

Hiperlipidemi Tedavisinde Simvastatin

Simvastatin in the Treatment of Hypercholesterolemia

S. ABBASOĞLU, Ç. Yazıcı ERSOY, H. ŞENLİ, A. Batuan DAMAR, Ü. KERİMOĞLU

Şişli Etfal Hastanesi, 4. Dahiliye Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Gelişmiş ülkelerde, başlıca mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam eden koroner arter hastalığının en önemli ve önlenebilir risk faktörlerinden birisi hiperlipidemi'dir. Son yıllarda yapılan tüm çalışmalar total kolesterol ve düşük densiteli lipoprotein (LDL) değerini düşürüp, yüksek densiteli lipoprotein (HDL) değerini yükseltmeye yöneliktir. Bu münasebetle kliniğimizde yapılan çalışmada bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan simvastatinin plazma lipid düzeyleri üzerindeki tedavi etkinliği incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD: Çalışmaya total kolesterol değeri 240 mg veya LDL kolesterol düzeyi 160 mg'in üzerinde olan 30 hasta alınmıştır. Hastaların tedavi başlangıcında ve 4 haftalık aralarla tüm biokimyasal parametreleri kontrol edilmiştir. 8 hafta süreyle diyet uygulamasına ek olarak, 10 mg/gün, tek doz olacak şekilde simvastatin verilmiştir. Tedavi sonucu lipid fraksiyonlarındaki değişikliklerin anlamlılığı student t testine göre araştırılmıştır. Buna göre tedavi öncesi değerlere nazaran 8 haftalık simvastatin uygulaması ile total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde anlamlı ve tatminkar bir düşme elde edilirken HDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

SONUÇ: Simvastatinin hiperlipidemi tedavisinde etkin bir ilaç olduğu kanaatine varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Simvastatin, HMG-CoA redüktaz inhibitörü, HDL-K, LDL-K, total kolesterol.

SUMMARY

OBJECTIVE: Increased levels of total cholesterol and LDL cholesterol are known risk factors for development of coronary artery disease. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, is used for lowering cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia.

STUDY DESIGN: -30 patients with high cholesterol (≥ 240 mg/dl) and high LDL cholesterol (≥ 160 mg/dl) levels.

-Simvastatin 10 mg/day for 8 weeks.

-Patients continued diet therapy.

-Biochemical parameters measured at 4 weeks intervals and student t test applied.

RESULTS: Total cholesterol and LDL cholesterol decreased significantly whereas HDL cholesterol increased sufficiently during simvastatin treatment.

CONCLUSION: Simvastatin is an efficient and reliable drug to be used in the treatment of hypercholesterolemia.

KEY WORDS: Simvastatin, HMG-CoA reductase inhibitor, HDL cholesterol, LDL cholesterol, total cholesterol.

GİRİŞ

Son yıllarda koroner arter hastalığı ile ilgili risk faktörlerinin ortadan kaldırılması yönünde büyük çalışmalar yapılmaktadır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi başta gelen risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bugün hiperlipideminin azaltılması ve koroner arter hastalığının morbidite ve mortalitesinde belirgin bir düşüş olduğu kesin olarak ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda total kolesterol düzeyindeki %'lik

azalmanın, koroner arter hastalığı riskini %2 kadar azalttığı görülmüştür. LDL değerinde %'lik yükselme, koroner arter hastalığı insidansında %2'den fazla artışa neden olurken; HDL değerinde %1 oranında azalma, koroner arter hastalığı insidansında %3-4 oranında artışa sebep olmaktadır. Diyet, lipid seviyelerinin düşürülmesinde esastır, ancak bazı hastalar diyetle tam olarak uymamakta, bazen de diyet başarılı bir tedavinin sağlanmasında tek başına yetersiz kalmaktadır. İşte bu durumda ilaç tedavisine gerek duyulmaktadır. HMG CoA redüktaz inhibitörleri diğer antilipidemik ilaçlarla kıyaslandığında, total ve LDL kolesterol düzeyinde önemli derecede azalma meydana getiren ve aynı zamanda yan etkileri nispeten daha az olan droglardır.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. S. Abbasoğlu
Şişli Etfal Hastanesi / 4. Dahiliye Kliniği

Bu çalışmada, kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan HMG CoA redüktazın kompetitif inhibitörü olan simvastatinin plazma lipid fonksiyonlarına etkisi toplam 30 vak'a üzerinde literatür ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Şişli Etfal Hastanesi 4. Dahiliye Kliniğine başvuran hiperkolesterolemi saptanmış 30 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 38 ile 67 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 57.63 (standart sapma: 8.17)'tür. Hastaların 17'si kadın (%56.7); 13'ü ise erkektir (%43.3).

Hastaların koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri, hastaların açlık total kolesterol değerinin 240 mg ve/veya LDL kolesterol düzeyinin 160 mg'in üzerinde olması; başka bir antilipidemik drog kullanılmaması; geçirilmiş veya aktif karaciğer hastalığının olmaması idi. Tüm hastalar başlangıçta antihiperkolesterolemik diyetle alındı. Daha sonra total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL

kolesterol değerleri ölçülerek, bunlar başlangıç değerleri olarak kabul edildi. Diyet tedavisi sürdürülürken 10 mg/gün, tek doz olacak şekilde simvastatin başlandı. İlk kontrolde total kolesterol değeri 300 mg/dl'nin altına düşmeyenlerde doz 20 mg/gün olarak artırıldı. Gerek diyet dönemi 4 hafta, gerekse tedavi başlangıcı ile kontroller arası 4 hafta olarak planlandı. Her kontrolde hastanın rutin olarak hemogram, idrar analizi, glisemi, SGOT, SGPT, ALP, CPK, total bilirubin, üre ve kreatinin değerleri incelendi. Çalışma sırasında, serum transaminazların normalin 3 katından fazla artması, CPK düzeyinde anormal yükselme tedavinin devamını imkansız kılan faktörler olarak kabul edilerek, dışlanma kriteri olarak planlandı. Çalışmada incelenen değerler student t testine göre karşılaştırılarak anlamlılığı araştırıldı.

SONUÇLAR

Hastaların tedavi öncesi total kolesterol değerlerinin ortalaması 276.9 mg (± 30.52) birinci kontroldeki ortalaması 244.8 mg (± 49.3) ikinci kontroldeki ortalaması ise 215.5 mg (± 44.12) olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların risk faktörleri dağılımı

Risk faktörleri	Hasta sayısı (toplam 30)	Yüzde %
Hipertansiyon	12	40.00
Diabetes Mellitus	0	0.00
Sigara	3	10.00
Şişmanlık	8	26.67
Aile öyküsü	2	6.67
Majör risk faktörü taşımayan	5	16.67

Tablo 2: Takip sırasında lipid değerlerinin ortalaması

Lipid fraksiyonu	Tedavi öncesi mg/dl	Birinci kontrol mg/dl	İkinci kontrol mg/dl
Total kolesterol	276.90 \pm 30.52	244.80 \pm 49.30	215.50 \pm 44.12
LDL	193.55 \pm 23.59	162.54 \pm 45.94	137.97 \pm 34.30
HDL	42.75 \pm 9.60	44.59 \pm 7.41	47.15 \pm 7.01
Trigliserid	203.55 \pm 57.53	187.65 \pm 53.10	181.90 \pm 62.63

Tablo 3: Lipid fraksiyonları değişim oranları

Lipid fraksiyonu	Birinci kontrol farkı mg/dl	Anlamlılık	İkinci kontrol farkı mg/dl	Anlamlılık
Total kolesterol	32.10	t=3.17 p<0.05	61.40	t=4.74 p<0.05
LDL	31.01	t=0.54 p>0.05	55.58	t=5.63 p<0.05
HDL	1.84	t=3.03 p<0.05	4.40	t=3.32 p<0.05
Trigliserid	15.90	t=2.41 p<0.05	21.60	t=2.85 p<0.05

LDL kolesterol düzeyleri ortalaması ise, başlangıçta 193.55 mg (± 23.59), birinci kontrolde 162.54 mg (± 45.94), ikinci kontrolde 137.97 mg (± 34.90) bulundu.

HDL kolesterol düzeylerinin ortalaması başlangıçta 42.75 mg (± 9.6); birinci kontrolde 44.59 (± 7.41), ikinci kontrolde 47.15 mg (± 7.01) tespit edildi.

Trigliserid değerleri ortalaması ise başlangıçta 203.55 (± 57.53), birinci kontrolde 187.65 (± 53.10), ikinci kontrolde ise 181.9 (± 62.63) bulundu.

Tüm lipid fraksiyonları değerlerindeki değişim oranları istatistiksel olarak incelendi ve anlamlılığı araştırıldı (Tablo 3).

Hastaların total kolesterol değerlerinde ilk 4 haftadan itibaren anlamlı bir azalma gözlenirken; LDL kolesterol düzeyinde, total kolesterol seviyesine göre daha az oranda bir düşme kaydedildi. 8. haftada ise LDL kolesterol düzeyinde anlamlı ve tatminkar bir düşme elde edildi. HDL kolesterol değerleri ise 4. haftadan itibaren anlamlı bir artış gösterdi.

Hastaların tümü ilacı iyi tolere etti ve tedavi esnasında herhangi bir yan etki görülmedi. Sadece bir vak'ada ilacı bırakmayı gerektirmeyecek derecede yorgunluk, terleme ve normal değerlerin maksimum seviyesine kadar yükselen karaciğer enzimleri tespit edildi (%3).

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı riskini azaltmada hiperlipidemi tedavisi oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Anti-lipidemik drog olarak kullanılan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri; kolesterol biosentezinde hız kısıtla-

yıcı bir basamak olan, HMG-CoA'nın mevalonik aside indirgenmesini kataliz eden enzim olan "HMG-CoA redüktazı" kompetitif biçimde inhibe ederek, serum kolesterol düzeyinde ve özellikle de serum LDL düzeyinde önemli bir düşmeye neden olurlar. Bu grup içinde yer alan ilaçlar lovastatin, simvastatin, pravastatin ve mevastatindir.

Simvastatin, lovastatinin ester yan zincirine bir metil grubu eklenmiş türevidir. Mide barsak kanalından iyi absorbe edilir, eliminasyonu yavaştır. Bu nedenle günlük dozu bir veya 2 kez 10-20 mg şeklinde ayarlanır. Yan etkileri nadirdir. En sık gastrointestinal yakınmalar görülür ki bunlar konstipasyon veya diare, dispepsi, abdominal ağrı ve bulantıdır. Bazı vak'alarda döküntü ve pruritise rastlanabilir. Merkezi sinir sistemi yakınmaları, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk nadiren görülür. Serum transaminazları düzeyinde belirgin bir artış olabilir. Bu nedenle tedavinin başında ve tedavi süresince 4-6 haftada bir karaciğer enzimleri bakılmalıdır. Seyrek olarak miyozit, miyalji, kas krampları yapabilir ve CPK düzeyi yükselir.

Yapılan çok merkezli klinik araştırmalar simvastatinin, serum LDL ve total kolesterol düzeylerini azaltmada başarılı olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı prevalansı ve ciddiyetinin hiperlipidemi düzeyine bağlı olarak dramatik biçimde arttığı düşünülecek olursa; bu başarı daha da önem kazanmaktadır.

Yaptığımız çalışmada hiperlipidemik hastalarda, simvastatin ile LDL total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir düşme; HDL değerlerinde ise anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Hastaların ilacı iyi tolere ettikleri gözlenmiştir. Çalışma sonunda simvastatinin hiperkolesterolemi tedavisinde diyetle birlikte etkili ve güvenilir bir drog olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1 Wayne TF, Alaupovic P, Curry MD, et al: Plasma apolipoprotein B and VLDL, LDL and HDL cholesterol as risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 31: 411-424, 1981.
- 2 National Cholesterol Education Program Expert Panel, National Heart, Lung and Blood Institute: Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Md* 148: 36-69, 1988.
- 3 Hulley SB et al: Should we be measuring blood cholesterol levels in young adults? *JAMA* 269: 1416, 1993.
- 4 Klag MJ et al: Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 328: 313, 1993.
- 5 Stamler J et al: Serum cholesterol: Doing the right thing (editorial). *Circulation* 88: 1954, 1993.
- 6 Anderson KM, Castelli WP, Levy D: Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 257: 2176, 1987.
- 7 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* 269: 3015, 1993.
- 8 Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 148: 36, 1993.
- 9 Sempos Ct et al: Prevalence of high blood cholesterol among US adults: An update based on guidelines from the second report of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *JAMA* 269: 3009, 1993.
- 10 National Heart, Lung and Blood Institute Consensus Development Panel: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA*, 253: 2080, 1985.
- 11 Grundy SM: Cholesterol and coronary heart disease: New era. *JAMA*, 256: 2849, 1985.
- 12 Reports of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Md*, 148: 36-39, 1988.
- 13 Keys A: Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr*, 40: 351-359, 1984.
- 14 Lavie CJ, Gav GT, Squires RW, Kotte BA: Management of lipids in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*, 63: 605-621, 1988.
- 15 Tikkanen MJ, Nikkila EA: Current pharmacologic treatment of elevated serum cholesterol. *Circulation* 76: 529-533, 1987.
- 16 Illingworth DR: Lipid-lowering drugs: An overview of indication and optimum therapeutic use. *Drug*, 259-279, 1987.