^(2,4).

Türk popülasyonunda mikronize fenofibratın lipid düzeylerine etki derecesi bilinmediğinden, bir Türk kohortundaki tip IIa, IIb ve tip IV dislipidemisi olan kişilerde günde tek doz 200 mg mikronize fenofibratın etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışma protokolü

Bu çalışma, Türkiye'de 10 merkezde açık, kontrol grubu olmayan, faz IIIb çalışması olarak planlanmıştır. Tip IIa, tip IIb ve tip IV dislipidemik hastalarda, 12 hafta süre ile mikronize fenofibratın etkisi araştırılmıştır. Çalışma merkezlerinin bağlı olduğu yerel etik kurulların onayını takiben, merkezi etik kurulun onayı alınarak çalışma başlatılmıştır. Çalışma sonucunda değerlendirilebilir 70 hasta sayısına ulaşılması planlanarak, aşağıda verilen kan kolesterol düzeylerinin ve ilintili olarak hiperkolesterolemi tiplerinin (IIa, IIb, IV) saptanması halinde, hastalar çalışmaya alınmışlardır:

TK >200 mg/dl ve TG < 200mg/dl Tip IIa
TK > 200 mg/dl ve TG > 200mg/dl Tip IIb
TK < 200 mg/dl ve TG > 250mg/dl Tip IV

Çalışmaya her iki cinsten 18-75 yaşları arasında, dislipidemisi olduğu laboratuvar sonuçları ile gösterilmiş

ve gönüllü olurlarını imzalamış hastalar alınmıştır. İlk seçim vizitinde (V1), hastaların varsa kullanmakta oldukları lipid düşürücü ilaç kesilerek, standart beslenme önerileri (NCEP diyeti) verilmiştir⁽⁵⁾. Bu hastalar seçim vizitinden en az 4 hafta sonra (ilaçtan arınma dönemi) ikinci vizite (V2) çağrılmışlardır. Bu vizitte alınan kan örneğinden elde edilen sonuçlara göre çalışmaya dahil etme vizitine (V3) çağrılan hastalara çalışma ilaçları verilmiştir. Çalışma boyunca tüm kan örnekleri aç iken alınmıştır. Altı haftalık ilk tedavi döneminden sonra hastalar dördüncü vizite (V4) gelmiş ve bir kan örneğinin alınmasını takiben muayene edilmişlerdir. Bu vizitte ikinci altı haftalık tedavi dönemine yetecek ilaçları verilen hastalar, bu dönemin bitiminde çalışma sonlandırma vizitine (V5) çağrılmışlardır. Böylece çalışmayı tamamlayan hastalardan tekrar kan örnekleri alınmıştır. Çalışmada günlük mikronize fenofibrat dozu 200 mg (tek kapsül) olarak belirlenmiş ve gönüllülerden bu dozu sabahları almaları, çalışma ilaçlarının primer ambalajı olan blisterleri ve kutularını atmamaları ve ilk dört haftada uyguladıkları beslenme programını da eksiksiz biçimde sürdürmeleri istenmiştir. Çalışma sonunda geri toplanan blisterlerde kalan ilaçlar sayılarak, hastaların çalışma süresince kullandığı ilaç sayıları üzerinden tedaviye uyumları değerlendirilmiştir. Çalışma ilacı, mikronize fenofibrat (LIPANTHYL® 200 M, Laboratoires Fournier, Fransa) opak oranj kapstüllerde ve blisterde her kutuda 50 kapsül olacak şekilde hazırlanmış, özel etiketli klinik araştırma ilacı şeklinde, hastalara Vizit 3 ve Vizit 4'e geldiklerinde verilmiştir. Çalışmanın primer etkinlik kriterleri, tedavi öncesi ve sonrasında tip IIa hiperkolesterolemi vakalarında hesaplanmış LDL-K düzeyleri; tip IIb hiperkolesterolemi vakalarında LDL-K(hesaplanmış)/HDL-K oranı ve tip IV hastalarda da TG düzeyleri olarak planlanmış ve değerlendirmeler bu kriterlere göre yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler eşleştirilmiş örnekler için t testi veya Wilcoxon işaretlenmiş sıralama testi uygulanarak yapılmıştır. İstatistik anlamlılık normal dağılım göstermeyen TG değerleri ile LDL-K (hesaplanmış) / HDL-K gibi oranlarda medyan değerleri üzerinden gösterilmiştir.

Ayrıca vakalar çalışma ilacının güvenilirliği yönünden değerlendirmeye alınmış, advers olaylar ile ayrıntılı laboratuvar parametreleri temelinde güvenilirlik profili izlenmiştir.

Laboratuvar ölçümleri

Bu çalışmada primer etkinlik kriterleri olarak tanımlanan total kolesterol (TK), trigliserid (TG) ve HDL-K ölçümleri, ikinci vizitte (V2) ve tedavinin 6. ve 12. haftalarında yapılmıştır. LDL-K düzeyleri ise, TG düzeylerinin 400 mg/dl'den büyük olması durumunda, "Sigma Diagnostics" tarafından üretilen LDL-EZ kiti ile doğrudan ölçülmüş; 400 mg/dl'den küçük olması halinde, Friedewald formülü [$LDL-C = TC - (HDL + TG / 5)$] uygulanarak hesaplanmıştır.

Sekonder değerlendirme kriterleri ise; tip IIa için, LDL-K (hesaplanmış) / HDL-K ve TG; tip IIb için; TG ve hesaplanmış LDL-K; ve her iki tip için birden TK/HDL-K, non HDL-K /HDL-K, TK, HDL-K, ölçülmüş LDL-K'dür.

Kan örnekleri, analiz yöntemlerinin valide edilmiş olduğu bir laboratuvarda yapılmıştır. Etkinlik kriterleri olan TK, HDL-K, TG "Sigma Diagnostics" kitleri ve Roche, otomatize sistemlerde kalibrasyon yöntemi (759350) kullanmak suretiyle Roche, Hitachi 912 analizöründe ölçülmüştür.

Güvenilirlik analizi için glikoz, kreatin kinaz, ürik asit, kreatinin Roche Diagnostics kitleri ve Roche, otomatize sistemlerde kalibrasyon yöntemi (759350) kullanılarak Roche, Hitachi 912 analizöründe; ALT, AST Sigma Diagnostics kitleri ve Roche, otomatize sistemlerde kalibrasyon yöntemi (759350) kullanılarak Roche, Hitachi 912 analizöründe ölçülmüş; tam kan sayımı Bayer Diagnostics kitleri ve Advia 120 Hematolojik test noktalarının normal-kontrol değerleri kullanılarak Advia 120 cihazında yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, Türkiye'de 10 merkezde toplam 98 hasta alınmış ve diyet dönemini izleyen vizitte çalışma kriterlerine uyduğu saptanan 72 hastaya (yaş = 54 ± 10.5, %53'ü kadın) çalışma ilacı uygulanmıştır. Çalışmaya alınan ve mikronize fenofibrat tedavisi uygulanan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan tip IIa ve tip IIb dislipidemik vakalarda başlangıç (V2) lipid değerleri ise Tablo 2 ve 3'de verilmektedir. Ortalama TK değerleri tip IIa ve tip IIb hiperkolesterolemikler için sırasıyla 258.6±34.7 ve 262.6±46.3 mg/dl olarak bulunmuştur. TG düzeyleri ise tip IIa için 150.4±35.3 mg/dL, tip IIb için 407±212

mg/dl olarak saptanmıştır.

En az 4 hafta süreyle diyet programının uygulanmasından sonra (V2) alınan örneklerde HDL-K değerleri tip II a dislipidemilerde 46.3 ± 11.5 mg/dl, tip II b dislipidemilerde ise 38.6 ± 7.7 mg/dl olarak saptanmıştır. Öte yandan V2 vizitinde hesaplanmış LDL-K ortalama değerinin; tip IIa grubunda 180 ± 37.2 mg/dl, tip IIb alt grubunda ise 158.6 ± 41.7 mg/dl

olması, diyet uygulamasına karşın, lipid profilinin kılavuzlarda hedeflenen değerlere ulaşmadığını göstermektedir.

Etkinlik analizi

12 hafta süreyle, günde bir defa 200 mg mikronize fenofibrat uygulaması, genel olarak tip IIa ve tip IIb hiperlipidemilerde etkili bulunmuştur ve 4 tip IV

Tablo 1: Çalışma Popülasyonunda Demografik Bulgular (V1)

	Dislipidemi tipi		
	IIa	IIb	IV
Hasta sayısı	25	43	4
Yaş	55.4 ± 9.3	54.2 ± 10.9	43.8 ± 8.7
Kadın (%)	52	55.8	25
BKI (kg/m ²)	28.6 ± 3.8	28.9 ± 4.6	27.0 ± 4.2
Sigara için (%)	8	30.2	50
Evde sedanter yaşam süren (%)	36	37.2	50
Ailede koroner kalp hastalığı öyküsü (%)	48	23.3	25
Ailede diyabet öyküsü (%)	20	20.9	0

BKI= Beden Kütle İndeksi

Tablo 2: Tip IIa dislipidemik hastalarda, primer ve sekonder etkinlik kriterlerinde, başlangıç lipid değerleri ve mikronize fenofibrat uygulaması ile lipid parametrelerindeki ortalama değişim oranları (%) V2-V5

	Başlangıç değeri (V2)	Tip II a Dislipidemi (n=25)		p
		Tedavi sonu değeri (V5)	Tedavi sonucu (%) değişim (V2-V5)	
LDL-K (hesaplanmış) (mg/dl)	$180 \pm 37.2^{\#}$	133.97 ± 55.98	-27.4 ± 19.4	$<0.001^{\#}$
LDL-K (hesaplanmış)/HDL-K	4 ± 1.6	2.5 ± 1.7	$-46.0 [-54.16; -22.0]^{\#*}$	$<0.001^*$
TG (mg/dl)	150.4 ± 35.3	123.9 ± 83.1	$-32 [-49.7; -9.5]^{\#*}$	0.002
LDL-K (mg/dl)	182 ± 35	137.8 ± 57.1	-25.6 ± 21.6	$<0.001^*$
TK/HDL-K	5.7 ± 1.8	4.1 ± 2.1	$-36.3 [-45.96; -16.5]^{\#*}$	$<0.001^*$
Non-HDL-K/HDL-K	4.7 ± 1.8	3.1 ± 2.1	$-45.5 [-55.97; -17.9]^{\#*}$	$<0.001^*$
TK (mg/dl)	258.6 ± 34.7	213.9 ± 54.8	-18.5 ± 14.9	$<0.001^*$
HDL-K (mg/dl)	46.3 ± 11.5	57.9 ± 16.6	$+19.7 \pm 22.2$	$<0.001^*$

LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli kolesterol, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, # eşleştirilmiş t-testi, * Wilcoxon eşleştirilmiş işaret testi

** İstatistiksel değerlendirme meydana değer üzerinden yapılmıştır.

Tablo 3: Tip IIb dislipidemik hastalarda, primer ve sekonder etkinlik kriterlerinde, başlangıç lipid değerleri ve mikronize fenofibrat uygulaması ile lipid değerlerindeki ortalama değişim oranları (%) (V2-V5)

	Tip II b Dislipidemi (n=43)			p
	Başlangıç değeri (V2)	Tedavi sonu değeri (V5)	Tedavi sonucu (%) değişim (V2-V5)	
LDL-K (hesaplanmış) (mg/dl)	158±41.7	142.85±32.20	-8.8±20.7	0.043
LDL-K (hesaplanmış)/HDL-K	4.2±1.45	3.1±1.1	-20.23; -42.52;-11.89]**	<0.001*
TG (mg/dl)	407±212	208.8±144.2	-50.8 -60.89;-36.01]**	0.001*
LDL-K (mg/dl)	158.3±39	144.8±30.9	-6.6±22.7	<0.094*
TK/HDL-K	7.0±1.6	5±1.4	-27.74 -39.6;-15.8]**	<0.001*
Non-HDL-K/HDL-K	6.0±1.6	4±1.4	-32.4 -45.0;-19.4]**	<0.001*
TK (mg/dl)	262.6±46.3	227.1±37.1	-13.5±14.1	<0.001*
HDL-K (mg/dl)	38.6±7.7	47.1±10.4	+24.7±22.9	<0.001*

LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli kolesterol, TG: Triğliserid, TK: Total kolesterol

* Wilcoxon eşleştirilmiş işaret testi

** İstatistiksel değerlendirme meydan değer üzerinden yapılmıştır.

hastada da olumlu sonuçlar vermiştir. Gözlenen temel değişiklikler LDL-K'de % 8.8-27.4 azalma, HDL-K'de %19.7-24.7 artış ve trigliseridlerde % 32.6-50.8 azalma olarak saptanmıştır.

Primer etkinlik kriterlerine bakacak olursak, tip IIa dislipidemik vakalarda mikronize fenofibrat tedavisi ile hesaplanmış LDL-K değerlerinde sağlanan % 27.4 düzeyindeki azalma hem istatistiksel hem de klinik yönlerden anlamlıdır. Onikinci haftada ulaşılan LDL-K değeri ise normal değerlerin üst sınırına yakındır (Tablo 2 ve 3).

Diğer yanda, tip IIb dislipidemik vakalarda LDL-K (hesaplanmış)/HDL-K oranının medyan değerlerindeki ortalama azalma %20.3 (ortalama değerindeki azalma ise %25.23) düzeyinde gerçekleşmiştir ve bu azalma başlangıç değerine kıyasla istatistiksel ve klinik olarak anlamlıdır (< 0.001). Çalışmada elde edilen önemli bulgulardan biri de, sekonder değerlendirme kriterleri arasında, muhtemelen klinik anlamlılığı yönünden en önemlisi olan HDL-K düzeylerinde, hem tip IIa hem de tip IIb dislipidemik hastalarda ortaya çıkan istatistiksel anlamlı yükselmedir (tip IIa: % 19.7 artış; tip IIb: % 24.7 artış). Tedavinin altıncı haftasında belirgin artışla kendini gösteren bu yükselme 12. haftada daha da anlamlı olmuş ve tip IIa dislipidemiklerde de %25 düzeyine varmıştır. TK değerleri için tip IIa ve IIb dislipidemilerde ortaya

çıkın azalmalar da istatistiksel yönden anlamlıdır (Tablo 2 ve 3). TG düzeylerinde ortaya çıkan düşmeler de 6. ve 12. haftalarda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilebilen sadece 4 tip IV dislipidemik vaka oluşu nedeniyle bu gruptaki değerlerin değişimine yönelik istatistiksel analiz yapılmamıştır. Ancak çalışmaya alınan ve tip IV dislipidemisi olan toplam dört hastada TG düzeylerinde % 50-70 azalma görülmüştür.

Güvenilirlik ve Tolerabilite

Mikronize fenofibratın güvenilirlik ve tolerabilitesi, kaydedilen yan etkiler ile vücut ağırlığı, kan basıncı, dakikadaki kalp atım sayısı ve laboratuvar test bulgularına etkiler gibi temel faktörler üzerinden değerlendirilmiştir.

Tablo 4: Tedavi sırasında görülen yan etkiler (%)

Yan etkiler	Hasta sayısı	%
Baş ağrısı	2	2.8
Gastrointestinal	10	13.9
Kas-iskelet	1	1.4
Diğer	3	4.2
Toplam	14	19.4

Öte yandan, vucut ağırlığı, kan basıncı ve kalp atım sayısı gibi fiziksel parametrelerde hiç bir anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu yönlerden mikronize fenofibrat iyi tolere edilebilen ve fiziksel parametreleri etkilemeyen bir ilaç olarak değerlendirilmiştir.

Özetle, günde tek doz 200 mg olarak uygulanan mikronize fenofibratın genel tolerabilitesi iyi olarak saptanmış ve Türk popülasyonu ile elde edilen sonuçların diğer popülasyonlarda elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışma ülkemizde mikronize fenofibratla yapılan ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarına bakıldığında mikronize fenofibrat tip IIa ve tip IIb dislipidemi olanlarda TK ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş ve HDL-K düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış sağlamıştır. Her iki grupta LDL-K düzeylerinde de düşüş gözlenmiştir. Ancak tip IIb grubundaki azalma istatistiki açıdan anlamlı değildir. Bunların yanısıra yine her iki tip dislipidemide TK/HDL-K oranlarında istatistiksel olarak oldukça anlamlı azalma sağlanmıştır.

Çeyrek yüzyıl önce HDL-K düşüklüğünün koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunun gösterilmesinden sonra⁽⁶⁾ HDL-K düzeyini artırarak koroner kalp hastalığı (KKH) ve olaylarından korunmaya yönelik klinik çalışmalarda HDL-K düzeyinde sağlanan 1 mg artışın KKH olaylarını erkekte %2, kadınlarda %3 oranında azaltacağı gösterilmiştir⁽⁷⁾. Ülkemizde Onat ve ark.⁽⁸⁾ tarafından yapılan ve Türk toplumunda HDL-K düzeyinin koroner olay riskini göstermedeki rolünü araştıran epidemiyolojik bir çalışmada HDL-K düzeyindeki 1 mg farkın KKH olayları için %2.6 fark öngördüğü saptanmıştır. Birçok çalışmada HDL-K düzeylerinde en fazla artışın fibrat tedavisi ile sağlandığı^(1,9,10) ve statinlere üstün oldukları bilinmektedir^(4,11). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HDL-K düzeylerinde tip IIa'da %19.7, tip IIb'de %24.7 artış sağlanmıştır. Bu aynı zamanda Onat ve ark.⁽⁸⁾ çalışmasına göre KKH ve koroner olay riskinde Tip IIa'da %29, Tip IIb'de %18.9 azalma sağlanması demektir.

Metabolik sendromlu hastaların dislipidemisinin tedavisinde TG düzeyinde en fazla düşüş ve HDL-K'de en fazla artış sağladıkları için fibratların yeri

önemlidir^(1,12,13). Çalışma grubumuzu oluşturan tip IIb grubundaki hastalar yüksek TG, düşük HDL-K (<40mg/dl) ve BKİ (=29) açısından metabolik sendroma benzer özellikler taşımaktadır. Bu hastalarda mikronize fenofibrat tedavisi ile TG düzeyinde %50.8, medyan değer esas alındığında ise %60.9 düşüş, HDL-K düzeyinde de %24.7 artış sağlanmıştır ve istatistiksel olarak çok anlamlıdır.

TK/HDL-K oranının güçlü bir KKH öngördürücüsü olduğu bilinmektedir^(14,15). Türk toplumunda da TK/HDL-K oranının diğer lipid parametrelerinden ve metabolik sendromdan bağımsız KKH risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızın önemli bulgularından biri de mikronize fenofibratla tedavi edilen hastalarımızda bu risk oranında (yaklaşık 1/3) görülen önemli iyileşmedir.

Fibratların LDL-K düzeyleri üzerine etkileri farklıdır. Çeşitli çalışmalarda %7-26 arasında değişen oranda azalma sağladıkları bilinmektedir⁽²⁾. LDL-K üzerine en önemli etkileri ise küçük yoğun LDL partiküllerinin kitlesini azaltmalarıdır⁽¹⁻²⁾. Bizim çalışmamızda mikronize fenofibrat ile tip IIa'da %25.6, tip IIb'de %6.6'lık azalma sağlanmıştır. Tip IIa'daki azalma fenofibratla yapılan Belçika⁽¹⁷⁾ ve Alman⁽¹⁸⁾ çalışmalarındaki azalma ile aynı orandadır. Bu çalışmalarda sırasıyla LDL-K'de %25 ve %24.5 azalma sağlanmıştır. Tip IIb'deki düşüşün tip IIa'ya kıyasla daha az olması başlangıç LDL-K düzeyinin daha düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim Belçika⁽¹⁷⁾ ve Alman⁽¹⁸⁾ çalışmaları ile, mikronize fenofibratla gemfibrozilin karşılaştırıldığı diğer bir çok merkezli çalışmada (19) da LDL-K düzeyinde en fazla azalma başlangıç LDL-K düzeyi yüksek olanlarda olmuştur. Çalışma sonuçları tedavi etme amaçlı (intent-to-treat) hasta grubunun analizi bazında değerlendirildiğinde ise tip IIb alt grubunda LDL-K düzeylerinde ortaya çıkan düşme çalışma süresinin sonunda bu grup için de istatistiksel yönden anlamlıdır⁽²⁰⁾.

Hipertrigliseridemik hastaların tedavisinde seçilecek ilk ilaç olarak tavsiye edilen fibratlarla yapılan çalışmalar⁽²¹⁻²³⁾ fibratların TG düzeylerini %35-65 oranında azalttığını göstermektedir. Çalışmamızda da TG düzeylerinde ortalama değerlerde tip IIb dislipidemide %50.8, tip IIa da %32.6 oranında azalma saptanmıştır. TG düzeylerinin çalışmanın başlangıcında yüksek olarak saptandığı tip IV dislipidemiklerde de hasta sayısının yetersiz oluşuna bağlı olarak istatistiki değerlendirme yapılamamış olmasına rağmen TG

değerlerinde mikronize fenofibrat tedavisi ile başlangıç değerlerine kıyasla en az %50 oranında azalma sağlanmış olması, çalışma ilacının trigliseridler üzerindeki etkinliğini göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen tüm veriler 9884 hasta üzerinde mikronize fenofibrat tedavisinin etkinliği ve tolerabilitesini araştıran Alman çalışmasının sonuçları ile uygunluk göstermektedir. İlgili klinik çalışmada TK düzeyi %20, LDL-K değerleri %25, TG %28 oranında düşerken HDL-K düzeyleri %23 oranında artmıştır⁽¹⁸⁾.

Ayrıca, literatüre paralel olarak, bu çalışmada günde tek doz 200 mg mikronize fenofibratin, dislipidemi hastalarında genellikle yüksek olan ve koroner kalp hastalığı için muhtemel bir risk kabul edilen^(2,4,22) ürik asit düzeylerini %23 azalttığı da saptanmıştır. Mikronize fenofibratin 12 haftalık uygulaması sonucunda tolerabilite profilinin genelde gastroentestinal sorunlar ile transaminaz değerlerinde semptomsuz ortaya çıkan hafif yükselmeler olarak saptanması uluslararası bulgularla paralel olarak genel tolerabilitenin Türk halkında da iyi olduğunu kanıtlamaktadır.

Bu klinik çalışmanın sonuçlarına dayanarak mikronize fenofibratin Türk popülasyonunda tip IIa ve tip IIb dislipidemisi olanların tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olduğunu söyleyebiliriz.

Teşekkür : Mikronize Fenofibrat Çalışma Grubuna teşekkür ederiz. Mikronize Fenofibrat Çalışma Grubu : Prof. Dr. Nergis Domanik³, Prof. Dr. Deniz Güzelsoy², Prof. Dr. Vedat Sansoy², Uzm. Dr. Zerrin Yiğit², Prof. Dr. İlhan Satman⁴, Prof. Dr. Nevlin Dinççağ⁴, Dr. Serpil Salman⁴, Prof. Dr. Nevres Koylan⁵, Prof. Dr. Kenan Öyünç⁴, Dr. Tayfım Açıl¹, Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan¹⁰, Prof. Dr. Nilgün Başkal¹⁰, Doç. Dr. Sevim Güllü¹⁰, Dr. Mehmet Baştemür¹⁰, Prof. Dr. Uğur Görpe⁷, Doç. Dr. Volkan Yumuk⁷, Prof. Dr. Güneş Akgün⁸, Prof. Dr. Adilet Gürlek⁸, Doç. Dr. Tamer Sayın⁸, Prof. Dr. Sema Akalın⁹, Doç. Dr. Dilek Gogaç⁹, Doç. Dr. Oğuzhan Deyneli⁹, Prof. Dr. Metin Arslan⁶, Prof. Dr. Göksum Ayvaz⁶, Dr. Ayhan Karakoç⁶, Dr. Füsün Baloç Föriuner⁶

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
2. İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul
3. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
4. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Diabet Bilim Dalı, İstanbul

5. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul
6. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
7. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı, İstanbul
8. Ankara Üniversitesi Kalp Merkezi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
9. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul
10. Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Endokrin ve Metabolik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara

KAYNAKLAR

1. Yüksel H. Fibratlar Ne Zaman Kullanılmalı? Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:715-22
2. Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidemia. Drugs 1997;54:615-33
3. Fruchart JC. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Activation and High Density Lipoprotein Metabolism. Am J Cardiol 2001;88 (suppl):24N-29N
4. Steinmetz A, Schwartz T, Hehnke U, Kuffarnik H. Multicenter comparison of micronised fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipoproteinemia. J Cardiovasc Pharmacol 1996;27:563-70
5. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001 May 16;285:2486-97
6. Miller N, Thelle D, Forde O, Mjos O. The Tromsø Heart-Study. High-Density Lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. Lancet 1977;1(8019):965-8
7. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al., High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four Prospective American Studies. Circulation 1989;79:8-15
8. Onat A, Hergenç G, Uyarel H ve ark. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol: Öngördürücülüğü, belirleyicileri ve ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:8-15
9. Tikkanen M. Fibric acide derivatives. Curr Opin Lipidol 1992; 3:29-33
10. Malmendier C, Deierox C. Effects of fenofibrate on high and low density lipoprotein metabolism in heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1985;55:161-69

11. Ducobu J, Vanhaelst L, Solomon H. Efficacy of micronised fenofibrate in patients with primary hyperlipidaemia: a comparison with pravastatin. *British J Cardiol.* 2002;9:343-50
12. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45
13. The BIP study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease : The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study, *Circulation* 2000;102:21-7
14. Kannel WB, Wilson PFW. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 1992;124:768-74.
15. Assman G, Cullen P, Schulte H: The Münster Heart Study (PROCAM) Results of follow-up at 8-years. *Eur Heart J* 1998; 19(Supp A):A2-A11
16. Onat A, Yıldırım B, Erer B, Başar Ö, Çetinkaya A, Ceyhan K, Uysal Ö, Keleş İ, Sansoy V: Total kolesterol/HDL kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: Trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:334-43
17. Kornitzer M, Dramaix M, Vandenbroek MD, Everaert L, Gerlinger C. Efficacy and tolerance of 200 mg micronized fenofibrate administered over a 6 month period in hyperlipidaemic patients: an open Belgian multicenter study. *Atherosclerosis* 1994; 110(suppl):S49-54
18. Kirschgassler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronised fenofibrate 200 mg in a drug monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidemia. *Clin. Drug Invest.* 1998;15:197-204
19. Canadian Study 9505. Data on file. Fournier Pharmaceuticals, Montreal, Quebec, Canada
20. Data on file ICH-GCP conform Integrated Study Report, 28/01/2002
21. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998;81:912-17
22. Goldberg AC, Schonfeld G, Feldman EB, et al., Fenofibrate for the treatment of type IV and V hyperlipoproteinemias: a double blind, placebo controlled multicenter US study. *Clin Ther* 1989;11:69-83
23. European Atherosclerosis Society : The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988;9:571-600