

Primer Hiperkolesterolemili Vakalarda Kısa Süreli Pravastatinin Etkinliği

Abdullah DOĞAN*, Ahmet ALTINBAŞ*, Fehmi ÖZGÜNER**

* Yard. Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,

** Yard. Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, ISPARTA

ÖZET

Anjiyografik çalışmalarda, serum kolesterol düzeylerinin azaltılmasıyla, koroner aterosklerozun gerilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda, primer hiperkolesterolemili hastalarda, pravastatinin kısa süreli etkinliğini ve yan etki profili incelendi.

Diyete rağmen, hiperkolesterolemisi devam eden 26'sı erkek, 19'u kadın 45 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 55.20 ± 11.62 yılı. Aktif karaciğer hastalığı olanlar, üç ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler ve kolesterol düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Vakaların %54'ünde kesin koroner arter hastalığı vardı. Hastalara üç ay boyunca 10 mg/gün pravastatin verildi. Total kolesterolde %19 (294.40 ± 37.04 - 239.75 ± 32.76 mg/dL), LDL kolesterolde %27 (213.90 ± 36.30 - 156.37 ± 34.01 mg/dL) ve trigliseritte %30 (169.33 ± 15.45 - 118.34 ± 38.27 mg/dL) azalma gözlemlendi. HDL kolesterolde ise %17 (47.29 ± 9.63 - 55.53 ± 8.54 mg/dL) artış bulundu. Tüm sonuçlar anlamlıydı ($p < 0.0001$). Hiçbir hastada yan etki nedeniyle ilaç kesilmedi.

Sonuç olarak, primer hiperkolesterolemili vakalarda pravastatin kısa süreli etkin ve güvenilirdir. Ancak hedeflenen kolesterol seviyelerine ulaşmada 10 mg/gün dozu yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler: Pravastatin, hiperkolesterolemi, tedavi

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF SHORT-TERM PRAVASTATIN IN PATIENTS WITH PRIMER HYPERCHOLESTEROLEMIA

In angiographic studies, the regression in coronary atherosclerosis has been showed by lowering serum cholesterol levels. We examined the effectiveness and tolerability of pravastatin in patients with primer hypercholesterolemia.

In spite of diet, 45 patients (26 male, 19 female) with primer hypercholesterolemia were admitted to this study. Mean age of them was 55.20 ± 11.62 years. Patients with active hepatic disease, using drugs to affect the cholesterol levels, and having myocardial infarction in last three months were excluded. Pravastatin 10 mg/day was administered to the patients during three months. Total cholesterol dropped by %19 (239.75 ± 32.76 from 294.40 ± 37.04 mg/dL), LDL cholesterol dropped by %27 (156.37 ± 34.01 from 213.90 ± 36.30 mg/dL), triglyceride levels dropped by %30 (118.34 ± 38.20 from 169.33 ± 15.45 mg/dL) while HDL cholesterol increased by %17 (from 47.29 ± 9.63 - 55.53 ± 8.54 mg/dL). The results were significant ($p < 0.0001$). There were no patients stopping the drug owing to side-effects.

In conclusion, pravastatin can be used effective and safety in patients with hypercholesterolemia. However, 10 mg/day dose is not enough to achieve the goals.

Key Words: Pravastatin, hypercholesterolemia, treatment

GİRİŞ

Hiperkolesterolemi koroner arter hastalığı (KAH) için tedavi edilebilir bir risk faktörüdür. Anjiyografik verilere dayanan klinik çalışmada kolesterol düzeylerinin azaltılmasıyla koroner atherosklerozun yavaşladığı, hatta gerilediği gösterilmiştir (1). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre, serum kolesterolünün %1 oranında düşürülmesi KAH riskinde %2-3'lük azalmaya neden olmaktadır (2). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'nin azaltılmasıyla hem ilk hem de tekrarlayan koroner olaylar önlenmektedir (3-5). Kolesterol düzeylerini azaltmak amacıyla statin grubu ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamakta görevli hiroksimetil glutaril ko-enzim A redüktaz (HMG KoA) adlı enzimini inhibe ederler. Hücre içi kolesterol havuzunu azaltarak hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısını artırır ve LDL kolesterol düzeylerini düşürür (6). Suda çözünen bir statin olan pravastatin, KAH'a bağlı ölüm oranını azaltmaktadır (4,7).

Çalışmamızda, primer hiperkolesterolemisi olan vakalarda, statin grubundan pravastatinin, kısa süreli etkinliğini, tolerabilitesini ve yan etki profilini değerlendirmek istedik.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran primer hiperkolesterolemili vakalar alındı. Sekonder hiperkolesterolemili vakalar, üç ay içinde miyokard infarktüsü geçiren ve aktif karaciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, tedavi öncesi en az iki ay kolesterol düşürücü diyetle alındı. Diyete rağmen, kolesterol düzeyleri yüksek olanlara, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kriterlerine (8) göre, 10 mg/gün pravastatin üç ay süreyle verildi. Yan etkiler konusunda hastalar bilgilendirildi. Kalp veya başka hastalıklar nedeniyle almakta oldukları ilaçlar kesilmedi. Ancak kolesterol düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışmada dışı bırakıldı.

Başlangıçta ve üçüncü ay sonunda hastaların anemnezleri alındı, koroner arter hastalığı risk faktörleri kaydedildi, fizik muayeneleri yapıldı. 12-derivasyonlu EKG kayıtları alındı. Tam kan sayımı, total kolesterol (TK), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), serum transaminazları (aspartat transaminaz ve alanin transaminaz),

kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), açlık kan şekeri (AKŞ), ürik asit, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve total bilirubin tetkikleri yapıldı.

TK, TG enzimatik kolorimetrik yöntemle, PSI kitleri kullanılarak, Mitsubishi Z 818 marka oto-analizörde ölçüldü ve mg/dL olarak değerleri alındı. HDL, serum, HDL presipitant (magnezyum klorid ve fosfotungustik asit) ile çöktürüldükten sonra süpermannta enzimatik kolorimetrik metodla manuel olarak ölçüldü. LDL kolesterol, TG düzeyinin 400 mg/dL altında olmak koşuluyla, TK-(HDL+ TG/5) formülüyle hesaplandı.

Her vaka için tedavi öncesi ve sonrası KAH için risk faktörü kabul edilen TK/LDL ve LDL/HDL oranları hesaplandı.

Sonuçların değerlendirilmesinde t-testi kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 vakanın 19'u (%42.2) kadının 26'sı (%57.8) erkek idi. Yaş ortalaması 55.20 ± 11.62 yıldır. Hastaların 12'sinde (%27) dökümanite edilmiş KAH ve 12'sinde (%27) angina pectoris öyküsü ile birlikte iskemik EKG değişikliği vardı. Yirmibir (%46) vakada ne angina pectoris öyküsü ne de iskemik EKG değişikliği vardı (Tablo 1). Olgularda bulunan koroner arter hastalığı risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Vakaların başlangıç ve üç ay sonraki TK, TG, HDL, LDL değerleri, TK/LDL ve LDL/HDL oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi TK 294.40 ± 37.04 mg/dL, TG 169.33 ± 15.45 mg/dL, HDL 47.29 ± 9.63 mg/dL, LDL 213.90 ± 36.30 mg/dL, TK/HDL oranı 6.43 ± 1.29 ve LDL/HDL oranı 4.66 ± 1.11 idi. İki aylık 10 mg pravastatin tedavisi sonrası değerler sırasıyla 239.75 ± 32.76 mg/dL, 118.34 ± 38.27 mg/dL, 55.53 ± 8.54 mg/dL, 156.97 ± 34.01 mg/dL, 4.36 ± 0.78 ve 2.84 ± 0.71 olarak tespit edildi.

Üç aylık pravastatin tedavisi sonunda TK'de %19'luk azalma, TK/HDL oranında 6.43 ± 1.29 'dan 4.36 ± 0.78 'ye gerileme gözlemlendi (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$). HDL düzeyinde de %17'lik artış oldu ($p < 0.0001$). LDL kolesterol düzeyinde tedavi ile %27'lik azalma olurken ($p < 0.0001$), LDL/HDL oranı da 4.66 ± 1.11 'den 2.84 ± 0.76 'ya geriledi ($p < 0.0001$). Trigliserit dü-

Tablo 1. Vakaların klinik özellikleri.

Değişkenler	Kadın	Erkek
Vaka sayısı (n=)	19 (%42)	26 (%58)
Yaş ortalaması (yıl)	57.23±10.87	54.59±12.52
Hipertansiyon (n=)	14 (%73)	13 (%50)
Ailede KAH öyküsü (n=)	2 (%10)	6 (%23)
Diabetes Mellitus	3 (%15)	2 (%10)
Sigara (n=)	4 (%21)	20 (%77)
Vücut kitle indeksi*	26.83±4.48	25.77±2.73

*Vücut kitle indeksi = ağırlık (kg) / boy uzunluğu (m)² formülü ile hesaplandı

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası vakaların lipid profili.

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim %	P değeri
Total kolesterol	294.40±37.04	239.75±32.76	-19	0.0001
LDL kolesterol	213.90±36.30	156.97±34.01	-27	0.0001
HDL kolesterol	47.29±9.63	55.53±8.54	+17	0.0001
Trigliserit	169.93±75.41	118.34±38.27	-30	0.0001
TK/HDL	6.43±1.29	4.36±0.78	-32	0.0001
LDL/HDL	4.66±1.12	2.84±0.71	-39	0.0001

TK: Total kolesterol

Değerler ortalama mg/dL ± standart sapma olarak alınmıştır

zeylerinde %30 azalma görüldü (169 mg/dl'den 118mg/dl'ye, p<0.0001).

İstenmeyen yan etkiler nedeniyle hiçbir vakada ilaç kesilmedi. Yalnız iki hastada CK ve LDH düzeylerinde iki katı aşmayan yükselmeler gözlemlendi. Bir vakada da 1.5 katı aşmayan transaminaz yüksekliği görüldü. Kan üre nitrojeni, kreatinin, total bilirubin, açlık kan şekeri ve ürik düzeylerinde değişiklik saptanmadı.

TARTIŞMA

HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin KAH'na bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair pek çok çalışma mevcuttur. Bu grup ilaçların, diyet tedavisine yanıt vermeyen hastalarda plazma kolesterol düzeylerinin düşürülmesindeki etkinlikleri iyi belirlenmiştir (3,4,9-11).

Statin grubundan pravastatin, primer hiperkolesterolemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkisini, kolesterol sentezinden sorumlu bir enzim olan hidroksi metil glutaril ko-enzim A redüktaz (HMG- KoA) enzimini inhibe ederek yapar (7).

WOSCOPS çalışmasında, yaklaşık 5 yıllık pravastatin tedavisiyle, önceden miyokard infarktüsü geçirmeyen 6595 vakada, kolesterolün azaltılmasıyla, KAH'a bağlı ölüm oranının %31 ve total

ölüm oranının da %22 azaltıldığı saptanmıştır (4).

CARE çalışmasında ise, TK'ü 240 mg/dL'nin altında LDL kolesterolü 115-174 mg/dL olan 4159 vakaya 40 mg/gün pravastatin 5 yıl süreyle verilmiş, ölümcül KAH ve miyokard infarktüsü insidansı plaseboya göre %24 daha düşük bulunmuştur. LDL kolesterolde %32 azalma (ortalama 139 mg/dL'den 95 mg/dL'ye) görülmüştür. İstenmeyen yan etkiler açısından, ilacı kesme plaseboda %9.6 iken pravastatin grubunda %2.2 olarak tespit edilmiştir. Serum transaminaz ve kreatin kinaz artışları yönünden plaseboyla fark gösterilememiştir (9).

Klinik çalışmalarda, pravastatinin transaminazlarda nadiren anlamlı artışlar yaptığı gözlenmiştir (10). Ortalama 18 ay süren pravastatin tedavisi sırasında hafif transaminaz yüksekliği %1.3 olarak bulunmuş ve 8. haftada plato yapmıştır. Çalışmamızda 1 vakada (%2.2) hafif transaminaz yüksekliği olmuştur. Ancak vaka sayımız sınırlıdır.

Pravastatine bağlı miyopati nadir görülmektedir (10). Hastalarımızda miyopati tespit edilmedi. Klinik yakınması olmayan iki vakada 1.5 katı aşmayan kreatin kinaz ve LDH artışları oldu.

Karotid arterlerdeki atherosklerozun değerlendirildiği ultrasonografik çalışmalarda, pravastatin

ile ateroskleroz prosesinin yavaşlatıldığı gösterilmiştir (11,12). Bu çalışmadan elde edilen verilerle, yüksek LDL kolesterol düzeylerinin, serebrovasküler ateroskleroz ve klinik serebrovasküler olaylar için, tedavi edilebilir bir neden olduğu belirtilmiştir.

PLAC-1 çalışmasında LDL-K düzeyleri 130-190 mg/dl olan 408 hastaya üç yıl boyunca pravastatin verildi. TK'de %19, LDL-K'de %28 ve TG'de %8 oranında azalma olurken HDL-K'de %7 artış olduğu tespit edildi. Koroner anjiyografik değerlendirme ile pravastatinin başlangıç darlığı özellikle %50'nin altında olanlarda ateroskleroz ilerlemesinde %40 azalma yaptığı gösterilmiştir (13).

Serum TK düzeyleri 200-300 mg/dL olan ve ateroskleroz için başka iki risk faktörü taşıyan hastalara 26 hafta süreyle 20 mg/gün pravastatin verilerek yapılan çalışmada TK, LDL-K, TG ve HDL-K'de PLAC-1'deki verilere yakın sonuçlar alınmıştır. Kardiyovasküler olay insidensi azalmıştır (14).

LİPID çalışmasında akut MI ve/veya kararsız angina geçirmiş hastalara günde 40 mg/dL pravastatin 5 yıl süreyle plasebo kontrollü olarak verildi. Yaklaşık 11100 hastayı içeren bu çalışmada beklenen fatal koroner olayların ve total mortalitenin azaltıldığı gösterilmiştir (15).

Lacoste ve ark stabil KAH vakalarına 2.5 ay süreyle 40 mg/gün pravastatin vererek TK, LDL-K'de sırasıyla %30.8 (6.5-4.5 mmol/L) ve %37.8 (4.5-2.8 mmol/L) azalma tespit etmişlerdir (16).

Kan kolesterol düzeylerinin azaltılmasıyla KAH riski azaltılabilir. Ortalama TK düzeyleri 272 mg/dL olan orta yaş grubundaki 6595 erkek hastaya 5 yıl boyunca günde 40 mg/dL pravastatin verildi. TK'de %20, LDL-K'de %26 azalma, non-fatal MI veya KAH'na bağlı ölüm oranlarında da sırasıyla %31 ve %28 azalma gözlemlendi (8). TK'ü 155-310 mg/dL olan angina pectorisli hastalarda klasik tedaviye ek olarak verilen pravastatinin geçici miyokard iskemisini azalttığı gösterilmiştir (17).

KAH'ı bulunan normal veya orta derecede kolesterol yüksekliği olan semptomatik erkek hastalarda anjiyografik olarak yapılan çalışmada, aterosklerozda ilerlemenin yavaşladığı ve yeni kardiyovasküler olay sayısında azalma olduğu tespit edilmiştir (18).

Üç aylık pravastatin tedavisi sonunda, TK'de %19, LDL kolesterolde %27 ve trigliserit düzeylerinde %30 azalma, HDL kolesterolde ise %17'lik artış tespit ettik. TK/HDL oranının 6.43 ± 1.29 'dan 4.36 ± 0.78 'ye, LDL/HDL oranının da 4.66 ± 1.11 'den 2.84 ± 0.76 'ya gerilediğini bulduk.

Sonuç olarak, orta derecede kolesterol yüksekliği olan vakalarda kolesterol düzeylerinin azaltılmasında kısa süreli pravastatinin etkin ve güvenlidir. Ancak, hedeflenen kolesterol seviyelerine ulaşmak için, 10 mg/gün pravastatin dozu yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Russouw JE. Lipid lowering interventions in angiographic trials. *Am J Cardiol* 1995; 76: 86-92.
2. Holme I. Cholesterol reduction and its impact on coronary artery disease and total mortality. *Am J Cardiol* 1995; 76: 10-7.
3. 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.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men patients with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
5. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program. *Circulation* 1995; 92: 2419-25.
6. Russel RW. Cholesterol biosynthesis and metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992; 6: 103-10.
7. Reihner A, Rudling M, Stahlberg D, et al. Influence of pravastatin, a specific inhibitor of HMG-CoA reductase, on hepatic metabolism of cholesterol. *N Engl J Med* 1990; 323: 224-8.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Move LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
10. Newman TJ, Kassler-Taub KB, Gelarden RT, et al. Safety of pravastatin in long-term clinical trials con-

- ducted in the United States. *J Drug Dev* 1990; 3 (suppl 1): 274-81.
11. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9.
 12. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary prevention trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-64.
 13. Pitt B, Mancini J, Ellises G, et al. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary arteries trial (PLAC-I). Reduction atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1133-9.
 14. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200-300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1031-7.
 15. The Lipid Study Group. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) Study: a randomised trial in patients with previous acute myocardial infarction and / or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 474-9.
 16. Lacoste L, Lam JYT, Hung J, et al. Hyperlipidemia and Coronary Disease. Normalization of increasing in thrombocenic potentials by lowering cholesterol levels. *Circulation* 1995; 92: 3172-7.
 17. Boven AV, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. On behalf of REGRES study group. Reduction of silent myocardial ischemia in patients with angina pectoris. Pravastatin plus to conventional therapy. *Circulation* 1996; 94: 1503-5.
 18. Jukema JW, Bruschke AVG, Boven AJV, et al. Effect of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Abdullah DOĞAN
Gazi Kemal Mahallesi 1314 Sokak No: 14/8
ISPARTA