



BÖLÜM 13

Fibratlar

Gökhan KÖKER¹

GİRİŞ

Fibratlar, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rolü olan nükleer reseptör peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör alfa (PPAR- α) agonistleridir. Lipoprotein lipaz aktivitesini stimüle eder, apoC-III sentezini azaltır ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini düşürebilir. Trigliserid düzeyini düşürmede en etkili ilaçlardır. Aynı zamanda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesini de artırabilir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) üzerine etkileri genellikle hipertrigliseridemik hastalarda LDL düzeyinde artışla ilişkili bulunmuştur. Genellikle iyi tolere edilirler. En sık görülen yan etkileri dispeptik yakınmalardır. Miyopati diğer lipid düşürücü ilaçlara nazaran daha nadir görülür. Fibratlar safraya kolesterol salgısını artırır ve böylece safra taşı riskinde artış meydana getirebilir. Aynı zamanda oral antidiyabetikler ve varfarin gibi antikoagülan ilaçlarla beraber kullanıldığında bu ilaçların etkilerini artırıp kan şekeri regülasyonunda bozulmalar sonucu hipoglisemi ve kanama gibi durumlara dikkat edilmelidir. Fibratların trigliserid seviyesi ciddi düzeyde yüksek olan hastalarda tercih edilmesi gereklidir. Familial disbetalipoproteinemi olgularında ve orta

düzeyde hipertrigliseridemisi olan hastalarda da ilk sıra tedavisi için kullanılır. Trigliserid seviyesi 500 altında olan hastalarda fibratların kullanımı genellikle miks dislipidemili hastalarda statinler ile kombinasyonudur. Bu hasta gruplarında kombine statin fibrat tedavisi başlarken kar zarar hesabı yapılmalı ve miyopati riski de düşünülerek karar verilmelidir (1). Fibratların statinler ile kombinasyonu miyopati riskini artırabilir. Miyopati riskinin en yüksek olduğu fibrat cinsi gemfibrozildir. Bu nedenle gebfibrozilin statinler ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Fenofibrat, siprofibrat ve bezafibratla kombinasyonda ise miyopati riskindeki artış daha düşüktür (2; 3).

HİPERTRİGLİSERİDEMİNİN TANIMI

Açlık trigliserid düzeylerinin yüksekliği ile ilgili tanımlamalara bakıldığında farklı kılavuzlarda farklı değerlerden bahsedilmiştir (4; 5). EAS ullaşı dokümanına göre trigliserid >150 mg/dL ve 880 mg/dL arasında olması hafif-orta hipertrigliseridemi, >880 mg/dL olması ise şiddetli hipertrigliseridemi olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli hipertrigliseridemi olgularında pankreatit riski de artmıştır. Yaş, cinsiyet, yaşam tarzı ve etnik köken; trigliserid düzeyini etkileyen faktörlerdendir (6).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gkhnkr@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1745-8002

vam etmek uygun değildir. Aynı zamanda kreatin kinaz yüksekliği olan ve miyopati şüphesi olan hastalarda tedaviyi durdurmak uygun olacaktır. HDL seviyeleri ciddi seviyede baskılanırsa tedaviyi sonlandırmak ve HDL takibi yapmak gereklidir. Birçok çalışmada fibratların kullanımı ile ALT, AST seviyelerinde yükselme ve hepatotoksite bildirilmiştir. Karaciğer hasarı, hepatoselüler hepatitten, kolestatik hepatite kadar uzanmaktadır. Aynı zamanda akut kolestatik hepatit, siroz ve otoimmün hepatit de bildirilmiştir. Artan transaminaz yükseklikleri genellikle hafif ve geçicidir ancak düzeyler normalin üst sınırının 3 katının üzerinde kalırsa ilacın kesilmesi gerekebilir. ALT yükselmeleri, tedavinin kesilmesinden sonraki 2 ila 4 hafta içinde normale döner. Bazı çalışmalarda ilaç kesildikten 21 ay sonra dahi transaminazların yüksek kaldığı bildirilmiştir; hatta karaciğer nakli gerektirebilecek kadar ilerleyici kolestaz ve karaciğer yetmezliği gelişebileceği rapor edilmiştir. Gemfibrozil ile karşılaştırıldığında fenofibrat ile karaciğer toksisitesi riskinde artışın daha fazla olduğu gösterilmiştir (35). Özellikle fibratlarla statinlerin kombinasyonu durumlarında miyopati ve rabdomiyoliz sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bu durum statinlerin gemfibrozil ile kombinasyonunda fenofibrat ile kombinasyonundan daha yüksektir. Eş zamanlı diyabet, böbrek yetmezliği, hipotiroidi olan ve ileri yaş hastalarda miyopati riski artmıştır (30).

KAYNAKLAR

1. Brunzell JD. 2007. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *The New England journal of medicine* 357:1009-17
2. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. 2008. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *The American journal of cardiology* 101:95-7
3. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. 2009. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes, obesity & metabolism* 11:89-94
4. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, et al. 2014. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2:655-66
5. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, et al. 2012. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97:2969-89
6. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, et al. 2011. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European heart journal* 32:1345-61
7. Triglyceride Coronary Disease Genetics C, Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. 2010. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 375:1634-9
8. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. 2007. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *Jama* 298:309-16
9. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. 2007. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama* 298:299-308
10. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, et al. 2009. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 16:121-37
11. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. 2010. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacology & therapeutics* 126:314-45
12. Rader DJ, Haffner SM. 1999. Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *The American journal of cardiology* 83:30F-5F
13. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, et al. 2005. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366:1849-61
14. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, et al. 2010. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 362:1563-74
15. Fruchart J-C, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown W, et al. 2010. Residual Risk Reduction Initiative: výzva ke snížení reziduálního vaskulárního rizika u pacientů s dyslipidemií. *Cor et Vasa* 52:212-28
16. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. 2005. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *The American journal of cardiology* 95:462-8
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, et al. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal* 41:111-88

18. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. 1987. 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. *The New England journal of medicine* 317:1237-45
19. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, et al. 1999. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *The New England journal of medicine* 341:410-8
20. 1992. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 86:839-48
21. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, et al. 2010. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375:1875-84
22. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. 2011. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 217:492-8
23. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. 2011. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology* 57:267-72
24. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. 2016. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 316:1289-97
25. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Catapano AL, Cosentino F, et al. 2015. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis. Supplements* 19:1-12
26. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, et al. 2018. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *American heart journal* 206:80-93
27. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, et al. 2007. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 370:1687-97
28. Sharma N, Ooi JL, Ong J, Newman D. 2015. The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. *Australian family physician* 44:367-70
29. Group AS, Group AES, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. 2010. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 363:233-44
30. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. 2007. Safety considerations with fibrate therapy. *The American journal of cardiology* 99:3C-18C
31. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, et al. 2012. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 60:2061-71
32. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, et al. 2009. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 29:950-5
33. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, Ehnholm C, Sullivan DR, et al. 2012. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 50:2213-9
34. Desager JP, Costermans J, Verberckmoes R, Harvengt C. 1982. Effect of hemodialysis on plasma kinetics of fenofibrate in chronic renal failure. *Nephron* 31:51-4
35. Ahmad J, Odin JA, Hayashi PH, Chalasani N, Fontana RJ, et al. 2017. Identification and Characterization of Fenofibrate-Induced Liver Injury. *Digestive diseases and sciences* 62:3596-604