

# Primer Hiperlipidemide Kolestiramin ve Pravastatinin Karşılaştırılması; Kolestiramin-Pravastatin Kombinasyonunun Etkinliği

## COMPARISON OF CHOLESTYRAMINE AND PRAVASTATIN IN PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIA; EFFICACY OF CHOLESTYRAMINE-PRAVASTATIN COMBINATION

Yesari KARTER\*, Aydın TUNÇKALE\*\*, Selçuk KOKSAL\*\*\*, Adnan YALDIRAN\*\*\*\*, Fikret SİPAHIOĞLU\*\*\*\*, Esin Olcay ÖZTÜRK\*\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Genel Dahiliye BD,

\*\* Uzm.Dr.I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Genel Dahiliye BD,

\*\*\* Yrd.Doç.Dr.I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD,

\*\*\*\* Prof.Dr.I.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Genel Dahiliye BD, İSTANBUL

### ÖZET

Çalışmamıza primer hiperlipidemisi olan ve NCEP (National Cholesterol Education Program)'ın önerdiği birinci basamak diyet uygulanmasına rağmen kan total kolesterol düzeyi 200 mg/dl ve LDL düzeyi 150 mg/dl'den yüksek seyreden 110 hasta (59 postmenapozal kadın, 51 erkek) dahil edildi. Diyetlerine devam eden hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci gruba 16 g/gün kolestiramin, ikinci gruba 20 mg/gün pravastatin, üçüncü gruba 16 g/gün kolestiramin ve 20 mg/gün pravastatin birlikte uygulandı. Başlangıçta ve on ikinci hafta sonunda kan total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL düzeylerine bakıldı. Etkinliği değerlendirmede tedavi başlangıcı ve sonrasındaki ortalama lipid değerleri arasındaki yüzde değişim (%95 güven aralığı) göz önüne alındı. Hastalar ayrıca AST, ALT ve CPK değerleri ile hepatotoksisite ve miyozit yönünden izlendi. Kolestiramin ile kolesterol %18.6 (-22.1/-15.2), LDL %26.5 (-32.1/-20.8) düşerken, VLDL %6.9 (-5.6/19.4), trigliserid %10.6 (-1.37+22.4) ve HDL %27.7 (+9.6Z+45.9) yükseldi. Pravastatin ile bu değişimler sırasıyla -%19.2 (-22.8/-15.5), -%28.4 (Z32.6//24.3), -0.4 (-12.8/+13.6), -%14.4 (-20.1/-3.2), +%18.5 (+5.67+28.3) şeklinde bulundu. Kolestiramin ile pravastatinin birlikte uygulandığı grupta ise bu değerler -%24.9 (-25.8/-24.1), -%35.1 (-36.5/-33.2), +%3.1 (-0.1/+7.1), -%10.4 (-11.3/-9.4), +%26.1 (+24.7/27.5) şeklinde bulundu. Total kolesterol ve LDL düzeyleri her iki ilaç grubunda anlamlı olarak düştü. Trigliserid düzeyi ise kolestiramin grubunda anlamlı olarak yükseldi ve hipertrigliseridemi ile seyreden olgularda pravastatinin tercih edilmesi gerektiği görüldü. Pravastatin hastalar tarafından daha iyi tolere edildi. Literatürde bahsedilen hepatotoksisite ve miyozite rastlanmadı. Kombine tedavinin lipid düzeyleri üzerine aditif etki ettiği, iki ilacın üstün özelliklerinin bir arada olabildiği görüldü. Kombine ilaç tedavisi total kolesterol ve LDL düzeyini daha etkin biçimde düşürdü.

### SUMMARY

Hundredten patients (59 postmenopausal female, 51 male) with primary hypercholesterolemia, whose total cholesterol (TC) >200 mg/dl and LDL >150 mg/dl despite the first step diet suggested by NCEP (National Cholesterol Educational Program) were included in our study. Patients were allowed to go on their diet and divided into three groups. The cases in the first group received cholestyramine (16 g/day), in the second group pravastatin (20 mg/day), and in the third group the combination of cholestyramine (16 g/day) and pravastatin (20 mg/day). The blood levels of TC, tryglyceride, LDL, VLDL, and HDL were measured at the beginning and at the end of twelfth week by the percent change between the mean lipid levels before and after the study. The activity of the drugs was evaluated. The cases were also followed with blood AST, ALT, and CPK levels for liver toxicity and myositis. While TC decreased by 18.6% (-22.1/-15.2), and LDL by 26.5% (-32.1/-20.8), VLDL increased by 6.9% (-5.6/19.4), TG by 10.6% (-1.3Z+22.4), and HDL by 27.7% (+9.6Z+45.9) with cholestyramine. The changes with pravastatin were -19.2% (-22.8/-15.5), -28.4% (-32.6/-24.Z), -0.4% (-12.8/+13.6), -14.4% (-20.1/-3.2), +18.5% (+5.6/+28.3) respectively. In the combination group, these values were -24.9% (-25.8/-24.1), -35.1% (-36.5A33.2), +3.1% (-0.1/+7.1), -10.4% (-11.3/-9.4), +26.1% (+24.7/27.5) respectively. The levels of TC and LDL decreased significantly with both drugs. The level of tryglyceride increased significantly in cholestyramine group and it was found that pravastatin was seen to be preferred in the cases with hypertryglyceridemia. Liver toxicity and myositis were not seen asit was declared before. It was tolerated better by the patients. It was seen that the combined therapy affected the lipid levels additively and the favoured properties of the drugs could come together with these kind of combinations. It was concluded that the combined therapy decreased that the levels of total cholesterol and LDL more effectively than monotherapy.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, Kolestiramin, Pravastatin

Key Words: Hyperlipidemia, Cholestyramine, Pravastatin

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:186-191

T Klin J Cardiol 1996, 9:186-191

Geliş Tarihi: 16.05.1996

Yazışma Adresi: Dr.Yesari KARTER  
İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD,  
Genel Dahiliye BD, İSTANBUL

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma hiperkolesteroleminin koroner kalp hastalığının gelişmesinde majör risk faktörlerinden biri olduğunu göstermiştir (1,2). Yapılan çalışmalarda total kolesterol ve LDL düzeylerinin düşürülmesinin koroner damarlarda aterosklerozu yavaş-

fattığı/geriletmediği, böylelikle koroner olaylarını engellediği gösterilmiştir (3-7).

National Cholesterol Education Program (NCEP) ikinci raporunda koroner kalp hastalığı gelişmesinde LDL'nin ve HDL'nin önemini vurgulamış olup lipid düzeylerinin ayarlanmasında ve tedavinin planlanmasında LDL düzeyinin esas alınmasını önermiştir (8). Bu rapora göre koroner arter hastalığı olmayan ve ikiden fazla risk faktörü bulunan bireylerde LDL düzeyi 130 mg'in altında olmalıdır. Risk faktörü ikiden az olduğu takdirde LDL düzeyinin 160 mg'a kadar yükselmesine izin verilebilir. Koroner arter hastalığı olanlarda ise LDL düzeyi 100 mg'in altında olmalıdır. Bu düzeylerin üzerine çıkan bireylerde öncelikle NCEP'in önerdiği "Birinci basamak (Step I)" diet uygulanmalı, başarısızlık halinde "ikinci basamak (Step II)" diete geçilmelidir (9). Diet, eksersiz ve kilo verilmesine karşın istenilen lipid düzeylerine inilemeyen hastalarda ise ilaç tedavisine geçilir.

Son otuz yılda elliden fazla klinik çalışmada, yılda 8500'den fazla hastada çok sayıda lipid düşürücü tedavi rejimi denenmiş olup LDL düzeyinde genelde %6 ile %20 arasında düşüş görülmüştür (10). Belirtilen ilaç grupları karşılaştırılma yoluna gidilmiş, özellikle kolestiramin ve HMG CoA redüktaz inhibitörleri etki ve yan etkileri yönünden kıyaslanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı kolestiraminin daha etkili olduğunu belirtirken (11-13), bir kısmı enzim inhibitörlerinin lehine sonuçlanmıştır (14-18).

Çalışmamızda bir safra asidi reçenesi olan kolestiramin ile, bir HMG CoA redüktaz inhibitörü olan pravastatinin lipid metabolizması üzerine etkilerini karşılaştırdık. Daha sonra karaciğer LDL reseptörlerinin uyarılmasında sinerjist etki gösteren bu iki ilacı birlikte kullanarak etkinin ne şekilde geliştiğini araştırma yoluna gittik.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına çeşitli nedenlerle Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Polikliniği'ne başvuran ve uygulanan NCEP'in önerdiği birinci basamak diet (9) tedavisinin iki ay süreyle uygulanmasına rağmen kolesterol düzeyi 200 mg/dl ve LDL düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde seyreden 55 erkek, postmenapozal ya da cerrahi olarak sterilize edilmiş 61 kadın olmak üzere toplam 116 hasta dahil edildi. Çalışmaya sekonder hiperlipidemisinin görüldüğü diabetes mellitusu, hipotiroidizmi, nefrotik sendromu, karaciğer hastalığı, hiperürisemisi olmayan alkol kullanmayan bireyler alındı. Vücut-kitle indeksi 30'un üzerinde bulunanlar, hipertansif olanlar ya da antihipertansif ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Hastaların başka ilaç kullanmaları yasaklandı ve yaşam tarzlarında önemli bir değişiklik yapmaları engellendi.

Çalışma öncesi tüm hastaların 12 saat süren bir açlık sonrası total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve VLDL düzeyleri ölçüldü. Çalışmaya alman hastalar üç gruba ayrıldı (Tablo 1). Birinci gruba (n=41; 23 kadın, 18 erkek) 16 g/gün kolestiramin, ikinci gruba (n=43; 22 kadın, 21 erkek) 20 mg/gün pravastatin, üçüncü gruba (n=32; 16 kadın, 16 erkek) 16 g kolestiramin ve 20 mg

Tablo 1. Çalışmaya katılan olguların cinsiyet ve yaşa göre gruplara dağılımı

	Kolestiramin (n=38)	Pravastatin (n=42)	Kombine tedavi (n=30)
Erkek/Kadın (n)	22/16	22/20	15/15
Yaş (Grup)	50±6 (40-65)	51±8 (38-66)	52±4 (43-59)
Erkek	51±6 (42-65)	51±6 (42-60)	52±4 (43-59)
Kadın	50±6 (40-59)	53±8 (38-66)	51±4 (44-58)

pravastatin birlikte uygulandı. Olguların cins ve yaş ortalamaları Tablo 1'de görülmektedir. Gruplar arasında ırk, cins, yaş, vücut-kitle indeksi, sigara içimi, kan basıncı ve kan lipid değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Kolestiramin sabah kahvaltısı ve akşam yemekleriyle alınırken, pravastatin akşam yemeklerinden dört saat sonra alındı (23). Bu arada tüm olgular daha önce başlamış oldukları NCEP dietini uygulamaya devam ettiler. On iki hafta sonunda kolesterol, trigliserid ve lipoprotein fraksiyonları ölçüldü. Ayrıca daha önce literatürde belirtilen karaciğer toksisitesi ve miyopati yönünden tetkik için çalışmaya başlarken ve 12 hafta sonunda AST, ALT ve CPK düzeyleri ölçüldü. Grup içi etkinliği değerlendirmede eşli t testi kullanıldı. Tedavi başlangıcı ve sonrasındaki lipid değer ortalamaları kıyaslandı. Grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında ise %95 güven aralığında yüzde değişimler göz önüne alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kolestiramin kullanan gruptan üç olgu (%7.3) kombine ilaç kullanan gruptan ise iki olgu (%6.3) bulantı, konstipasyon, şişkinlik gibi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle çalışmayı terketti. Pravastatin uygulanan gruptan ise bir olgu (%2) trafik kazası geçirmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kolestiramin grubu 38 (22 kadın, 16 erkek), pravastatin grubu 42 (22 kadın, 20 erkek) kombinasyon grubu ise 30 (15 kadın, 15 erkek) olgu ile çalışmayı tamamladı.

Kolestiramin uygulanan grupta kolesterol ve LDL düzeylerinin düşerken (p<0.001) HDL, VLDL ve trigliserid seviyelerinin yükseldiği görüldü (sırasıyla p<0.001, p>0.05, p<0.05). Bunlardan total kolesterol ve LDL düzeyindeki düşüşler ile HDL ve trigliserid düzeyindeki yükselmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Pravastatin grubunda total kolesterol (p<0.001), trigliserid (p<0.01), LDL (p<0.001), VLDL (p>0.05) düşerken HDL'de artış (p<0.01) görüldü. Total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Pravastatin ile kolestiraminin birlikte uygulandığı grupta ise kolesterol (p<0.001), trigliserid (p<0.001), LDL (p<0.001), düzeyleri düşerken, HDL (p<0.001) ve VLDL düzeylerinde artış (p>0.05) görüldü (Tablo 2).

Grupların lipid fraksiyonları üzerine olan etkilerini karşılaştırmak için yüzde değişim değerleri %95 güven aralığında değerlendirildi. Kolesterol düzeyinin kolestiramin uygulanan grupta %18.6 (-22.1/-15.2), pravastatin grubunda %19.2 (-22.8/-15.5), kombinasyon grubunda

Tablo 2. Tedavi Gruplarında HDL, LDL, VLDL, Kolesterol ve Trigliserid Değişimleri

ilaç Grubu	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Esii t Testi	% Değişim (%95 Güven Ara)
HDL				
Pravastatin	40±11	45±13	p<0.01	+18.5 (5.6/28.3)
Kolestiramin	43±17	50±14	p<0.001	+27.7 (9.6/45.9)
Pravastatin+Kolestiramin	35±11	44±13	p<0.001	+26,1 (24.7/27.5)
LDL				
Pravastatin	203±34	144±31	p<0.001	-28.4 (-32.6/-24.3)
Kolestiramin	186±31	135±31	p<0.001	-26.5 (-32.1/-20.8)
Pravastatin+Kolestiramin	210±24	144±27	p<0.001	-35.1 (-35.1/-33.2)
VLDL				
Pravastatin	40±14	38±12	p>0.05	-0.4 (-12.8/+13.6)
Kolestiramin	32±11	33±14	p>0.05	+6.9 (-5.6/+19.4)
Pravastatin+Kolestiramin	34±9	37±7	p>0.05	+3.1 (-0.1/+7.1)
KOLESTEROL				
Pravastatin	287±43	232±49	p<0.001	-19.2 (-22.8/-15.5)
Kolestiramin	265±29	214±27	p<0.001	-18.6 (-22.1/-15.2)
Pravastatin+Kolestiramin	275±38	206±27	p<0.001	-24.9 (-25.8/-24.1)
TRİGLİSERİD				
Pravastatin	204±72	175±54	p<0.05	-14.4 (-20.1/-3.2)
Kolestiramin	174±109	184±109	p<0.05	+10.6 (-1.3/+22.4)
Pravastatin+Kolestiramin	190±29	170±27	p<0.001	-10.4 (-11.3/-9.4)

ise %24.9 (-25.8/-24.1) düştüğü görüldü. Kolestiramin ve pravastatin grupları arasında anlamlı fark bulunmazken, kombinasyon grubu her iki gruptan anlamlı olarak üstün bulundu. LDL, koleştiramin ile %26.5 (-32.1/-20.8), pravastatin ile %28.4 (-32.6/-24.3), kombine tedavi ile %35.1 (-36.5/-33.2) düşüş gösterdi. LDL düzeyine etki yönünden koleştiramin ile pravastatin arasında fark görülmezken, kombinasyon grubunun anlamlı olarak üstündü. Trigliserid düzeyi pravastatin ile %14.4 (-20.1/-3.2) ve kombine tedavi ile %10.4 (-11.3/-9.4) düşüş gösterirken, koleştiramin grubunda %10.6 (-1.3/+22.4)'lık bir artış görüldü. Kombinasyon ve pravastatin grupları ile koleştiramin grubu arasında anlamlı fark bulundu. HDL düzeyinde koleştiramin grubunda %27.7 (+9.6/+45.9), pravastatin grubunda %18.5 (+5.6/+28.3), kombinasyon grubunda %26.1 (+24.7/+27.5) artış görüldü. Ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu. VLDL düzeyinde pravastatin grubunda %0.4 (-12.8/+13.6) düşüş görülürken, koleştiramin grubunda %6.9 (-5.6/19.9), kombinasyon grubunda %3.1 (-0.1/+7.1) artış bulundu. Bu değerler arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 2).

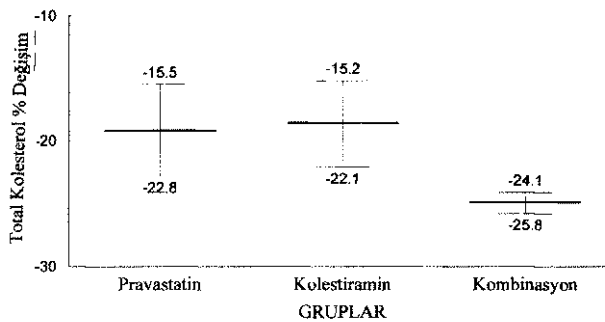
ilaç kullanımı ile birlikte koleştiramin grubunun %47, kombinasyon grubunun %35, pravastatin grubunun

%7'sinde hazımsızlık ve konstipasyon ortaya çıktı. Ancak belirtilen beş olgu dışında (kolestiramin grubunda üç olgu, kombinasyon grubunda iki olgu) bulgular semptomatik tedavi ile geriledi ve hastalar çalışmayı sürdürdüler. Pravastatin kullanan üç olguda (%7) hafif baş ağrısı ortaya çıktı, ancak ilacı kesmek gerekmedi. Pravastatin kullanan iki olguda (%4.7) ALT ve AST değerlerinde iki kat, bir olguda (%2), CPK değerlerinde üç kat artış görüldü.

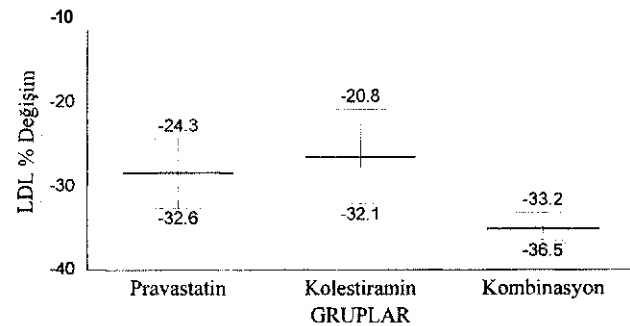
#### TARTIŞMA

Çalışmamızda koleştiramin total kolesterol ve LDL'yi anlamlı olarak düşürürken, HDL ve trigliserid düzeylerini anlamlı olarak yükseltti. Pravastatinin ise kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü, HDL düzeyini ise anlamlı olarak yükselttiği görüldü.

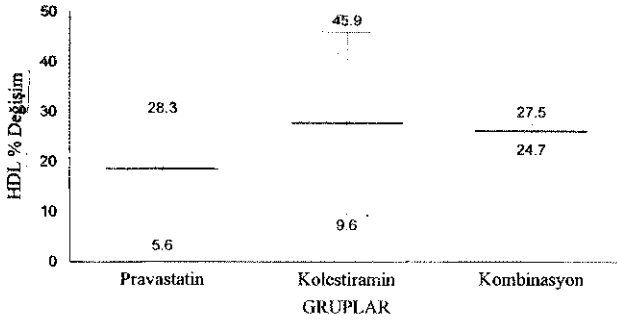
Kolestiramin ve pravastatinin total kolesterol ve LDL üzerine etkileri kıyaslandığında, pravastatinin daha yüksek yüzde değişime yol açtığı görülmekle birlikte aralarında anlamlı fark yoktu (%95 CI) (Şekil 1 ve 2). HDL düzeyi ele alındığında ise koleştiramin HDL'yi daha fazla arttırmasına rağmen, pravastatin ile aralarında anlamlı fark yoktu (%95 CI) (Şekil 3). Pravastatin, trigliserid ve



Şekil 1. Total kolesterol % değişimleri



Şekil 2. LDL % değişimleri

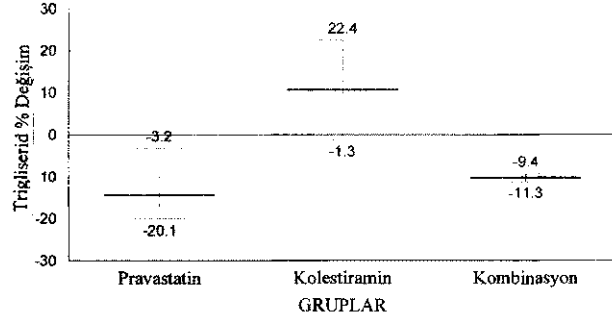


Şekil 3. HDL % değişimleri

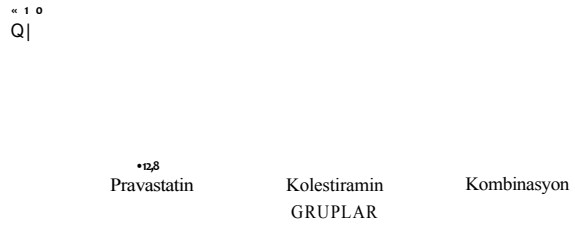
VLDL düzeylerini düşürmekte, kolestimamin ise yükseltmektedir. Trigliserid düzeyindeki değişiklik anlamlı olup, VLDL düzeyindeki fark anlamlı değildir (%95 CI) (Şekil 4, 5).

Kolestiramin-pravastatin kombinasyonunun kolesterol ve LDL düzeyleri üzerindeki etkilerine bakıldığında bu grubun yüzde düşüşlerinin kolestimamin ve pravastatin^ ayrı ayrı kullanıldığı gruplardan daha fazla olduğu görüldü ve aradaki farklar anlamlı bulundu (%95 CI) (Şekil 1 ve Şekil 2). HDL düzeyi ele alındığında kolestimamin ile elde edilen yüzde artış gerek pravastatin, gerekse kombine ilaç kullanan gruptan daha fazla olmakla birlikte gruplar arasındaki farklar anlamlı değildi (%95 CI) (Şekil 3). Pravastatin trigliserid düzeyini düşürürken, kolestimaminin yükselttiği görüldü ve aradaki fark anlamlı bulundu. Kombinasyon grubundaki hastalarda da trigliserid düzeyi düştü, ancak aradaki fark anlamlı değildi (%95 CI) (Şekil 4). VLDL düzeyi pravastatin ile düşerken, kolestimamin ile yükseldiği görüldü. Kombinasyon grubunda da VLDL düzeyinin düştüğü görüldü. Ancak gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (%95 CI) (Şekil 5).

Pravastatin ile daha önce yapılan çalışmalar ele alındığında ve çalışmamız çok katımlı ve uzun süreli yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında, sonuçların oldukça benzer olduğu görülmektedir. "West of Scotland Koroner Çalışma Grubu" nun yaptığı çalışmada total kolesterol düzeyinin %20, LDL düzeyinin %26 trigliserid düzeyinin %12 düştüğü görülmüştür (20). PLAC-I, PLAC-II, REGRESS ve KAPS çalışmalarında LDL düzeylerinin sırasıyla %27.5, %27.5, %28.2, %28.7 (5-7,21) düştüğü bildirilmiştir. Philip Raskin diabetik hastalarda yaptığı çalışmada total kolesterol, LDL, trigliserid düzeylerinin sırasıyla %22.6, %27.6, %12.8 düştüğünü, HDL düzeyinin %4.4 yükseldiğini bildirmiştir (22). CARE çalışmasında kabul edilebilir düzeyde lipid ve lipoprotein düzeylerine rağmen miyokard infarktüsü geçirmiş olgularda pravastatin uygulanması ile kan kolesterol, LDL, trigliserid düzeylerinin %20, %28 ve %14 düştüğü, HDL düzeyinin ise %5 yükseldiği ve buna bağlı olarak ateroskleroz oluşumunun yavaşladığı ya da gerilediği ve koroner olaylarının %43 azaldığı gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da total kolesterol düzeyi %19.2, LDL düzeyi %28.4, trigliserid düzeyi %14.4 düşmüş olup be-



Şekil 4. Trigliserid % değişimleri



Şekil 5. VLDL % değişimleri

lirtilen çalışmalar ile büyük benzerlik göstermektedir. HDL düzeyi bizim çalışmamızda %18.5 artmış olup diğer çalışmalardan daha fazla yükselmiştir. Literatürde %38'e kadar ulaşan HDL düzey artışından söz edilmektedir (24).

Kolestiramin ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. LRC-CPPT çalışmasında total kolesterol %14, LDL %21 düşmüş, HDL düzeyi %6.8, trigliserid düzeyi ise %15.5 yükselmiş ve fatal ve nonfatal miyokard infarktüsünde azalma olduğu gösterilmiştir (25). STARS çalışmasında ise total kolesterol %25.3, LDL %35.7 düşmüş, trigliserid ise %4 yükselmiştir. Bu çalışmada da olguların koroner lümen çaplarında anlamlı genişleme olduğu görülmüştür (4). Çok merkezli ve uzun süreli olarak yapılan bu iki çalışmada elde edilen sonuçlara bakıldığında aralarında belirgin fark görülmektedir. Bizim çalışmamızda total kolesterol %18.6, LDL %26.5 düşmüş, trigliserid ise %10.6 yükselmiş olup, elde ettiğimiz değerler iki grubun arasında yer almaktadır. Kolestiramin uygulanan grubumuzda HDL düzeyi %27.7 yükselmiştir ve bu değer her iki çalışmadakinden yüksektir.

iki ilacın karşılaştırıldığı çalışmalarda her ikisinin de kan total kolesterol ve LDL düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü görülmüştür. Bazı çalışmalarda gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (26-32). Bazı çalışmalarda ise pravastatin ile daha etkili sonuç alındığı belirtilmiştir (22,23). Pravastatin trigliserid düzeyini düşürürken, kolestimaminin yükselttiği veya etki etmediği

görülmüş, aradaki fark anlamlı bulunmuştur (26,28, 30,33). Bizim çalışmamızda da her iki ilaç total kolesterol ve LDL düzeylerini anlamlı olarak düşürmüştür, fakat aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Trigliserid düzeyine olan etkilerine gelince pravastatin trigliseridi düşürürken, kolestimamin yükseltmiş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur.

Kolestiramin ve pravastatinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda aynı additif etki görülmüş olup, total kolesterol ve LDL düzeyleri monoterapilere kıyasla anlamlı olarak düşerken, kolestimaminin trigliserid üzerine olan olumsuz etkisinin nötralize olduğu görülmüştür (28-30). Bizim çalışmalarımızın sonuçları da bu yönde olup, literatür ile uyumludur.

Daha önce yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi hiperlipidemik hastanın tedavisi koroner kalp hastalığı riskini önemli derecede azaltmaktadır (4-6,21,34-37). Bu nedenle özellikle diğer risk faktörlerinin birlikte olduğu olgularda kolesterol ve LDL düzeylerinin düşürülmesi önemlidir. Hiperlipidemik tedavisi diyet ile başlar. Ancak diyetin tek başına etkili olmadığı görülmüştür. Diyetin yeterli olmadığı olgularda lipid düşürücü ajanlara başvurulur. Bunlardan hangisinin seçileceğine karar verirken etki güçleri ve alanları, yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Birden fazla ilacın birlikte kullanılması ile daha etkin sonuçlar alınır. Kombine tedavilerde amaç bir tek lipoprotein anomalisi üzerinde daha büyük etki oluşturabilmek veya çok sayıda lipid ve lipoprotein anomalisini aynı anda kontrol edebilmektir (8,37,38).

Çalışmamızda kolestimaminin total kolesterol ve LDL düzeylerinde etkin düşüş sağlamasına rağmen, trigliserid ve VLDL düzeylerinde yükselmeye neden olduğu görüldü. Bu nedenle ilacın hipertrigliseridemi ile seyreden olgularda kullanımının sakıncalı olabileceği düşünüldü. Ayrıca arasında hazımsızlığa ve barsak obstrüksiyonuna kadar gidebilen konstipasyona yol açması ilacın hastalar tarafından kabul edilebilirliğini güçleştirmektedir (39). Çalışmamızda bu şikayetlerin sıklığı kolestimamin kullanan grupta %47, kombinasyon grubunda ise %35 olarak görülmekle birlikte sadece %7.3 ve %6.3 hasta çalışmayı terketmiştir. Literatürde bu tip gastrointestinal yakınmalar için %68'e kadar varan değerler bildirilmektedir (25,27).

Pravastatinin total kolesterol ve LDL üzerine etkileri kolestimamininkine benzer. Trigliserid düzeyi üzerine olan düşürücü etkisi nedeniyle hipertrigliseridemi ile seyreden olgularda tercih sebebi olabilir. Ayrıca etkinlik düzeyi çeşitli çalışmalarda değişkenlik göstermekle birlikte daha iyi tolere edilir (22). Başlıca yan etkisi hastaların yaklaşık %0.5'inde görülen miyozit ve hepatotoksisitedir (40). Çalışmamızda laboratuvar değerlerinde hepatotoksisiteyi ve miyoziti düşündürecek düzeyde değişiklik görülmedi (Üst referans değerinin üç katından fazla ALT, AST değerleri ile on katından fazla CPK düzeyi). Gastrointestinal yan etki sıklığı %7 olmakla birlikte tüm hastalar semptomatik tedavi ile düzeldiler ve tedaviyi kesmek gerekmedi.

Çalışmamızda pravastatinin ile kolestimaminin birlikte kullanılmasının kolesterol ve LDL düzeylerini düşürmede aditif etki gösterdiği görülmüştür, iki ayrı grup ilacın birlikte kullanılması total kolesterol ve VLDL düzeyindeki düşüşü anlamlı olarak arttırmaktadır. Total kolesterol ve LDL düzeylerinin yüksek, trigliserid düzeylerinin fazla yüksek olmadığı durumlarda bu iki ilaç ideal bir kombinasyon oluşturmaktadır. Böylelikle NCEP'in önerdiği ideal kolesterol düzeylerine ulaşmak mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Rose G, Hamilton PJ, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarret RJ. Myocardial ischemia, risk factors and death from coronary heart disease. *Lancet* 1977; 1:105-9.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322:1700-7.
- Bernsife JK, Levy RI, Kelsey SF, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary atherosclerosis: results of NHLBI Type II Coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69:313-24.
- Watts GF, Lewis B, Brunt JNH. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339:563-9.
- Pitt B, Ellis SG, Mancini GBJ, et al. Design and recruitment in the United States of a multicenter quantitative angiographic trial of pravastatin to limit atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I).
- Crouse JR, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II): a clinical trial with atherosclerosis outcome. *Am J Cardiol* 1995; 75:455-9.
- Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated cholesterol levels: the Regression Growth Evaluation Stain Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91:2528-40.
- 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.
- Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148:36-69.
- Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM, ed. *Contemporary Issues in Cholesterol Lowering: Clinical and Population Aspects*. New York: NY Marcel Dekker Inc, 1994:33-48.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Results I: reduction in incidence of coronary disease. *JAMA* 1984; 251:351-64.
- Superko HL, Greenland P, Manchester RA, et al. Effectiveness of low dose colestipol therapy in patients with moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1992; 70:135-40.

13. Azezi A, Orhan Y, Taşçıoğlu C, et al. Primer hiperkolesterolemi tedavisinde lovastatin ve kolestiraminin karşılaştırılması. *Araştırma* 1991; 59:31-3.
- U. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study Results I: efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profil in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151:43-9.
15. Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results IV: additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 1B):25S-30S.
16. Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, et al. Lovastatin (mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1987; 107:609-15.
17. The Lovastatin Study Group II. Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial Hypercholesterolemia: a multicenter study. *JAMA* 1986; 256:2829-34.
18. The Lovastatin Study Group III. A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. *JAMA* 1988; 260:359-66.
19. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens* 1993; 6 (suppl):375-82.
20. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. A coronary primary prevention study of Scottish men age 45-64 years: trial design. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:849-60.
21. Byington PR, Jukema W, 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.
22. Raskin P, Ganda OP, Schwartz S, et al. Efficacy and safety of pravastatin in the treatment of patients with type I or type II diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Am J Med* 1995; 99:362-9.
23. Sacks F, Pfeffer M, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Eng J Med* 1996; 335:1001-9.
24. Ruzek V, Prochazka J. Lipostat in the treatment of hyperlipoproteinemia. *Vnitř-Lek* 1993; 39(8):769-72.
25. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial Results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251:351-64.
26. Schwartzkoph W, Bimmerman A, Schleicher J. Vergleich der Wirksamkeit des HMG-CoA-Reduktase-Hemmers Pravastatin versus Colestryamin bei Hypercholesterinamie. *Arzneimittelforschung* 1990; 40(12):1322-7.
27. Wiklund O, Angelin B, Fager G, et al. Treatment of hypercholesterolemia: a controlled trial of the effects of pravastatin or cholestyramine therapy on lipoprotein and apolipoprotein levels. *J Intern Med* 1990; 228(3):241-7.
28. Pan HY, De Vault AR, Swites BJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin alone and with cholestyramine in hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48(2):201-7.
29. Bard JM, Parra HJ, Douste BP, Fruchart JC. Effect of pravastatin HMG CoA reductase inhibitor, and cholestyramine, a bile acid sequestran, on lipoprotein particles defined by their apolipoprotein composition. *Metabolism* 1990; 39(3):269-73.
30. Comparative efficacy and safety of pravastatin and cholestyramine alone and combined in patients with hypercholesterolemia. Pravastatin Multicenter Study Group II. *Arch Intern Med* 1993; 153(11):1321-9.
31. Betteridge DJ, Bhatnager D, Bing RF, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia. United Kingdom lipid clinics study of pravastatin and cholestyramine. *BMJ* 1992; 304(6838):1335-8.
32. McTavish D, Sorokin EM. Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolemia. *Drugs* 1991; 42(1):65-89.
33. Hoffman R, Brook GJ, Aviram M. Hypolipidemic drugs reduce lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis* 1992; 93(1-2):105-13.
34. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
35. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344:633-8.
36. The Pravastatin Multinational Study for Cardiac Risk Patients. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerosis risk factors. *Am J Cardiol* 1993; 72:1031-7.
37. Schrott H, Stein EA, Dujovne CA, et al. Enhanced low density lipoprotein cholesterol reduction and cost-effectiveness by low-dose colestipol plus lovastatin combination therapy. *Am J Cardiol* 1995; 75:34-9.
38. Witztum JL. Intensive drug therapy of hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1987; 113:603-9.
39. Glueck CJ, Ford S, Scheel D, Steiner P. Colestipol and cholestyramine resin. Comparative effects in familial type II hyperlipoproteinemia. *JAMA* 1972; 222:676-81.
40. Tobert JA. Efficacy and long term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62:28J-34J.