

Fibratlar Ne Zaman Kullanılmalı?

Prof. Dr. Hüsniye YÜKSEL

İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Epidemiyolojik çalışmalar yalnızca düşük dansiteli kolesterol (LDL-k) yüksekliğinin değil aynı zamanda yüksek trigliserid (TG) ve düşük yüksek dansiteli kolesterol (HDL-k) ile karakterize dislipidemik sendromların da koroner kalp hastalığı (KKH) için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Kombine hiperlipidemi ve aterosjenik lipoprotein fenotipi KKH'da sıklıkla karşılaştığımız dislipidemi tipleridir. Bu tip dislipidemilerde KKH veya kardiyak olay riskini azaltmak için LDL-k düşürücü tedaviye ek veya farklı olarak HDL-k'yi yükseltmek ve TG'yi düşürmek gerekir.

Fibratların uzun yıllardan beri TG yüksekliği ile birlikte olsun veya olmasın düşük HDL-k tedavisinde faydalı olduğu bilinmektedir. Helsinki Kalp Çalışmasından sonra bazı tip dislipidemilerin tedavisinde kullanılması giderek artan bir destekle tavsiye edilmektedir. Fibratlar geniş spektrumlu lipid düşürücü ilaçlardır. Plazma TG düzeyinde ve LDL-k'de önemli azalma sağlarken, HDL-k düzeyini artırır. Ayrıca LDL-k'nin kompozisyonunu değiştirirler. Aterosjenitesi yüksek küçük yoğun LDL partiküllerini daha az aterosjenik büyük LDL partiküllerine dönüştürürler. Fibratların hipolipidemik etkilerinde "peroxisome proliferator activated reseptör" (PPAR) olarak isimlendirilen nükleer hormon reseptörleri aracılık eder. Fibratların bağlanmasıyla aktif duruma geçen bu reseptörler olaylar zincirini başlatarak hipolipidemik etkiye yolaçarlar.

HDL-k'yi yükseltip TG'yi düşürmekle KKH mortalite ve morbiditesinin önemli oranda azaltılabileceği ve tedavide fibratların güvenle kullanılabileceği sonuçları yakında yayınlanan çok merkezli büyük klinik çalışmaların verileri ile de desteklenmiştir. Bu derlemede lipid düşürücü ilaç olarak fibratların etki mekanizmaları, fibratlarla yapılmış klinik çalışmalar ve kullanım alanları gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Fibratlar, hipertrigliseridemi, kombine dislipemi, metabolik sendrom

Son otuz yıldır ateroskleroz patogenezinde rol oynayan en önemli lipid fraksiyonu düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-k) olarak kabul edilmiştir. Koroner kalp hastalığından (KKH) korunma klavuzları düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-k) ile trigliserid (TG) yüksekliğini risk skorlamasına dahil etmesine rağmen, tedavi hedefi olarak

LDL-k üzerinde odaklanmıştır. Yapılan klinik çalışmalar da yüksek LDL-k düzeylerinin düşürülmesiyle KKH mortalite ve morbiditesinde önemli ölçüde azalma sağlandığını göstermiştir ve bu statin tedavisi ile başarılıdır (1-3). Ancak KKH'nın yaklaşık %40'unda LDL-k yüksek değildir ve bunların çoğunda önde gelen lipid bozukluğu düşük HDL-k'dir (4,3). KKH'nın yaklaşık %30'unda LDL-k normal olduğu halde HDL-k düşüktür (4-5). Yüksek LDL-k düzeyi kesinlikle KKH riskini artırır, fakat tek başına LDL-k yüksekliği KKH belirleyicisi değildir.

Koroner kalp hastalarında sıklıkla karşılaştığımız dislipidemi kombine hiperlipidemidir. Özelliği yüksek LDL-k ve yüksek TG düzeyinin birlikte bulunmasıdır. TG ve HDL-k düzeyi arasındaki ters ilişki nedeniyle sıklıkla düşük HDL-k de eşlik eder. "Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)" Çalışması (6) yüksek LDL/HDL-k oranı ve yüksek TG düzeyinin KKH riskini artırdığını ve aynı zamanda HDL-k'nin koroner olayların kuvvetli bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir. Yaşları 16-65 arasında 19.698 kişinin lipid profilleri ile diğer risk faktörleri çalışmanın başlangıcında kaydedilmiş ve 8 yıl süreyle oluşan major koroner olaylar gözlenmiştir. Çalışma sonunda LDL ve HDL-k ile birlikte yaş, sistolik kan basıncı, sigara içimi, diyabetes mellitus ve ailevi KKH hikayesinin dahil edildiği çok değişkenli analizde TG yüksekliği bağımsız risk faktörü olarak bulunduğu gibi,(7) hipertrigliseridemi yüksek LDL-k ve yüksek LDL/HDL-k (>5) oranı ile birlikte olduğunda KKH olaylarında 6 misli artış saptanmıştır.

KKH olan hastalarda sık raslanan diğer bir dislipidemi tipi "aterojenik lipoprotein fenotipi"dir. Orta derecede hipertrigliseridemi, düşük HDL-k, ve normal LDL-k düzeyi ile karakterizedir (8). LDL-k düzeyi normal olmakla birlikte yapısı daha çok küçük, yoğun LDL partiküllerinden oluşmuştur ve bu nedenle aterosjenitesi yüksektir. Bu hastalar sıklıkla obezdir ve çoğuna insulin direnci eşlik eder. Diğer bir deyişle aterosjenik lipoprotein fenotipi metabolik sendromun bir bileşeni olabilir. Kombine hiperlipidemi ve aterosjenik lipoprotein fenotipinin bir bileşeni

olan düşük HDL-k'nin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Framingham Kalp Çalışması, "Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial", "Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study" ve "Multipl Risk Factor Intervention Trial" gibi geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların metaanalizinde (9) HDL-k'deki 1 mg/dl'lik artışın KKH riskini kadın ve erkekte %2-3 oranında azalttığı gösterilmiştir.

İzole hipertrigliserideminin (LDL normal, HDL düşük değil) de bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Framingham Kalp Çalışması'nda (10) kadınlarda, "Copenhagen Male Study" (11) de erkeklerde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Populasyona dayalı 17 prospektif çalışmanın metaanalizinde (12) ise TG yüksekliğinin KKH riskini kadınlarda %32, erkeklerde %14 oranında artırdığı bildirilmiştir. Toplumumuzda risk faktörlerini araştıran TEKHARF Çalışması'nda (13) da düşük HDL-k ve orta derecede yüksek TG düzeyleri kadınlarda KKH için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. HDL-k düzeyi 35mg/dl altında olanlarda KKH riski %54 oranında artmıştır. Onat ve ark.'nın (14) TEKHARF kohortunda açlık TG düzeyleri ve KKH riskini araştırdıkları diğer bir çalışmada TG düzeylerine göre kohort 4 gruba ayrılmıştır. I= \leq 100 mg/dl, II=100-139 mg/dl, III=140-212 mg/dl ve IV= \geq 212 mg/dl. Yaş, HDL-k, LDL-k, sigara içimi ve vucut kitle indeksine göre düzeltme yapıldıktan sonra Grup III'de erkek ve kadınlarda KKH riski 1.42'ye çıkarken grup IV'de 0.94'e inmiştir. Grup III'de kadınlarda odds oranı 1.78'e kadar çıkmaktadır. Bu sonuçlara dayanarak Türk halkı için çok yüksek TG düzeyinden ziyade orta derecede yüksek TG düzeylerinin KKH için bağımsız risk faktörü olduğu ve KKH riskini belirlemede TG tayinlerinin yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Şu halde kombine hiperlipidemi, metabolik sendrom ve izole hipertrigliseridemi varlığında LDL-k'nin azaltılmasıyla KKH riskinde sağlanan düşüşü artırmada alternatif bir yaklaşım da HDL-k'yi yükseltmek, TG'yi düşürmektir. Kombine hiperlipidemi toplumumuzun en önemli dislipidemisidir. Onat ve ark. (15)'ları tarafından yapılan epidemiyolojik bir çalışmaya göre 30 yaş ve üzeri nüfusta 5.5 milyon kişide bulunmakta ve 700 bin koroner hastalığında altta yatan neden olmaktadır. Hipertrigliserideminin 10 milyon erişkinde bulunduğu ve en az her 3 koroner

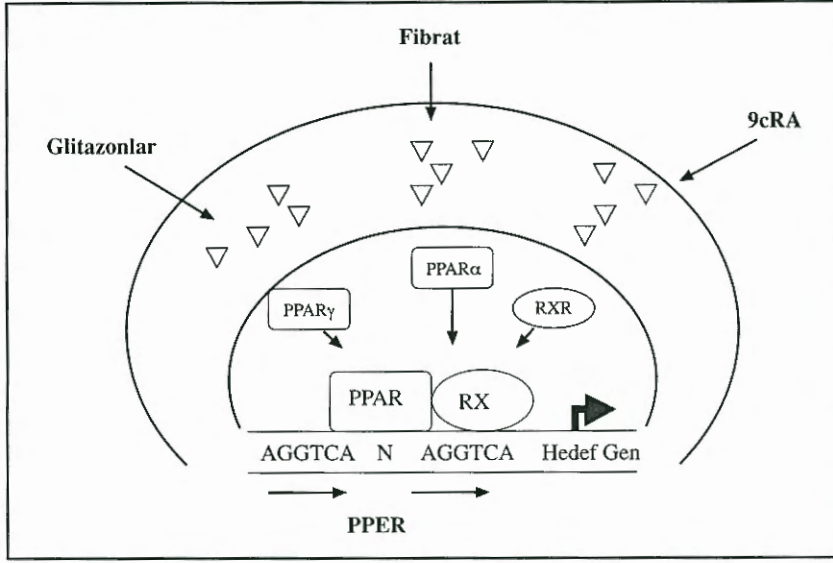
hastasından birinde nedeni oluşturduğu, tek başına LDL-k yüksekliğinin ise 1.8 milyon erişkinde varolup 160 bin kişide KKH'ya neden olduğu, çoğu erkek 670 bin erişkinde raslanan izole HDL-k düşükliğünün de 50 bin kişide koroner hastalık için etken olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca bu çalışmada 11 milyon erişkinimizin metabolik sendromlu olduğu ve KKH olanların 800 bininde risk faktörünü oluşturduğu, yaştan bağımsız olarak KKH riskini 2 kat artırdığı bildirilmiştir.

TG'yi düşürmek HDL-k'yi yükseltmek için statinler dışında fibrik asit deriveleri de etkin olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar plazma TG seviyesini aşikar olarak düşürür ve HDL-k düzeyini artırır. LDL-k üzerine etkileri değişkendir (16-18).

Fibratların etki mekanizması

Fibratlar etkilerini lipoprotein metabolizmasını kontrol eden genlerin yazılımında değişiklikler yaparak gösterirler. Bu etkide "peroxisome proliferator activated reseptör" (PPAR) olarak isimlendirilen nükleer hormon reseptörleri aracılık eder. PPAR'ler çevreden aldıkları sinyalleri genoma taşıyan kopyalama faktörleridir (15). Nükleer reseptörler DNA'yı tanıyarak ve DNA'da "response element" (RE) olarak isimlendirilen spesifik yerlere bağlanır. Fibrat etkisiyle aktive olan PPAR'ler diğer bir nükleer reseptörle (retinoic reseptör) heterojen bir şekilde birleşerek "peroxisome proliferator response element" olarak adlandırılan spesifik RE'ye bağlanır ve hedef genin transkripsiyon hızını değiştirir (Şekil 1). Farklı PPAR'ler (α , δ , γ) bulunmuştur. Fibratların lipoproteinler üzerine etkisi PPAR α aracılığıyla (15).

Bir PPAR α aktivatörü olan fibratlar apoAI, apoAII, lipoprotein lipaz (LPL) ve HDL reseptör genlerinin (ABC1, CLA1, SR-B1) ekspresyonunu artırır ve apoCIII gen ekspresyonunu azaltırlar (16). ApoCIII en önemli LPL inhibitörüdür Trigliceridden zengin lipoproteinlerin (TZL) lipaza bağlanarak apoE aracılığı ile karaciğer tarafından alınmasını, TZL'nin, şilomikronların ve şilomikron artıklarının LDL reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder (16). Sonuçta TZL'nin kandan temizlenmesi gecikir ve daha uzun süre plazmada kaldıkları için aterosklerozu yüksektir. Bir taraftan LPL aktivitesinin artmasına, diğer taraftan apoCIII yapımının azalmasına bağlı olarak TZL'nin lipolizisi ve klirensi artar. Fibratlar aynı za-



Şekil 1. PPAR (peroxisome proliferator activated reseptor) yolu doğal ve sentetik aktivatörleri (16)

manda karaciğer tarafından serbest yağ asiti alımını artırır ve mitokondriyal beta oksidasyon yoluyla katabolizmalarını hızlandırarak karaciğerde TG yapımını azaltır (15).

En önemli etkilerinden biri de HDL-k yapımını artırmalarıdır. HDL-k'nin kaynağı karaciğerde sentez edilen apoAI ve apoAII ile LPL'nin etkisiyle lipolize uğrayan şilomikronlardır. Fibratlar PPARα yoluyla hepatositlerde apoA1 ve apoAII gen ekspresyonunu artırarak HDL-k düzeyini artırır (15). Ayrıca yine PPARα aktivasyonu ile HDL reseptörlerinin (SR-B1, ABC-1 ve CLA-1) gen ekspresyonunu artırarak ters kolesterol transportunu hızlandırır (15-16).

Fibratlar LDL-k'nin yapısını değiştirirler. Heterojen yapıdaki LDL-k'nin altgruplarının dağılımını etkileyerek ateroskleroz yüksekle küçük yoğun LDL partiküllerini (LDL-III) daha az aterosklerojenik büyük LDL partiküllerine (LDL-I) dönüştürürler. Böylece LDL partiküllerinin LDL reseptörleri ile etkileşimi ve dolayısıyla klirensi artar (21-22).

Fibratların "pleotropik" etkileri (23) de vardır. Gemfibrozil hariç diğer fibratlar plazma fibrinojen düzeyini azaltır. Gemfibrozil trombosit agregasyonunu artırdığı için protrombotik etkiye sahiptir ve bu nedenle aspirinle birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Gemfibrozilin koagülasyon üzerine olumlu etkisi de vardır, plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyini düşürerek fibrinolize yardım eder.

Koroner kalp hastalığı ve fibratlarla yapılmış klinik çalışmalar

Fibratların KKH'nin tedavisindeki yeri hem emniyetle kullanımları, hem de etkinlikleri açısından kesin kanıtlar olmaması nedeni ile son zamanlara kadar tartışmalı idi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yürütülen ve bir primer korunma çalışması olan "World Health Organization Cooperative Trial"da (24) KKH'dan korunmak için bir fibrat asit türevi olan klofibrat kullanılmıştır. Klofibrat tedavisi ölümcül olmayan miyokard infarktüsünü kontrol grubuna

kıyasla %25 oranında azaltmış, fakat iki grup arasında KKH'ya bağlı ölümlerde bir fark gözlenmediği bildirilmiştir. Ayrıca klofibrat kullanan grupta özellikle gastrointestinal hastalıklara bağlı olarak kalp dışı ölümlerde artış rapor edilmiştir (25-26). Fibrat kullanılan diğer önemli bir çalışma Helsinki Kalp Çalışmasıdır (27). Randomize çift-kör, plasebo kontrollü, 5 yıl süreyle hiperkolesterolemili kişilerde KKH riskini azaltmak için gemfibrozilin kullanıldığı bu çalışmaya HDL dışı kolesterol düzeyi >200 mg/dl olan 40-55 yaş arasında 4081 erkek katılmıştır. Bir grup (2051 erkek) günde iki kez 600 mg/dl gemfibrozil almış, diğer grup (2030 erkek) kontrol grubunu oluşturmuştur. Sonuçta gemfibrozil HDL-k'nin yükselmesine, total kolesterol, LDL ve TG'nin düşmesine neden olmuş, kardiyovasküler olaylar ve mortalitede %34 oranında bir azalma sağlamıştır. En fazla risk azalması %71 ile çalışma popülasyonunun yaklaşık %10'unu teşkil eden HDL-k'si düşük TG'si yüksek, kilolu hastalarda sağlanmıştır. Çok değişkenli analizde LDL'den bağımsız olarak HDL'de her 1 mg'lık artış için KKH riskinin %2-3 oranında düştüğü görülmüştür. Bu olumlu etkilerin yanısıra tüm nedenli ölümlerde istatistiki olarak anlamlı olmakla birlikte artış bildirilmiştir. Sonuç olarak bu iki çalışma fibratların emniyetle kullanımı konusunda kuşkulara yolaçmıştır. Ancak sonuçları geçen yıl açıklanan iki önemli sekonder korunma çalışması, "Veterans Affairs HDL Intervention Study (VA-HIT)" (28) ve "Bezafibrate Infarction Prevention

Study (BIP)" (29) fibratların güvenli kullanımı konusundaki kuşkuları giderecek bilgiler sağlamıştır. Bu çalışmalarda kalp dışı ölümlerde artış gözlenmemiştir. Etkinlik açısından ise farklı sonuçlar elde edilmiştir.

VA-HIT (28) esas lipid bozukluğu düşük HDL-k olan hastalarda HDL-k düzeyinin yükseltilmesiyle KKH'ya bağlı olaylarda ve ölümlerde azalma sağlanıp sağlanamayacağını saptamak amacıyla planlanmış bir çalışmadır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak 20 merkezde yapılmış ve gemfibrozil kullanılmıştır. HDL-k'si ve LDL-k'si düşük, orta derecede TG yüksekliği olan yaşları 74'ün altında, %25'i diyabetik, %57'si hipertandü ve %63'ü kilolu (BMI>29 kg/m²) 2531 erkek hasta 5 yıl süreyle izlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında LDL-k düzeyinde değişiklik olmamış, HDL-k' de %6'lık artış ve TG'deki %31'lik azalma KKH'dan ölüm ve nonfatal Mİ'de %22 oranında bir azalma sağlamıştır. Ayrıca geçici iskemik atak ve inmede statinlerle sağlanan oranda anlamlı düşüş gözlenmiştir (sırasıyla %59 ve %29). Aynı zamanda istatistiki olarak anlamlı olmakla birlikte koroner revaskülarizasyon ve periferik vasküler prosedürlerde de azalma saptanmıştır. Unstable angina pectoris için hastaneye yatış iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Hastalar gemfibrozili iyi tolere etmişlerdir. Tüm sebeblere bağlı ölüm ve kanser insidansı gemfibrozil alanlarda hafifçe daha az bulunmuştur (220'ye karşılık 198 ölüm, 138'e karşılık 125 kanser). VA-HIT (28) HDL-k düzeyini yükseltmek ve TG düzeyini düşürmekle KKH'dan korunmanın mümkün olduğunu gösteren ilk büyük klinik çalışmadır. Benzer düzeyde LDL-k düzeyine sahip kişilerde statinlerle yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler olaylarda ve ölümlerde hemen hemen aynı oranda risk azalması sağladığı görülmüştür (Tablo 1).

VA-HIT (28) çalışmasında önemli noktalardan biri de metabolik sendromlu hastaların prevalansının fazlalığıdır. Populasyonun %80'den fazlası bu sendrom

mun en az iki, %50'si ise 3 veya daha fazla komponentini içermektedir. Diyabetik hastalarda en fazla risk azalması statinlere kıyasla yine VA-HIT(28) çalışmasında gemfibrozil ile sağlanmıştır. Helsinki Kalp Çalışması'nda (27) da en fazla yarar gören grup kilolu, HDL-k'si düşük, TG'si yüksek hastalardı. Bu iki çalışma metabolik sendromlu hastaların ve diyabetiklerin gemfibrozilden yararlanacağını göstermektedir. Üzerinde durulması gereken diğer önemli nokta çalışmadaki hastaların LDL-k düzeyleri istenen düzeyin üzerindedir. Bu durumda gemfibrozil mi, yoksa statin mi kullanılmalı sorusu karşımıza çıkmaktadır. Buna cevap verecek çalışma henüz yoktur. Pravastatinle yapılmış CARE (3) ve LIPID (30) çalışmalarının subgrup analizlerinde LDL-k düzeyi < 125 mg/dl olanların statinden yararlanmadığı görülmüştür.

Özellikle HDL-k'yi yükseltmek için planlanan ikinci kapsamlı çalışma "Bezafibrat Infarction Prevention Study (BIP)"dir (29). Başlangıç HDL-k'si 34.6 mg/dl, LDL-k'si 148 mg/dl ve TG'si 147 mg/dl olan 3122 hasta içerir, 400 mg bezafibrat kullanılmış ve hastalar 6 yıl takip edilmiştir. Bezafibratla HDL-k'de %18 artış, LDL-k'de %6.5 ve TG'de %21 oranında bir düşüş gözlenmiştir. Sonuçta nonfatal, fatal Mİ ve ani ölümlerde plaseboya kıyasla %9'luk rölatif risk azalması sağlanmıştır, fakat istatistik olarak anlamlı değildir. Total mortalitede de iki grup arasında bir fark görülmemiştir. BIP (29) çalışması HDL hipotezini test etmek için ideal bir çalışma değildir. HDL yükselmesinden ve TG azalmasından en fazla yararlanacak grup olan diyabetikler bu çalışmada büyük ölçüde çalışma dışı bırakılmıştır, ayrıca çalışma grubunun LDL-k düzeyleri CARE (3) ve LIPID (30) çalışmasından da yüksektir. Bunların yanısıra plasebo grubunun %15'ine, bezafibrat grubunun %11'ine ilave lipid düşürücü ilaç verilmesi gerekmiştir. Plasebo grubunda yüksek oranda ilaç kullanımının bezafibrat etkinliğini azaltmış olabileceği ifade edilmiştir. Çalışmanın TG düzeyi > 200 mg/dl olan altgrup anali-

Tablo 1. Statin çalışmaları ile karşılaştırma. RR= rölatif risk

Çalışma	No	LDL-k mg/dl	HDL-k mg/dl	Tüm hastalarda mutlak risk ↓ %	Diyabetik hastalarda mutlak Risk ↓		İnme RR %
					No	Risk %	
CARE (3)	2081	139	39	3.1	586	2.7	30
LIPID (30)	4512	150	37	3.4	782	3.6	30
VA-HIT (28)	1264	111	32	4.4	627	7.6	29

zinde ise primer son noktada %39,5 luk çok anlamlı bir azalma sağlanmıştır. Bu sonuç LDL-k'den bağımsız olarak TG'yi düşürmenin koroner olaylarda anlamlı azalma sağladığını gösteren ilk klinik delildir. Ancak hasta sayısı az olduğu için daha büyük çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

KKH'nın önemli risk faktörlerinden biri olan diyabette dislipideminin düzeltilmesiyle koroner arter hastalığı regresyonunun sağlanıp sağlanamayacağını araştıran ilk çalışma ise "Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)"dir (31). WHO tarafından organize edilen bu çalışma çok merkezli, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollüdür. Çalışma popülasyonu 40-65 yaş arasında tip II diyabetli 418 kadın ve erkekte oluşmaktadır. Dislipideminin düzeltilmesi amacıyla 200 mg/gün mikronize fenofibrat kullanılmıştır. Hastaların 207'si fenofibrat, 211'i plasebo almıştır. Çalışmaya alınan hastaların LDL-k'leri normal veya hafifçe yüksek, TG hafif-orta derecede yüksek ve total kolesterol (TK)/HDL-k ≥ 4 olup ortalama lipid değerleri TK: 5.5 mmol, TG: 2.4 mmol, LDL: 3.4 mmol, HDL: 1 mmol idi. Hastalar 3 yıl, ortalama 38 ay bu tedaviyi sürdürdüler. Bazı hastalar 5 yıl süreyle tedavi edilmiştir. Ateroskleroz progresyonu veya regresyonu anjiyografik olarak araştırılmıştır. Tedavi sonunda lipid fraksiyonlarında plasebo grubuna göre TK'de %10, LDL-k'de %8, TG'de %30 azalma, HDL-k'de %6 artış saptanmıştır. Anjiyografik parametrelerde ise diffüz lezyonlarda ortalama lümen çapında fenofibrat ile %25 daha az progresyon, fokal lezyonlarda ise minimal lümen çapında %40 daha az progresyon olduğu gözlenmiştir ($p=0.029$). Bu çalışmanın sonuçları sekonder koruma çalışmalarının diyabetiklere ait altgrup analizlerinde saptanan bulgularla karşılaştırıldığında 4S (1) haricinde diğerleriyle benzerlik göstermektedir (Tablo 2). 4S'de diyabetik hasta sayısı az olduğu gibi lipid profilleri de farklıdır.

Anjiyografik olarak lezyon progresyonunu araştıran çalışmalardan biri de "Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial" dir (BECAIT) (32). BECAIT'de Mİ geçirmiş ve koroner anjiyografisinde %20'den fazla darlık yapan enaz bir aterosklerotik lezyon bulunan 92 hastanın bezafibratla 5 yıl izlenmesi sonrasında yapılan kontrol anjiyografilerinde ortalama lümen çapındaki değişim bezafibrat grubunda 0.13 mm daha az bulunmuştur. Koroner olaylarda da anlamlı azalma gözlenmiştir. Statinlerle yapılan MA-

Tablo 2. Diyabetiklerde risk azalması

Çalışma	Çalışma detayları	Risk azalması (%)
DAIS (31)	Primer ve sekonder koruma Fenofibrat	23
CARE (3)	Lipid profili DAIS'e benzer Pravastatin	25
LIPID (30)	Lipid profili DAIS'e benzer Pravastatin	19
4S (1)	↑ LDL-k, ↓ TG Simvastatin	55
VA-HIT (28)	↓ HDL-k, ↓ LDL-k Gemfibrozil	24

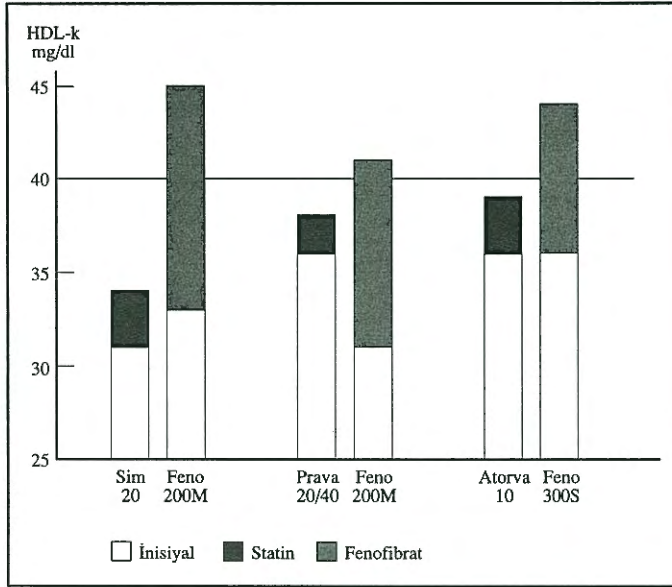
AS (33) (0.08 mm daha az progresyon) ve REGRESS (34) (0.06 mm daha az progresyon) çalışmalarıyla karşılaştırılacak olursak lipid değişimlerinde bariz farklılıklar olmasına rağmen anjiyografik değişiklikler benzerdir.

Fibratların klinik kullanım alanları

Hipertrigliseridemi hastalarının tedavisinde seçilecek ilk ilaç olarak fibratlar tavsiye edilmektedir (35-36). Tip IV ve V dislipidemik kişilerde fenofibrat ile yapılan çalışmalarda TG düzeylerinin %35-65 oranında azaldığı gösterilmiştir (37). Hipertrigliseridemi hastalarda en önemli düşüş çok düşük dansiteli lipoproteinlerdedir (VLDL) (38). VLDL'nin kompozisyonunu da değiştirir, büyük VLDL partiküllerinin konsantrasyonu azalır (21,39). TG düzeyi azalırken HDL-k düzeyi artar ve total kolesterol düzeyinde de kısmi bir azalma gözlenir (38). Fibratlar aynı zamanda postprandiyal hiperlipemiyi ve dolayısıyla aterosklerotik riski azaltırlar (40-41).

Fibratlar HDL-k'de aşırı bir yükselmeye neden olurlar. Fibrat tedavisi ile HDL-k düzeyinin ortalama %15-20 oranında arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16,35,42). Bu etki başlangıç HDL düzeyi ile ilişkilidir ve HDL-k <35 mg/dl olduğunda artış çok belirgindir, %40-50 arasında değişir. Düşük HDL-k değerleri istikrarlı bir şekilde 40mg/dl ve üzerine çıkar (43). Düşük HDL-k'li hastalarda hedef HDL-k düzeyini sağlamakta fibratlar statinlere üstündür (Şekil 2) (44-46).

Fibratlar primer hiperkolesteroleminin tedavisinde ilk seçilecek ilaç olmamakla beraber yeni jenerasyon fibratların LDL-k düzeylerini etkili bir şekilde azalttıkları bildirilmiştir (46). Bununla birlikte hiperkoles-



Şekil 2. Statin ve fenofibratın HDL-k üzerine etkisi (44-46).

Kısaltmalar: Sim: simvastatin, Feno: fenofibrat, Prava: pravastatin, Atorva: atorvastatin.

terolemik kişilerin fibrat tedavisine verdikleri cevap heterojendir. Tedaviye cevapsızlık olabildiği gibi bazan da paradoksal olarak LDL-k düzeyi yükselebilir (47,48). LDL-k üzerindeki en olumlu etkisi küçük yoğun LDL partiküllerinin konsantrasyonunu azaltması, büyük daha az yoğun LDL partiküllerinin miktarını artırmasıdır. Bu büyük LDL partikülleri daha az oksidasyona uğrayan, dolayısıyla aterosjeniteleri daha az olan partiküllerdir (49). Fibratlar kombine hiperlipidemide statinlere alternatif oluşturabilirler (35). LDL-k yüksekliği ile birlikte olan dislipidemilerde klavuzlar ilk tedavi seçeneği olarak statinleri önermektedir. Kılavuzlara göre LDL-k >100 mg/dl olan hastaların tümüne statin başlamak gerekiyorsa da sınırda yüksek LDL-k (100-130 mg/dl) ve düşük HDL-k'si olan hastalarda statinlerin yararlı olduğuna dair bir klinik kanıt henüz yoktur. CARE (3) ve LIPID (30) çalışmalarında başlangıç LDL-k düzeyleri < 125 mg/dl olan hastalarda pravastatinin kardiyovasküler ölüm ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü riskini azaltmadığı görülmüştür. Buna karşılık düşük LDL ve HDL-k düzeylerine sahip hastalarda yapılan VA-HIT (28) (ortalama LDL-k = 111 mg/dl, HDL-k = 32 mg/dl ve TG = 160 mg/dl) aynı son noktalar için %22'lik bir azalma göstermiştir. Bu bulgulara dayanılarak koroner kalp hastalığı bulunan bir kişide LDL-k < 130 mg/dl ve HDL-k < 40 mg/dl ise statin yerine fibrat kullanılmasının daha yararlı

olacağı ifade edilmektedir (50-51). VA-HIT (28)'in önemli sonuçlarından biri de diyabetiklerde sağlanan %24'lük rölatif risk azalmasıdır. Helsinki Kalp Çalışması (27) ve BIP (29) çalışmalarının subgrup analizleri de dikkate alındığında fibratların metabolik sendromlu hastaların dislipidemilerinin tedavisinde de etkili olabilecekleri aşikardır.

Kombine hiperlipidemide sinerjik etki için statin-fibrat kombinasyonunun kullanılabilirliği ve lipid düşürücü etkinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (35,51-54). FACT çalışmasında (54) fluvastatin ve bezafibrat kombinasyonunun miks dislipidemide monoterapiye kıyasla daha etkili olduğu ve bir yıllık tedavi sonrasında önemli bir komplikasyon görülmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte statin-fibrat kombinasyonu ile sporadik de olsa ağır miyopati ve rabdomiyolizis vakaları görülmüştür (55,56). Statin-fibrat kombinasyonunun kullanıldığı

36 klinik çalışma ve 29 olgunun incelendiği bir çalışmada (57) da kombine tedavinin kas harabiyetini artırdığı (%0.12) ifade edilmiştir. Son olarak serivastatin-gemfibrozil kombinasyonuna bağlı olarak ölüm vakalarının görülmesi üzerine serivastatinin araştırmalar sonuçlanıncaya kadar kullanımdan kaldırıldığı firma tarafından bildirilmiştir. Genel kanı statin-fibrat kombinasyonundan böbrek veya başka ağır hastalığı olanlar ile 70 yaş üzerindeki hastalarda, kadınlarda, fazla ilaç kullananlarda ve algılama bozukluğu olanlarda kaçınılması ve kombine tedavi gereken hastaların yakından takibi yönündedir. Kombine tedavinin yeri ve güvenilirliği hakkında bir primer korunma çalışması olan ve diyabetiklerde sürdürülen "Lipids in Diabetes Study"(LDS) (58) sonlandığında daha detaylı bilgi elde etmek mümkün olacaktır. Toplam 5000 kişinin 5 yıl süreyle takip edileceği bu çalışmada serivastatin ile fenofibratın etkinliği kıyaslanacağı gibi 1250 hastada kombine tedavi uygulanacaktır.

Sonuç olarak fibratlar düşük HDL-k ile birlikte olsun veya olmasın TG ve TG-zengin lipoproteinlerin arttığı durumlarda, kombine hiperlipidemide, diyabetik dislipidemide ve statinlerin yararına dair klinik kanıtın henüz olmadığı normal veya düşük LDL-k ve düşük HDL-k'nin birlikte bulunduğu (LDL-k <125 mg/dl ve HDL-k <40 mg/dl) dislipidemilerde ilk seçenek ilaç olarak güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: 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, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-7
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001-9
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Distribution of lipids in 8500 men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1196-201
5. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al: Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *JACC* 1992; 19: 792-802
6. Assman G, Cullen P, Schulte H: The Munster Heart Study (PROCAM) results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19:A2-A11
7. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A: Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84
8. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al: Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506
9. Jacobs DR, Mebane IL, Bangdiwala SI, Crigui MH, Tyroler HA: High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the lipid research clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 32-47
10. Castelli WP: The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112: 432-7
11. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36
12. Hokanson JE, Austin MA: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-29
13. Onat A, Yıldırım B, Uslu N, ve ark: Türk erişkinlerinde plazma lipoprotein ve apolipoproteinleri: genel düzeyler, risk faktörleriyle ilişkileri ve kadınlarda HDL'nin koroner risk belirleyiciliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:72-9
14. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B: Which fasting triglyceride levels best reflect coronary risk? Evidence from the Turkish adult risk factor study. *Clin Cardiol* 2001; 24: 9-14
15. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolic sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:274-85
16. Tikkanen M: Fibric acid derivatives. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 29-33
17. Shepherd J: The fibrates in clinical practise: focus on micronised fenofibrate. *Atherosclerosis* 1994; 110 (Suppl): 55-63
18. Guay David RP: Micronised fenofibrate: A new fibric acid hypolipidemic agent. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1083-103
19. Schoonjans K, Sataels B, Auwerx J: Role of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in mediating effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37: 907-25
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. Dacet C, Cavelero E, Martin C, Girardot G, Jacotot B: Effect of gemfibrozil on the concentration and composition of very low density and low density lipoprotein subfraction in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis* 1995; 113: 1-9
22. Packard CJ: Overview of fenofibrate. *Eur Heart J* 1998; (Suppl A): 62-5
23. Schonfeld G: The effects of fibrates on lipoprotein and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; 111: 161-74
24. Committee of Principal Investigators: A co-operative trial in the prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40: 1069-118
25. Committee of Principal Investigators: WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1980; 2: 379-85
26. Committee of Principal Investigators: WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1984; 15: 600-4
27. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 1987; 317: 1237-45
28. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, at all for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341:410-8
29. Behar S, Brunner D, Kaplinsky E, Mandelzweig L, Benderly M: For the BIP Study Group: Secondary pre-

vention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 21-7

30. The long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) study group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339:1349-57

31. Stainer G: The diabetes atherosclerosis intervention study (DAIS): interim lipid results, *Diabetes* 1999; presented at American Diabetes Association 59th Scientific Session June 19-22, 1999; San Diego

32. Ericson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U: Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-53

33. The MAAS investigators: Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicentre anti-atheroma study (MAAS). *Lancet* 1994; 334: 633-8

34. Jukema JE, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al: On behalf of the REGRESS study group. Effect of lipid lowering by pravastatin on progression of coronary artery disease in symptomatic man with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: the regression growth evaluation statin study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40

35. 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

36. European Atherosclerosis Society: The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988; 9: 571-660

37. 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: 69-82

38. Bradford R, Goldberg A, Schonfeld G, Knopp R: Double-blind comparison of bezafibrate versus placebo in male volunteers with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1992; 92: 31-40

39. Simo I, Yakichuk J, Ooi T: Effect of gemfibrozil and lovastatin on postprandial lipoprotein clearance in the hypoalphalipoproteinemia, and hypertriglyceridemia syndrome. *Atherosclerosis* 1993; 100: 55-64

40. Phillips NR, Waters D, Havel JR: Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation* 1993; 88: 2762-70

41. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A: Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 83-97

42. Malmendier C, Deicroix C: Effects of fenofibrate on high and low density lipoprotein metabolism in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1985; 55: 161-9

43. Poulter N: The impact of micronised fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-targets in 7098 patients with dyslipidemia. *Br J Cardiol* 1999; 6: 682-5

44. 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: 563-70

45. Ducobu J, Vanhaelst L, Pometta D, et al: A randomised double-blind, comparative, multinational study on lipid lowering effects of 200 mg micronised fenofibrate or 20 mg pravastatin in type II dyslipidaemic patients (abstract) 66th European Atherosclerosis Society 1996 jul 13; Florence, 209

46. Adkins JC, Faulds D: Micronised fenofibrate: A review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 1997; 54: 615-33

47. Goldberg R, La-Belle P, Zupkis R, Ronca P: Comparison of the effects of lovastatin and gemfibrozil on lipids and glucose control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990; 66: 16B-21B

48. Pasternak R, Brown L, Stone P, Silverman D, Gibson C, Sacks F: Effect of combination therapy with lipid-reducing drugs in patients with coronary heart disease and normal cholesterol levels: a randomised, placebo-controlled trial: Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 529-40

49. Demant T, Packard C: In vivo studies of VLDL metabolism and LDL heterogeneity. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl H): 7-10

50. Rubins HB, Collins D, Robins SJ: The VA HDL Intervention Trial: clinical implication. *Eur Heart J* 2000; 21: 1113-5

51. Haffner SM: Secondary prevention of coronary heart disease. The role of fibric acids. *Circulation* 2000; 102:2-4

52. Ellen RLB, McPherson R: Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81:(Suppl B): 60-5

53. Farnier M, Dejager S, French Fluvastatin Study Group: Effect of combined fluvastatin-fenofibrate therapy compared with fenofibrate monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2000;85:53-7

54. Paucillo P, Borqino C, Paoletti R, Mariani M, Mancini M: Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patient with mixed hyperlipidemia (FACT Study). *Atherosclerosis* 2000; 150: 429-36

55. Pierce R, Wysowski DK, Gross TP: Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264: 71-5

56. Marais GE, Larson KK: Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. *Ann Int Med* 1990; 112: 228-30

57. Sheek A, Ferrill MJ: Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17

58. Wiklund O: Treating lipids in cardiovascular disease: new directions. *Eur Heart J* 2001; (Suppl B): 27-31