

Hiperkolesterolemi'li Hastalarda Uzun Süreli Lovastatin Tedavisi Sonuçları

Uz. Dr. Saide AYTEKİN, Y. Doç. Dr. Vedat AYTEKİN, Billur ORBAY, Süheda YILDIRIM, Doç. Dr. İnci FIRATLI, Prof. Dr. Muzaffer ÖZTÜRK, Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Bu çalışma hiperkolesterolemili hastalarda 1 yıllık lovastatin tedavisinin etkilerini incelemek amacıyla yapıldı. 3 ay süre ile diyet uygulandıktan sonra total kolesterol (TK) seviyesi % 240 mg/dl, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesi 160 mg/dl'nin üzerinde olan 44 hastaya gece 20 mg ve tek doz lovastatin verildi. Tedavi dozu 22 hastada 40, 2 hastada 60 mg'a yükseltildi. Hastaların diyet sonrası, 3., 6., 9. ve 12. aylarda TK, LDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG) değerleri ölçüldü, TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranları hesaplandı. Diyet sonrası ile 3., 6., 9. ve 12. aylardaki değerler karşılaştırıldı.

Ortalama başlangıç değerine göre 1 yıl sonunda TK'de % 29 LDL-K'de % 40, LDL-K/HDL-K oranında % 46, TK/HDL-K oranında % 44 düşme görüldü. Bu 4 parametre açısından diyet sonrası ile kontrol değerleri arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu. Bu değerlerdeki düşmenin en belirgin 3. ayda olduğu ve 1. yıl sonuna kadar devam ettiği görüldü. HDL-K ortalama değeri 1 yıl sonunda % 9 artış gösterdi ($p<0.02$). TG değerinin 1 yıl sonunda başlangıça göre % 26 düştüğü görüldü ($p<0.02$). SGOT ve SGPT seviyelerinde 1.5 kat artış olan 2 (% 5) hastada tedavi sonlandırıldı.

Sonuç olarak hiperkolesterolemili kişilerde lovastatin'in TK ve LDL-K seviyelerini ve TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K oranlarını 3. aydan itibaren önemli derecede düşürdüğü, 1 yıllık süre sonunda bu etkisinin sürdüğü, TG ve HDL-K seviyelerini ise daha hafif olmakla birlikte anlamlı ölçülerde etkilediğini saptadık.

Anahtar kelimeler: Hiperkolesterolemi, lovastatin, serum lipoproteinleri

Plazma total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli kolesterol (LDL-K) seviyelerindeki yükselme ve yüksek dansiteli kolesterol (HDL-K) seviyesindeki düşmenin koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisi

birçok çalışmada gösterilmiştir (1-4). TK seviyelerinin 4 yıl süre ile % 10 düşürülmesi KAH sıklığını yaklaşık % 10 oranında azaltmaktadır ve bu sürenin uzaması ile KAH sıklığındaki azalma % 20'lere ulaşmaktadır (5). TK seviyesindeki azalma diyet ile sağlanamıyorsa ilaç tedavisi önerilmektedir (1.2.6.7). Özellikle TK ve LDL-K üzerine etkili olduğu gösterilen, bir HMG Co-A redüktaz inhibitörü olan lovastatin 1984 yılından beri kullanılmaktadır (7.8.9.10). Ülkemizde kullanımı yeni olan bu ilacın uzun süreli kullanımı ile ilgili çalışma sayısı azdır. Onat ve ark. (11) primer hiperkolesterolemili hastalarda 2-3 ay süreli lovastatin tedavisi sonuçlarını bildirmişlerdir. Biz de, ilacın daha çok hastada ve daha uzun süreli (12 ay) kullanımı sonundaki etkilerini araştırarak bu konuya katkıda bulunmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü polikliniğinde izlenen hastalardan, 3 ay süre ile düşük kolesterolü ve doymuş yağ oranı düşük diyet uygulandıktan sonra TK seviyesi % 240 mg/dl'nin, LDL-K seviyesi 160 mg/dl'nin üzerinde ve karaciğer enzim değerleri normal olan 54 hasta alındı. Hastaların 25'i (% 46) erkek, 29'u (% 54) kadın, yaş ortalaması 54.1±5 (27-68 arası) idi.

Lovastatin hastaların hepsine gece, 20 mg ve tek doz olarak verildi. Tedavi öncesi, 3., 6., 9. ve 12. ay sonunda TK, LDL-K, HDL-K, trigliserid (TG), açlık kan şekeri (AKŞ), serum transaminazları (SGOT, SGPT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK), alkali fosfataz (AF), albumin, globulin, kan üre azotu (BUN) kreatinin tayinleri yapıldı ve LDL-K/HDL-K, TK-HDL-K oranları hesaplandı, diyet sonrası değere göre 3., 6., 9., ve 12. aylarda görülen değişimler % olarak hesaplandı, yan etki ve diyet uygulamasında aksama olup olmadığı soruldu. SGOT ve SGPT değerlerinin 15 gün ara ile yapılan 3 kontrolde laboratuvarımız normal değeri üst sınırının 1.5 katını aşması tedavisinin bırakılması için kriter olarak kullanıldı.

TK ve TG değerleri Technicon RA-1000 autoanalyzer ile Biotrol kolesterol enzyomatik color II ve triglycerides enzyomatik trinder II reaktifleri kullanılarak ölçüldü. LDL-K ve HDL-K değerleri ise serum, Biotrol kolesterol HDL ve Boehringer LDL kolesterol presipitan çözeltileri ile çöktürme işlemine tabi tutulduktan sonra manuel olarak ölçüldü.

54 hastadan 10'u çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 44 hastanın 20'sinde (% 45) trigliserid değeri 200 mg'in üzerindeydi. 24 hastada (% 55) hipertansiyon, 6'sında (% 14) diyabet, 20'sinde (% 45) obezite, 1'inde (% 2) hipotiroidi vardı. Diyabet ve hipotiroidili hastalar medikal tedavi ile kontrol altındaydı. Onbeş hasta (% 34) KAH nedeni ile tedavi altında idi. Üç (% 7) hasta koroner anjiyoplasti, 4 hasta (% 9) bypass operasyonu geçirmişti. Hastaların 4'ü propranolol, 6'sı metoprolol, 2'si acebutolol olmak üzere 12'si B-Bloker kullanmaktaydı.

BULGULAR

54 hastadan 8'i ilacını düzenli kullanmadığı ve 3. ay takibe gelmediği, biri 6. ayda (40 mg), 1'i 9. ayda (60 mg) SGOT ve SGPT değerlerinde yükselme olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle çalışmada 44 hastanın değerlendirilmesi yapıldı. TK değeri 240 mg/dl'nin altına inmediği için 22 hastada (% 41) tedavi dozu 3. aydan itibaren 40 mg'a, 2 hastada (% 4) ise 6. aydan itibaren 60 mg'a çıktı.

TK diyet sonrası ortalama değeri 323 ± 53.5 mg, 3., 6., 9. ve 12. aylarda sırayla 243.9 ± 47 , 243.5 ± 44 ,

227.4 ± 44 ve 228.5 ± 27 mg/dl bulundu. Başlangıç değeri ile diğer tüm değerlerin karşılaştırılması ileri derecede anlamlı bulundu. 12 ay sonunda başlangıç değerine göre % 29 düşme görüldü.

LDL-K diyet sonrası ortalama değeri 241.9 ± 51 mg'dı. 3., 6., 9., ve 12. aylardaki değerler sırayla 170.6 ± 42 , 165.3 ± 39 , 150.7 ± 31 , 146 ± 25 mg/dl bulundu. Başlangıç değerine göre düşüş, dört kontrol değeri için de ileri derecede anlamlıydı 12 ay sonunda başlangıç değerine göre % 40 düşme görüldü.

HDL-K diyet sonrası ortalama değeri 43.3 ± 11 mg'dı. 3., 6., 9. ve 12. ay kontrollerinde sırayla 45.6 ± 10 , 43.4 ± 9 , 45.3 ± 9 ve 47.3 ± 9 mg/dl bulundu. Yalnızca 12. ay değerinde başlangıca göre artış anlamlıydı. 12 ay sonunda başlangıç değerine göre % 9 yükselme görüldü.

TG diyet sonrası ortalama değeri 280.5 ± 289 mg/dl, 3., 6., 9. ve 12. aylarda ise sırayla 224.9 ± 143 , 229.7 ± 172 , 210.6 ± 157 ve 203.6 ± 127 mg/dl bulundu. Başlangıç değerine göre düşüş 9. ve 12. aylarda anlamlı bulundu. 12 ay sonunda başlangıç değerine göre % 26 düşme görüldü.

LDL-K/HDL-K oranı diyet sonrası, 3., 6., 9. ve 12. aylarda sırayla 5.9 ± 2 , 4.4 ± 1 , 3.8 ± 1 , 3.4 ± 1 , 3.2 ± 1 bu-

Tablo 1. 12 ay süreli lovastatin kullanımının etkileri

	Diyet sonrası	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay
Total kolesterol	323 ± 54	243.9 ± 47 [% 25] ****	243.9 ± 44 [% 25] ****	227.4 ± 44 [% 30] ****	228.5 ± 27 [% 29] ****
HDL	43.3 ± 11	45.6 ± 10 [% 5] ns	43.4 ± 9 [% 0] ns	45.3 ± 9 [% 5] ns	47.3 ± 9 [% 9] **
LDL	241.9 ± 51	170.6 ± 42 [% 29] ****	165.3 ± 39 [% 32] ****	150.7 ± 31 [% 38] ****	146 ± 25 [% 40] ****
LDL / HDL	5.9 ± 2	4.4 ± 1 [% 25] ****	3.8 ± 1 [% 36] ****	3.4 ± 1 [% 42] ****	3.2 ± 1 [% 46] ****
T. Kol / HDL	8 ± 2	6.2 ± 1 [% 23] ****	5.5 ± 1 [% 31] ****	4.7 ± 1 [% 41] ****	4.5 ± 1 [% 44] ****
Trigliserid	280.5 ± 289	224.9 ± 143 [% 20] ns	229.7 ± 172 [% 18] ns	210.6 ± 157 [% 25] ***	203.6 ± 127 [% 26] **

**** p<0.001

*** p<0.01

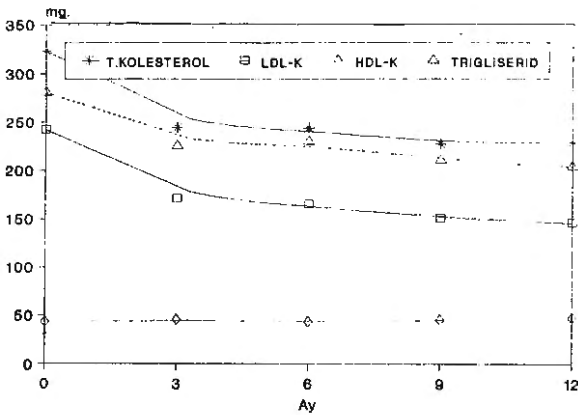
** p<0.02

* p<0.05

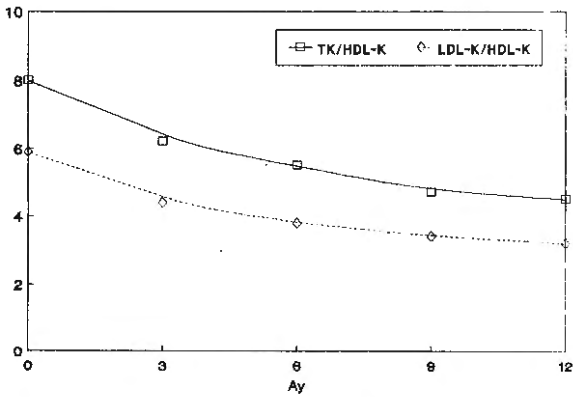
ns Anlamsız

[%] Değişim yüzdesi

} Başlangıç
Değeri ile
Karşılaştırma



Şekil 1a. Lovastatin tedavisi etkilerinin seyri.



Şekil 1b. Lovastatin tedavisinin HDL-K ile ilgili oranlara etkisinin seyri.

lundu. Başlangıç değerinin sonraki tüm değerlerle karşılaştırılması ileri derecede anlamlı bulundu. 12 ay sonunda başlangıç değerine göre % 46 düşme görüldü.

TK/HDL-K oranı diyet sonrası, 3., 6., 9. ve 12. aylarda sırayla 8 ± 2 , 6.2 ± 1 , 5.5 ± 1 , 4.7 ± 1 , 4.5 ± 1 bulundu. Başlangıç değerinin sonraki tüm değerlerle karşılaştırılması ileri derecede anlamlı bulundu. 12 ay sonunda başlangıç değerine göre % 44 düşme görüldü. Bu bulguların tümü, p değerleri ve diyet sonrası değerine göre % değişim oranı Tablo 1, Şekil 1a ve Şekil 1b'de gösterildi.

2 (% 5) hastada, lovastatin'e bağlı olduğu düşünülen gastrointestinal yakınmalar ve karın ağrısı, 1 (% 2) hastada doz 40 mg'a çıkıldıktan sonra başağrısı, 3 (% 7) hastada kas ağrıları, 2 (% 5)'sinde serum CPK değerinde hafif yükselme, 2 (% 5)'sinde doza bağımlı olarak SGOT ve SGPT değerlerinde 1.5 kat artış görüldü. Bu yan etkiler nedeni ile son iki hastada te-

davi kesildi. Diğer yan etkiler doz ayarlaması ile kayboldu. AKŞ, LDH, CPK, AF, albumin, globulin, BUN, kreatinin değeri normal sınıra üzerine çıkan hasta olmadı.

TARTIŞMA

Etkisini HMG Co-A redüktaz enzimini inhibe ederek gösteren lovastatinin en belirgin olarak TK ve LDL-K seviyelerini düşürdüğü bildirilmektedir (8-14). Çalışmamızda 3 ay sonunda TK seviyesinde % 25'lik düşme oldu ve bu oran 1 yıl sonunda % 29'a ulaştı. LDL-K seviyesinde ise 3. ay sonunda % 29 oranında görülen düşme 1 yıl sonunda % 40'a ulaştı. Bu düşme rakamsal olarak diyet sonrası değeri ile karşılaştırıldığında fark ileri derecede anlamlı bulundu. Bizim çalışmamızda başlangıçta 20 mg olan tedavi dozu 20 hastada 12. ay sonuna kadar sürdürüldü, 3. aydan sonra 22 hastada 40 mg'a, 2 hastada ise kademeli olarak 60 mg'a çıkıldı.

Tikkanen ve ark. (15) 12 haftalık tedavi sonrası TK'de % 23, LDL-K'de % 31'lik düşme olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar 20-40 mg dozda uygulanan lovastatin ile sağlanan bu düşmenin, 40-80 mg doz ile sırayla % 34 ve % 42'ye çıktığını göstermişlerdir. Kannel ve ark. (10) lovastatin kullanımı ile TK'de % 19, LDL-K'de ise % 27'lik azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Onat ve ark. (11) 2 aylık tedavi sonunda TK'de % 20.3 LDL-K'de % 27 oranında düşme olduğunu göstermişlerdir.

TK/HDL-K oranı ve LDL-K/HDL-K oranının da bağımsız birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5). Lovastatin tedavisi ile bu oranlarda da sırayla % 24 ve % 30'luk düşme olduğu bildirilmektedir (10). Çalışmamızda başlangıç, 3., 6., 9. ve 12. aylarda sırasıyla TK/HDL-K oranı 8 ± 2 , 6.2 ± 1 , 5.5 ± 1 , 4.7 ± 1 , 4.5 ± 1 , LDL-K/HDL-K oranı ise 5.9 ± 2 , 4.4 ± 1 , 3.8 ± 1 , 3.4 ± 1 , 3.2 ± 1 idi. Burada görülen düşmeler literatür ile uyumlu bulundu.

Lovastatin kullanımı ile TG seviyesinde % 13-27 azalma olduğu bildirilmektedir (15,16). Çalışmamızda 3., 6., 9., 12. ay kontrollerinde TG değerlerinin sırayla % 20, % 18, % 26 oranında düştüğü saptandı. Diyet sonrasına göre bu düşme 9. ve 12. aylarda anlamlı bulundu.

HDL-K seviyesinde yurt dışındaki çalışmalarda ⁽¹⁰⁾ olduğu gibi Onat ve ark. ⁽¹¹⁾ da lovastatin kullanımı ile % 6 civarında artış olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda HDL-K seviyesinde diyet sonrası değerine göre 3., 6., 9. ve 12. aylarda sırayla % 5, % 5, % 9'luk artma oldu 6. ay değerinde fark bulunmadı. Yalnızca 12. ayda diyet sonrasına göre artışı anlamlı bulundu.

İlacın kesilmesini gerektiren yan etkilerin çok az olduğu görülmüştür ve genellikle SGOT, SGPT değerlerinin yükseldiği, hayvan deneylerinde lens opasitesi sonucu katarakt geliştiği bildirilmektedir (8-11,12,15). Bizim çalışmamızda yalnızca 2 hastada (% 5) doz yükseltilmesi sonrası enzim değerlerinde artış tespit edildi ve tedavi bırakıldı. Görme bozukluğu hiçbir hastada saptanmadı.

Sonuç olarak hiperkolesterolemili kişilerde lovastatinin TK ve LDL-K seviyelerini ve TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K oranlarını önemli derecede düşürdüğü, 1 yıllık süre sonunda bu etkisinin biraz da artarak sürdüğü, TG ve HDL-K seviyelerini ise daha hafif etkilediği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. **Lipid Research Clinic Program:** The Lipid Research Clinic Primary Prevention Trial Results: I and II. JAMA 251:351, 1984
2. **Stamler J, Wentworth D, Neaton JD:** Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356. 222 primary secreenees of the Multipl Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 256:2823, 1986
3. **Schucker B, Wittes JT, Cutler JA, et al:** Change in phisician perspective on cholesterol and heart disease. Results from the national surveys. JAMA 258:3521, 1987

4. **Kannel WB:** Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. Am J Cardiol 62:1109, 1988
5. **Farmer JA, Gotto AM:** Risk factors for coronary artery disease. Braunwald E et al. (eds): Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992. p. 1131
6. **Roberts WC:** Lipid lowering therapy after an atherosclerotic event. Am J Cardiol 64:693, 1989
7. Strategies for the prevention of coronary heart disease, a policy statement of European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 8:77, 1987
8. **Walker JF, Shapiro DR:** Hydroxymethylglutaryl co-enzyme a reductase inhibitors as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia. Am J Cardiol 65:19F, 1990
9. **Tobert JA, Shear CL, Chremos AN, Mantell GE:** Clinic experience with lovastatin. Am J Cardiol 65:23F, 1990
10. **Kannel WB, D'Agostino RB, Stepanians M, D'Agostino LLC:** Efficacy and tolerability of lovastatin in a six-month study, analysis by gender, age and hypertensive status. Am J Cardiol 66:1B, 1990
11. **Onat A, Mercanoğlu F, Örnek E, Gözükara Y:** Lovastatin'in 31 primer hiperkolesterolemili kişide etkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 18:290, 1990
12. **Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Franklin FA, Hesney M, et al:** Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study; Design and patient characteristics of a double-blind, placebo controlled study in patients with moderate hypercholesterolemia. Am J Cardiol 66:44B, 1990
13. **The Lovastatin Study Group IV:** A multicenter comparison of lovastatin and probucol for treatment of severe primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 66:22B, 1990
14. **La Rosa JC:** At what levels of total low or high density lipoprotein cholesterol should diet/drug therapy be initiated? United States guidelines. Am J Cardiol 65:7F, 1990
15. **Tikkanen MJ, Helve E, Jäätelä A, et al:** Comparison between lovastatin and gemfibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia: The Finnish Multicenter Study. Am J Cardiol 62:32J, 1988
16. **The Lovastatin Study Group II:** Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamillial hypercholesterolemia, a multicenter study. JAMA 256:2829, 1986