

# Primer Hiperlipidemili Hastalarda Fenofibrat'ın Etkinliğinin ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

Prof. Dr. Esmeray ACARTÜRK, Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ

LİPOFEN® SR Çalışma Grubu Adına

## ÖZET

Fenofibrat'ın Türk toplumunda etkinlik ve güvenilirliğini saptamak amacıyla, uygun hipolipidemik diyetle yanıt vermeyen, yaşları 31 - 74 arasında değişen ( $54 \pm 7$ ) 249 hastaya günde tek doz 250 mg kontrollü salım yapan fenofibrat verildi. Etkinlik ve güvenilirlik parametreleri tedavi başlangıcında, 8. ve 12. haftalarında değerlendirildi.

12 haftalık tedaviden sonra, başlangıç değerlerine göre total kolesterol düzeyinde %14.82 ( $p < 0.0001$ ), LDL kolesterol düzeyinde %13.01 ( $p < 0.001$ ), trigliserid düzeyinde %40.65 ( $p < 0.0001$ ), fibrinojen düzeyinde %8.27 ( $p < 0.01$ ) oranında azalma, HDL kolesterol düzeyinde ise %18.42 ( $p < 0.0001$ ) oranında artma saptandı. Güvenilirlik parametrelerinde (SGOT, SGPT, CPK, GGT, üre, kreatinin) ise anlamlı değişiklik saptanmadı. Fenofibrat'ın etkin ve güvenilir bir hipolipidemik ajan olduğu, toplumumuzda sıklıkla rastlanan yüksek trigliserid düzeyini düşürmede etkisinin belirgin olduğu, ayrıca bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen fibrinojen düzeyinin de düşürülmesini sağladığı sonucuna varıldı. Düşük HDL kolesterol düzeyine de anlamlı olarak olumlu etki yapması ilacın ek bir yararı olarak değerlendirildi.

**Anahtar kelimeler:** Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, fenofibrat

Plazma lipid değerlerinin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişimindeki rolünü inceleyen çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Elde edilen veriler hiperkolesteroleminin ateroskleroza neden olduğunu, hipertrigliserideminin ise koroner kalp hastalığı riskini artırdığını göstermiştir (1). Hipertrigliseridemi ile birlikte, HDL kolesterol düzeyinin düşük olması, koroner kalp hastalığı görülme sıklığını önemli derecede artırmaktadır (2). Toplum kaynaklı ileriye dönük çalışmalar, plazma trigliserid düzeyi yüksekliğinin, erkeklerde %32, kadınlarda ise %76 oranında kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını göstermiştir (3). Diğer risk faktörleri ile HDL kolesterol düzeyi de değerlendirmeye katıldığında risk oranı erkeklerde %14, kadınlarda ise %37'ye inmekte, ancak istatistiksel anlamlılığını korumaktadır (3). Yüksek plazma trigliserid düzeyinin de bağımsız bir kar-

diyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir (3). Orta yaşlı erkeklerde hipertrigliseridemi bulunması, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyine bağlı olmaksızın, kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Hastalık riskinin 60 yaşın üzerindeki kişilerde artmaması, yüksek trigliserid düzeyinin, erken koroner kalp hastalığı oluşumu ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir (4).

Ayrıca fibrinojen düzeyinin trombotik komponentli hastalıkların oluşum oranını etkilediği saptanmıştır. Fibrinojen düzeyinin koroner kalp hastalığı oluşumunda, diğer majör risk faktörleri ile eş önemde bir predispozan faktör olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir (5).

Türk toplumunda lipid değerleri incelendiğinde, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyi diğer toplumlara oranla daha düşük, trigliserid düzeyi ise daha yüksek bulunmuştur (6,7).

Bu çalışmada total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve fibrinojen düzeylerinde azalma, HDL kolesterol düzeyinde ise artış sağlayan fenofibrat'ın toplumumuzda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Uygun hipolipidemik diyet (Türk Kardiyoloji Derneği tarafından hazırlanan *Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Klavuz*'a göre birinci ve/veya ikinci basamak diyeti) uygulanmasına karşın, sabah aç karnına alınan kan örneklerinde plazma total kolesterolü >240 mg/dl, plazma LDL kolesterolü >160 mg/dl, HDL kolesterolü düşük ya da normal, plazma trigliseridi >400 mg/dl olan ve iki ya da daha fazla risk faktörü bulunan kişiler çalışmaya alındı.

Tip II diyabet hariç sekonder hiperlipidemiler, alkol bağımlıları, 3 aydan daha kısa bir süre içinde miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar, plazma transaminazları normalin 2 katı yükseklikte olanlar, aktif karaciğer hastalığı, safra kesesinde aktif hastalığı ya da taş, ciddi ve aktif böbrek hastalığı, ciddi kalp yetersizliği, kronik pankreatiti, önemli gastrointestinal rahatsızlığı, psikiyatrik bozukluğu, fibrik asit türevlerine aşırı duyarlılığı olanlar ve aşırı obezler (VKİ > 40) çalışma dışı bırakıldı.

Onbir merkezde yapılan çalışmaya 275 hasta ile başlandı. Uygulanacak yöntem hastalara anlatıldı ve sözlü onayları alındı. Kontrolleri düzenli yapamayan 21 hasta ve yan etkiler nedeniyle tedaviyi sürdüremeyen 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Düzenli olarak kontrollere gelen, yaşları 31 - 74 arasında (yaş ortalaması  $54 \pm 7$ ) 121 erkek ve 128 kadın, toplam 249 hastanın çalışmayı tamamladığı kabul edildi ve bu hastalara ait veriler istatistik değerlendirmeye alındı. Çalışmaya katılan hastalara günde 1 kez akşam yemeği sırasında 250 mg SR formunda fenofibrat (Lipofen® SR) 3 ay süreyle uygulandı.

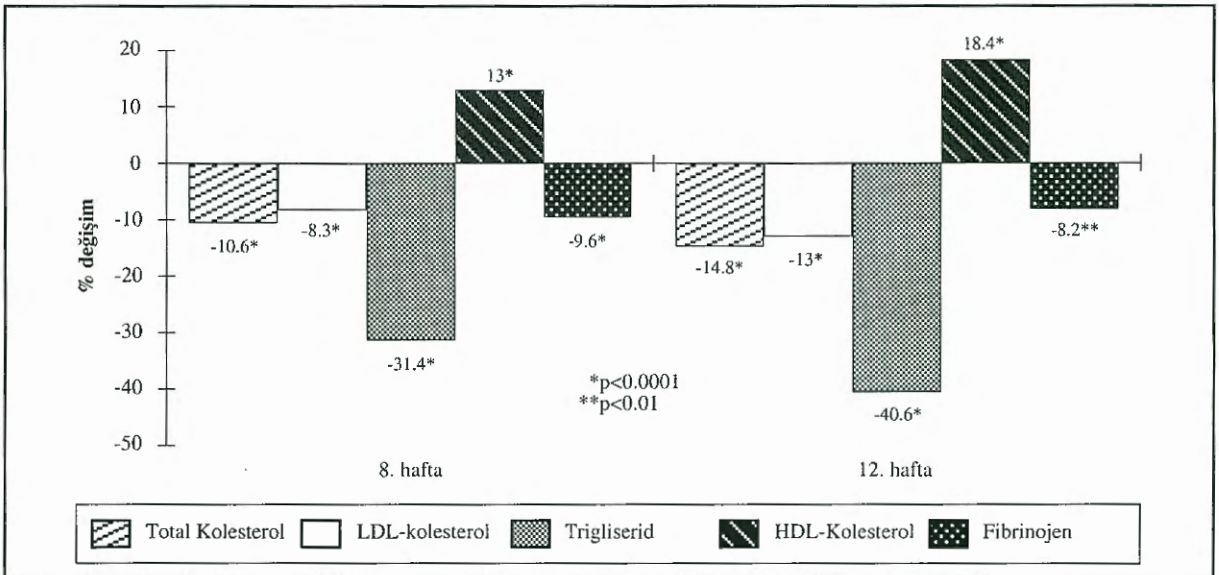
Tedaviden önce, tedavinin 8. ve 12. haftalarında öngörülen fizik muayene, laboratuvar incelemeleri (plazma total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, fibrinojen, SGOT, SGPT, CPK) yapıldı. GGT, LDH, üre, kreatinin, açlık kan şekeri ölçümleri de başlangıçta ve 12. haftada olmak üzere 2 kez değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar t-testi ve eşli-t-testi uygulanarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmanın 8. ve 12. haftalarında yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde, tedavi öncesi değerlere göre, etkinlik parametreleri olan plazma total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı azalma, HDL kolesterol düzeyinde ise anlamlı artış saptanmıştır. Güvenilirlik parametrelerinde (SGOT, SGPT, CPK, GGT, LDH, üre, kreatinin) saptanan değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gastrointestinal rahatsızlık ve cilt döküntüleri nedeniyle 5 kişinin sürdüremediği çalışmayı 249 kişi tamamladı.

Başlangıç, 8. hafta ve 12. hafta plazma total kolesterol değerleri sırasıyla  $269.1 \pm 58.3$ ,  $238.9 \pm 50.9$ ,

$227 \pm 48.8$  bulundu ( $n=249$ ). Plazma total kolesterolünün, 8. haftadaki kontrolünde başlangıç değerlerine göre %10.6, 12. haftada ise, %14.8 oranında azalma saptandı (sırasıyla:  $p<0.0001$  ve  $p<0.0001$ ) (Şekil 1, Tablo 1). Başlangıç, 8. hafta ve 12. hafta plazma LDL-kolesterol değerleri sırasıyla  $163.6 \pm 55$ ,  $149.5 \pm 44.9$ ,  $141.8 \pm 42$  bulundu ( $n=249$ ). Plazma LDL kolesterol düzeyinde, başlangıç değerlerine göre 8. haftada %8.3, 12. haftada ise %13 oranında azalma saptandı (sırasıyla  $p<0.0001$  ve  $p<0.0001$ ) (Şekil 1, Tablo 1). Başlangıç, 8. hafta ve 12. hafta plazma trigliserid değerleri sırasıyla  $336.2 \pm 173.4$ ,  $230.7 \pm 134.5$ ,  $200.3 \pm 109.3$  bulundu ( $n=249$ ). Plazma trigliserid düzeyindeki azalma, başlangıç değerlerine göre, 8. haftada %31.4, 12. haftada ise %40.6 oranında idi (sırasıyla  $p<0.0001$  ve  $p<0.0001$ ) (Şekil 1, Tablo 1). Başlangıç, 8. hafta ve 12. hafta plazma HDL-kolesterol değerleri sırasıyla  $38.2 \pm 10$ ,  $43.4 \pm 11.9$ ,  $44.9 \pm 12.9$  bulundu ( $n=249$ ). Plazma HDL kolesterol düzeyinde başlangıç değerlerine göre, 8. haftada %13, 12. haftada %18.4 oranında artışlar tesbit edildi (sırasıyla  $p<0.0001$  ve  $p<0.0001$ ) (Şekil 1, Tablo 1). Başlangıç, 8. hafta ve 12. hafta plazma fibrinojen değerleri sırasıyla  $353.4 \pm 144.5$ ,  $306.3 \pm 147.3$ ,  $306.4 \pm 147.3$  bulundu ( $n=249$ ). Plazma fibrinojen düzeyindeki azalma ise, 8. haftada %9.6, 12. haftada %8.2 olarak bulundu (sırasıyla  $p<0.0001$  ve  $p<0.01$ ) (Şekil 1, Tablo 1). Diğer laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 2). Çalışmayı tamamlayan 249 kişinin 11'in-



Şekil 1. Plazma total kolesterol, LDL - kolesterol , trigliserid, HDL - kolesterol ve fibrinojen düzeylerinde başlangıç değerlerine göre % değişim

Tablo 1. Plazma total kolesterol, LDL - kolesterol , trigliserid, HDL - kolesterol ve fibrinojen başlangıç, 8. hafta, 12. hafta ortalama değerleri

PARAMETRE (mg/dl)	Başlangıç Ortalama Değeri ± standart sapma (n=249)	8. Hafta Ortalama Değeri ± standart sapma (n=249)	12. Hafta Ortalama Değeri ± standart sapma (n=249)
Total Kolesterol	269.1 ± 58.3	238.8 ± 50.9*	227.0 ± 48.8*
LDL-Kolesterol	163.6 ± 55.0	149.5 ± 44.9*	141.8 ± 42.0*
Trigliserid	336.2 ± 173.4	230.7 ± 134.5*	200.3 ± 109.3*
HDL-Kolesterol	38.2 ± 10.0	43.4 ± 11.9*	44.9 ± 12.9*
Fibrinojen	353.4 ± 144.5	306.3 ± 147.3*	306.4 ± 145.2**

\*p&lt;0.0001; \*\*p&lt;0.01

Tablo 2. Çalışma başlangıcı, 8. ve 12. haftalarda saptanan güvenlik parametreleri

PARAMETRE (mg/dl)	Başlangıç (n=249)	8. Hafta (n=249)	12. Hafta (n=249)
SGOT	25.1 ± 8.3	25.7 ± 8.48 (p<0.2)	25.3 ± 9.1 (p<0.7)
SGPT	25.3 ± 10.7	26.7 ± 10.3 (p<0.06)	26.8 ± 10.4 (p<0.05)
CPK	87.7 ± 51.6	91.7 ± 57.9 (p<0.2)	94.0 ± 47.7 (p<0.1)
GGT	30.3 ± 21.8	-	28.1 ± 18.7 (p<0.1)
LDH	303.7 ± 123.5	-	302.1 ± 123.1 (p<0.8)
Üre	19.8 ± 10.6	-	19.8 ± 8.6 (p<0.9)
Kreatinin	1.0 ± 1.6	-	1.2 ± 2.0 (p<0.09)
Açlık Kan Şekeri	101.7 ± 20.5	-	104.6 ± 28.3 (p<0.06)

de (%4.4) gastrointestinal rahatsızlık, 4'ünde (%1.6) kas ağrısı yakınması oldu, 5'inde de cilt döküntüsü (%2) saptandı. Toplam yan etki oranı %8 idi.

## TARTIŞMA

HMG - CoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltan ve üçüncü jenerasyon fibrinik asit türevi olan fenofibrat, Fredericson sınıflamasına göre tip IIa, IIb, III, IV ve V dislipidemilerde endikedir (8-12). Fenofibrat kolesterol ve trigliserid metabolizmasının hem sentez, hem de katabolizma aşamalarında etkilidir (9).

Fenofibrat lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak, trigliserid zengin lipoprotein katabolizmasını artırır (9). Ayrıca yağ asidi sentezi, trigliserid sentezi, VLDL sentezi ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (9,12,13). Fenofibrat'ın HDL kolesterol düzeyinde sağladığı artış, trigliserid zengin lipoproteinlerin azalmasına bağlı olarak, trigliserid ve kolesterol esterleri arasındaki değişimin artmasının sonucudur (9). Fenofibrat karaciğer hücrelerinde LDL reseptör-

lerini uyararak, kolesterolün plazmadan karaciğere alımını ve safra asitleri halinde safraya atımını artırır (107). Fenofibrat aterojenik LDL profilini, yoğun LDL subfraksiyonu düzeyini azaltarak ve büyük, düşük yoğunluklu, hücresele LDL reseptörlerine bağlanma yeteneği yüksek LDL partiküllerinin düzeyini yükselterek değiştirir (12,14). Fenofibrat LDL'nin modifiye bir formu olan, protrombotik etkili lipoprotein LP(a) düzeyinde de azalma sağlar (12,15). Yapılan son çalışmalar, çekirdek hormon reseptörleri grubundan olan peroksizom proliferatör aktive reseptörlerin (PPAR), fenofibrata duyarlı olduğunu göstermiştir (12,14). Fenofibrat'ın HDL kolesterol düzeyine olumlu etkisini PPAR'inin HDL'nin başlıca apolipoproteinini olan apo AI ve apo AII genlerinin transkripsiyonunu kontrol ederek sağladığı öne sürülmüştür (12). Trigliserid düzeyinde azalmaya yol açan bir dizi etkinin de PPAR'inin fenofibrat tarafından aktivasyonu sonucunda gerçekleştiği ve trigliserid zengin lipoproteinlerin lipoliz ve plazma klirensinin lipoprotein lipaz endüksiyonu ile artması, bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan apo CII ekspresyonunun azalması, yağ asitlerinin β-oksidasyonunun artması, yağ

asidi ve trigliserid sentezinin azalması, VLDL sentez ve sekresyonunun azalması gibi mekanizmaların bu azalmada rol oynadığı düşünülmektedir (12).

Fenofibrat, lipid düşürücü özelliğinden bağımsız etkilere de sahiptir. Plazma fibrinojen düzeyinde, eritrosit ve trombosit agregasyonunda, trombosit kökenli büyüme faktörünün (PDGF) uyarıcı etkisinde ve ürik asit düzeyinde azalma sağlar (9,11,16,17).

Daha önce yapılan klinik çalışmalar fenofibrat'ın yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürdüğünü ve düşük HDL kolesterol düzeyini ise yükselttiğini göstermiştir (18). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da bu yöndedir. Çalışmamızda, 12. hafta sonunda total kolesterol düzeyinde saptanan azalma (%14.8), daha önce çeşitli araştırmacıların elde ettiği sonuçlara benzer oranda idi (15.8, %18.6, %14) (9,19,20). Gemfibrozil ile yapılan Helsinki Kalp Çalışması'nda total kolesterol düzeyindeki azalma ise %10 oranında idi (21). Çalışmamızda LDL kolesterol düzeyinde %13.01 oranında saptanan azalma, daha önce yapılan çalışmalara kıyasla, daha yüksek oranda bulundu (%6.1) (19). Helsinki Kalp Çalışması'nda ise LDL kolesterol düzeyinde gemfibrozil ile sadece %11 oranında bir azalma saptandı (21). Çalışmamızda fenofibrat'ın trigliserid düzeyine etkisi 8 hafta sonunda %31.47 azalma çok belirgindi.

Schwartzkopff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 hafta fenofibrat tedavisinden sonra trigliserid düzeyinde %35 oranında azalma saptanmıştı (22). Çalışmamızda ise 12. hafta sonunda %40.65 oranında azalma sağlandı. Bu sonuç daha önce yapılan fenofibrat çalışmalarında alınan sonuçlarla uyumluydu (sırasıyla %44.6 ve %45.4) (19,20). Aradaki farkın başlangıç ortalama değerlerinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünüldü (sırasıyla 301mg/dl, 300mg/dl ve çalışmamızda 337mg/dl). Gemfibrozil ile yapılan Helsinki Kalp Çalışması'nda ise trigliserid düzeyinde %43 oranında azalma elde edilmişti (21). Simvastatin ile yapılan 4S ve MAAS çalışmalarına kıyasla, trigliserid düzeyindeki azalma bizim çalışmamızda belirgin biçimde daha fazlaydı (sırasıyla %17, %10 ve %40.6). Plazma HDL kolesterol düzeyindeki artış, bizim çalışmamızda (17.61) diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda idi. Daha önce yapılan çalışmalarda fenofibrat ile HDL kolesterol düzeyinde %15.3, ve %4.8 oranında artış saptanmıştı

(19,20). Aradaki farkın, bu çalışmalarda başlangıç ortalama HDL kolesterol düzeylerinin bizim çalışmamıza göre daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü (sırasıyla 49 mg/dl, 47.8 mg/dl, 38.4 mg/dl). Helsinki Kalp Çalışması'nda gemfibrozil ile elde edilen HDL kolesterol artışı %10 oranında idi. Simvastatin ile yapılan 4S ve MAAS çalışmalarında HDL kolesterol düzeyinde saptanan artışlar ise daha düşük oranlarda idi (sırasıyla %8 ve %9) (23,24).

Çalışmamızda plazma fibrinojen düzeyinde 8. haftada %9.7, 12. haftada ise %8.3 oranında anlamlı bir düşme meydana gelmiştir. Onikinci haftada görülen artışın nedenini açıklamak mümkün olamamıştır. de la Serna ve ark (16) tarafından yapılan çalışmada da fibrinojen düzeyinde, zaman içinde, azalmış değerlerde bir artış olduğu görülmüş ve bu artışa bir açıklama getirilememiştir. Çalışmamızda 12. haftanın sonunda bulunan fibrinojen düzeyi tedaviden önceki düzeye göre hala anlamlı olarak düşük seyretmektedir.

Plazma transaminazlarındaki ve CPK, GGT, LDH, üre, kreatinin ve açlık kan glikozundaki değişimler klinik olarak anlamlı değildi.

Fenofibrat tedavisi sırasında görülebilecek yan etkiler hafif ve geçicidir (9). Gastrointestinal rahatsızlık, cilt döküntüleri, baş ağrısı ve kas ağrısı sık görülebilen yan etkilerdir (25). SGOT, SGPT ve CPK düzeylerinde görülebilecek yükselmeler tedavinin kesilmesini gerektirecek oranda değildir (25). Yapılan klinik çalışmalar, fenofibrat'ın uzun süreli kullanımlarda bile, safra taşı yapımına neden olmadığını göstermiştir (25). Çalışmamızda da gastrointestinal rahatsızlık, kas ağrısı ve cilt döküntüleri dışında yan etkiye rastlanmamıştır.

Sonuçta, fenofibrat'ın hipolipidemik bir ajan olarak etkin ve güvenilir olduğu kanısına varılmıştır. Özellikle toplumumuzda yaygın olduğu bilinen hipertrigliserideminin tedavisinde etkinliği daha yüksektir. Yine toplumumuzda yaygın olan düşük HDL düzeyine de anlamlı olarak olumlu etki yapması ilacın ek bir yararı olarak değerlendirilebilir. Fenofibrat, bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen fibrinojen düzeyinin de düşmesini sağlamakta ve yan etki profilinin uygunluğu da kullanımını kolaylaştırmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar fenofibrat'ın klinik kullanımdaki yerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

## Lipofen® SR Çalışma Grubu

(soyadı alfabetik sıralamasına göre)

Prof. Dr. Esmeray ACARTÜRK, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Dr. Ferit AKGÜL, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Doç. Dr. Berkten BERKALP, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr. Jale CORDAN, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr. Necmi DEĞER, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr. Nergiz DOMANIÇ, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr. Övsev DÖRTLEMEZ, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr. Çetin EROL, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Dr. Birsen ERSEK, Siyami Ersek GKDC Merkezi, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr. Deniz GÜZELSOY, İstanbul Üniversitesi, Haseki Kardiyoloji Enstitüsü, Prof. Dr. Sezer KARCİER, İstanbul Üniversitesi, Haseki Kardiyoloji Enstitüsü, Prof. Dr. Ferhan ÖZMEN, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Prof. Dr. Olcay SAĞKAN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Doç. Dr. Yıldırım SEYİTHANOĞLU, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Dr. Tezer ULUSOY, Siyami Ersek GKDC Merkezi

## KAYNAKLAR

1. Scott MG: Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18B - 25B
2. William PC: Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70: 3H - 9H
3. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL: Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81:7B - 12B
4. Gerd A, Helmuz S, Arnold VE: Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein Lp(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84
5. The Framingham Study: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258: 1183-6
6. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükaray Y: Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. *J Epidemi Commun Hlth* 1992; 46: 47:-6
7. Tokgözoğlu L: Türklerde kolesterol ve trigliserid değerleri: Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığının Dünü ve Bugünü. *TEKHARF Çalışmasının Sağladığı Üç Boyutlu Harita* 1996; 45-59
8. Föger B, Drexel H, Hopferwieser T et al: Fenofibrate improves postprandial chylomicron clearance in IIB hyperlipoproteinemia. *Clin Invest* 1994; 72: 294-301
9. Balfour JA, McTavisch D, Heel RC: Fenofibrate: a

review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidemia. *Drugs* 1990; 40 (2): 260-90

10. Schneider A, Stange EF et al: Fenofibrate treatment inhibits HMG CoA reductase activity in mononuclear cells from hyperlipoproteinemic patients. *Atherosclerosis* 1985; 56:257-62

11. Kloer HU: Structure and biochemical effects of fenofibrate. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl. 5B): 3-8

12. Atkins JC, Faulds D: Micronized fenofibrate. A review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidemia. *Drugs* 1997; 54 (4): 615-33

13. Caldwell J: The biochemical pharmacology of fenofibrate. *Cardiology* 1989; 76 (Suppl.1): 33-44

14. Packard CJ: Overview of fenofibrate. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. A): 62-5

15. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A: Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type II a or II b hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994; 24: 441-9

16. de la Serna G, Cadarso C: Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile, and reduces uricemia. *Clinic Pharma Therap* 1999; 66: 166-72

17. Leschke M, Höfken H: Effect of fenofibrate on fibrinogen concentration and blood viscosity. Consequences for myocardial microcirculation in coronary heart disease. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1989; 114(24): 939-44

18. Blane GF: Review of European clinical experience with fenofibrate. *Cardiology* 1989; 76(Suppl. 1): 1-13

19. Robert HK: Review of the effects of fenofibrate on lipoproteins, apoproteins, and bile saturation, US studies. *Cardiology* 1989; 76(Suppl. 1): 14-22.

20. Brown WV et al: Effects of fenofibrate on plasma lipids. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 670-8

21. Mannien V, Hurtunen JK: Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63(16): 42H-7H

22. Schwartkopf W, Luley C et al: Zur wirksamkeit von normalem und retardiertem Lipanthyl auf die lipide des blutes bei hyperlipoproteinemic. *Therapiewoche* 1983; 33: 2344-62

23. Scandinavian Simvastatin Survival Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-9

24. MAAS Investigators: Effect of simvastatin on coronary atheroma: The Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-8

25. Roberts WC: Safety of fenofibrate - US and worldwide experience. *Cardiology* 1989; 76: 169-79