

# Hiperkolesterolemik Hastalarda Simvastatin'in İn Vitro Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkisi<sup>¶</sup>

## THE EFFECT OF SIMVASTATIN ON IN VITRO PLATELET AGGREGATION IN HYPERCHOLESTEROLEMIC PATIENTS

Hasan ALTUNBAŞ\*, Ayşegül ODABAŞOĞLU\*\*, Mustafa Kemal BALCI\*\*\*, Gürhan GÜNAY\*\*, İhsan KARADOĞAN\*\*\*\*, Levent ÜNDAR\*\*\*\*\*, Ümit KARAYALÇIN\*\*\*\*\*

\* Uz.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları,  
\*\* Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,  
\*\*\* Doç.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları,  
\*\*\*\* Yrd.Doç.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD,  
\*\*\*\*\* Prof.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD,  
\*\*\*\*\* Prof.Dr.,Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, ANTALYA

### Özet

Kolesterol sentezinde rol alan HMG CoA enzimini inhibe eden statin grubu ilaçlar hiperkolesterolemi tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Plazma kolesterol seviyesini etkili bir şekilde düşürürken myokard infarktüsü ve stroke riskini azaltırlar. Bu etkilerine ilaveten trombosit agregasyonunu da inhibe ettikleri ve bunun da tromboemboli riskini azalttığı iddia edilmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Biz bu çalışmada, trombosit fonksiyonunu etkileyebilecek ilaç kullanmayan ve hastalığı olmayan primer hiperkolesterolemili hastalarda simvastatinin in vitro trombosit agregasyonu üzerine etkisini araştırdık. Bu amaçla 11 erişkin hiperkolesterolemisi olan hasta (hipertrigliseridemi ile beraber veya değil) çalışmaya alındı (8 kadın, 3 erkek; ortalama yaş 51.5±5.5 yıl; total kolesterol 288±37 mg/dL). Hastalardan başlangıçta ve 10 mg/gün simvastatin ile 2 aylık tedavi sonrası periferik kan örnekleri alındı. İn vitro trombosit agregasyonu tam kan impedans agregometre ile adenosin difosfat (ADP), kollajen ve ristosetin ile indüklenerek ölçüldü. Total kolesterol, HDL-, LDL-, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeyi başlangıçta ve 2. ay sonunda tayin edildi. Sonuç olarak, 2 aylık simvastatin 10 mg/gün tedavisinin total kolesterol seviyesini anlamlı olarak düşürmediği, ancak LDL-kolesterol seviyesinde anlamlı düşüşe (p=0.009), HDL-kolesterol seviyesinde artışa (p=0.03) yol açtığı görüldü. Başlangıç ve 2. ay sonunda indüklenmiş trombosit agregasyon parametrelerinin farklı olmadığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperkolesterolemi, Trombosit agregasyonu, Statinler, Simvastatin

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:25-29

### Summary

Statins which inhibit HMG CoA reductase are used in the treatment of hypercholesterolemia. They effectively reduce plasma cholesterol level and decrease risk of myocardial infarction and stroke. Some authors reported that statins also inhibit platelet aggregation. But, results of these studies are controversial. In this study, we investigated the effect of simvastatin on in vitro platelet aggregation in patients with primary hypercholesterolemia. Eleven adult hypercholesterolemic patients (with or without hypertriglyceridemia) were enrolled in the study (8 female, 3 male; mean age 51.5±5.5 years; total cholesterol 288±37 mg/dL). Simvastatin (10 mg/day) was started to all patients. Blood samples for platelet aggregation and lipid parameters (total cholesterol, HDL-, LDL-, VLDL-cholesterol and triglyceride) were obtained at the beginning of the study and after two months. In vitro platelet aggregation (induced by adenosine diphosphate (ADP), collagen and ristocetin) was measured by whole blood impedance aggregometer. Therapy with simvastatin didn't cause a significant decrease of plasma level of total cholesterol, whereas it reduced level of LDL-cholesterol (p=0.009) and increased level of HDL-cholesterol (p=0.03). On the other hand, the change of the parameters of platelet aggregation was not statistically significant.

**Key Words:** Hypercholesterolemia, Platelet aggregation, Statins, Simvastatin

T Klin J Med Sci 1999, 19:25-29

**Geliş Tarihi:** 16.11.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Hasan ALTUNBAŞ  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları  
07070, ANTALYA

<sup>¶</sup> Bu çalışma XXI. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde (29 Eylül-3 Ekim 1998, İstanbul) sözlü tebliğ olarak sunulmuştur.

T Klin J Med Sci 1999, 19

Ateroskleroz gelişiminde major risk faktörlerinden birisi olan hiperkolesterolemi, bu duruma lipoproteinlerin oksidasyonu yoluyla endotel hasarına yol açarak; özellikle LDL-kolesterolün etkisiyle aterom plağını oluşturan düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonunu arttırarak ve düz kas hücreleri ve makrofajlarda lipid içeriğinde

25

artışa yol açarak neden olabilir. Ayrıca son zamanlarda ateroskleroz patogenezindeki rolü daha çok anlaşılan hemostatik sistemi de etkileyerek ateroskleroza yol açabilir (1-3). Hiperkolesteroleminin düzeltilmesinin koroner arter hastalığı ve stroke riskini önemli ölçüde azalttığı çeşitli primer ve sekonder önleme çalışmalarıyla gösterilmiştir (4-7). Kolesterol düzeyini düşürmede en etkili ilaçlardan birisi de kolesterol sentezinde yer alan HMG CoA redüktaz enziminin inhibitörü olan statin grubu ilaçlardır. Trombositlerin ateroskleroz patogenezinde önemli rol aldıkları bilinmektedir (2). Bir çok çalışmada hiperkolesterolemi ile beraber trombositlerin aktivitelerinde artış bildirilmiştir (8). Bazı çalışmalarda statinlerin kolesterol düşürücü etkileri yanında trombosit agregasyonunu da azalttıkları ve ateroskleroz gelişimini önlemeye yardımcı oldukları öne sürülmüştür (9). Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (2).

Biz bu çalışmada; primer hiperkolesterolemisi olan hastalarda güçlü bir statin olan simvastatin'in lipid parametreleri yanında in vitro trombosit agregasyonu üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık.

## Hastalar ve Metod

### Hastalar

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine hiperkolesterolemi nedeniyle başvuran (Kolesterol > 200 mg/dL, hipertrigliseridemi ile beraber ya da değil) ve 3 aylık diyet tedavisi ile kolesterol seviyeleri normale düşmeyen hastalardan 11'i alındı (Tablo 1).

Hastaların hiçbiri sekonder hiperkolesterolemiye yol açacak hastalığa sahip değildi ve daha önceden kolesterol düşürücü ilaç kullanmamıştı.

**Tablo 1.** Hastaların özellikleri

n	11
E/K	3/8
Yaş (yıl)	51.5±5.5
Total kolesterol*	288±37
LDL-kolesterol*	204±40
VLDL-kolesterol*	50±19
HDL-kolesterol*	53±10
Trigliserid*	183±50

Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. \* mg/dL

Hiç birinde kolay kanama ve ekimoz; ailede kanamalı hastalık, splenektomi öyküsü ve son 10 gün içinde aspirin ya da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç gibi trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Tüm hastalara oral glukoz tolerans testi uygulandı ve hiçbirinde diabet ya da bozulmuş glukoz intoleransı tespit edilmedi.

Hastalar diyetlerine devam ederken 10 mg/gün simvastatin (Zocor tb) akşam öğünü ile beraber düzenli olarak almaları istendi. Lipid düzeyleri ve trombosit agregasyonu için kan örnekleri başlangıç ve 2. ay sonunda alındı.

### Kan örnekleri

Kanlar en az 12 saat açlığı takiben sabah turnike kullanılmadan ön koldan uygun bir venden alındı. İlk 2 mL kan örneği EDTA içeren tüplere alınarak otomatik tam kan sayımı için kullanıldı. Daha sonraki örnekler trombosit agregasyonu çalışmalarında kullanılmak üzere %3.8 oranında sodyum sitrat içeren (1 mL sitrat + 9 mL kan) tüplere alındı. Total, HDL-, VLDL-kolesterol, trigliserid ve AST, ALT, CPK düzeyleri otoanalizatörde çalışıldı. LDL-kolesterol Friedwald formülü ile hesaplandı.

### Trombosit sayımı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Coulter STKS (Coulter Electronics Ltd, Nothwell, England) marka otomatik tam kan sayım cihazı kullanılarak yapıldı.

### Agregasyon çalışmaları

Trombositlerin agonistlere karşı agregasyon cevaplarının değerlendirilmesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Hematoloji Laboratuvarı'nda bulunan tam kan yöntemiyle çalışan impedans agregometresi (Chrono-Log Whole Blood Impedance Aggregometer, model 550, Chrono-Log, Havertown, PA, USA) kullanıldı. Agonistlere (Chrono-Log Havertown, PA, USA) karşı agregasyon yanıtlarının değerlendirilmesi amacıyla ADP 10 mmol/L, kollajen 2 mmol/L ve ristosetin 10 mmol/L'lik final konsantrasyonlarında kullanıldı.

Agregasyon yanıtları şu şekilde değerlendirildi:

1. Lag period (Agonistin konulmasından agregasyon başlangıcına kadar geçen süre, dakika olarak)

**Tablo 2.** Simvastatin tedavisi öncesi ve sonrası hastaların lipid parametreleri ve trombosit sayılarının karşılaştırılması (Sonnular ortalama  $\pm$  SD ve mg/dL olarak verilmiştir)

	Başlangıç	2. ay sonu	p
Trombosit sayısı	279800 $\pm$ 58299	258300 $\pm$ 61010	>0.05
Total kolesterol	288 $\pm$ 37	256 $\pm$ 44	>0.05
HDL-kolesterol	50 $\pm$ 19	56 $\pm$ 15	0.03
LDL-kolesterol	204 $\pm$ 40	160 $\pm$ 44	0.009
VLDL-kolesterol	33 $\pm$ 10	35 $\pm$ 17	>0.05
Trigliserid	183 $\pm$ 50	176 $\pm$ 95	>0.05

**Tablo 3.** Simvastatin tedavisi öncesi ve sonrası agregasyon parametrelerinin karşılaştırılması (\* dakika, \*\* ohm, \*\*\* ohm/dakika)

	Başlangıç	2. ay sonu	p
ADP (lag period*)	0.61 $\pm$ 0.3	0.85 $\pm$ 0.46	>0.05
Ristosestin (lag period*)	0.5 $\pm$ 0.45	0.6 $\pm$ 0.3	>0.05
Kollajen (lag period*)	1.07 $\pm$ 0.6	1.23 $\pm$ 0.57	>0.05
ADP (agregasyon süresi*)	6.74 $\pm$ 1.95	7.34 $\pm$ 2.63	>0.05
Ristosestin (agregasyon süresi*)	5.82 $\pm$ 1.26	6.55 $\pm$ 3.28	>0.05
Kollajen (agregasyon süresi*)	8.33 $\pm$ 2.04	11.04 $\pm$ 7.29	>0.05
ADP (3.dakika agregasyon**)	7.7 $\pm$ 3.54	8.29 $\pm$ 4.99	>0.05
Ristosestin (3.dakika agregasyon**)	15.4 $\pm$ 9.83	17.66 $\pm$ 10.84	>0.05
Kollajen (3.dakika agregasyon**)	8.29 $\pm$ 4.53	7.91 $\pm$ 5.53	>0.05
ADP (6.dakika agregasyon**)	10.3 $\pm$ 4.37	10.06 $\pm$ 5.8	>0.05
Ristosestin (6.dakika agregasyon**)	17.77 $\pm$ 10.81	20.16 $\pm$ 11.39	>0.05
Kollajen (6.dakika agregasyon**)	12.68 $\pm$ 5.83	12.94 $\pm$ 6.48	>0.05
ADP (dakikadaki maksimum hız***)	4.8 $\pm$ 2.57	6.36 $\pm$ 4.8	>0.05
Ristosestin (dakikadaki maksimum hız***)	15.65 $\pm$ 13.15	12.77 $\pm$ 8.59	>0.05
Kollajen (dakikadaki maksimum hız***)	6.5 $\pm$ 3.87	8.27 $\pm$ 5.2	>0.05

2. Agregasyon sonlanım süresi (dakika)

3. Dakikalık maksimum agregasyon hızı (ohm/dak)

4. Agonistin eklenmesinden sonra 3. ve 6. dakikalardaki agregasyon düzeyi (ohm)

### İstatistik

Sonnular ortalama $\pm$ SD olarak verildi. p değeri < 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normal dağılıma uyan gruplarda t testi, uymayanlarda Wilcoxon testi kullanıldı.

### Sonnular

1. Hastaların başlangıç ve 2. ay sonunda trombosit sayıları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

2. Simvastatin tedavisinin başlangıç ve 2. ay sonu total kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde değışikliğe neden olmadığı; buna karşın LDL-kolesterolde anlamlı düşüşe (p= 0.009)

ve HDL-kolesterol düzeyinde anlamlı artışa (p=0.03) yol açtığı görüldü (Tablo 2).

3. Başlangıç ve 2. ay sonu ADP, ristosestin ve kollajen ile indüklenmiş trombosit agregasyon değerlerinin hiçbirinde anlamlı olarak fark bulunmadı (Tablo 3).

4. Tedavi boyunca hastaların hiç birinde yan etki görülmedi ve başlangıç ve 2. ay sonu ALT, AST, CPK düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4).

### Tartışma

Trombositlerin aterom plağı oluşumundaki rolleri iyi bilinmektedir. Hasar görmüş endotel altındaki dokuya adhere ve agrege olurlar ve serbestleştirdikleri bazı maddeler ile media tabakasından intimaya düz kas göçünü arttırırlar ve düz kas proliferasyonuna yol açarlar (10). Bu nok-

**Tablo 4.** Simvastatin tedavisi öncesi ve sonrası 1 transaminaz ve CPK değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	2. ay sonu	p
ALT (U/L)	22.75±10.24	26.15±10.32	>0.05
AST (U/L)	20.78±6.83	22.28±5.66	>0.05
CPK (U/L)	104.57±47.46	94.58±45.71	>0.05

tadan yola çıkarak trombosit fonksiyonlarının inhibe edilmesinin aterogenezi de azaltması beklenir. Antiagreganların uzun süreli kullanımlarının koroner arter hastalığı ve stroke riskini azalttığı gösterilmiştir (10,11). Statinlerin aterogenezinin en önemli faktörlerinden olan kolesterol seviyesini düşürmeleri yanında trombosit agregasyonunu da inhibe ettikleri öne sürülmüştür. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (2,12).

Çalışmaların bazılarında hiperkolesterolemik şahıslarda simvastatin, lovastatin, fluvastatin ve pravastatin'in kolesterol seviyelerini düşürürken trombosit agregasyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir (2,13-16). Bunlarda statin dozları 10-40 mg/gün arasında değişmiş ve 4. haftadan itibaren agregasyon inhibisyonu tespit edilmiştir. Trombosit agregasyon inhibisyonunun statin tedavisi ile trombosit membran lipid kompozisyonunun değişmesi, tromboksan A<sub>2</sub> salınımının artması ve prostasiklin reseptör sayısında azalma nedeniyle olabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca statinler aterom plak stabilizasyonu yaparak ve endotel fonksiyonlarını düzelterek de buna katkıda bulunabilirler (2,12).

Plazma lipid düzeyleri ile trombosit agregasyonu ve trombin oluşumu arasında bir ilişki bildirilmiştir (8,17). Ayrıca hiperkolesterolemik ortamda trombositlerin hiperaktif olduğu gösterildiği için bu çalışmalarda trombosit agregasyonundaki azalma statinlerin doğrudan trombositler üzerindeki etkisinden çok hiperkolesteroleminin düzelmesi ile de açıklanabilir. Bu durumu araştırmak amacıyla familial hiperkolesterolemisi olan 10 hastada trombosit fonksiyonları, selektif LDL aferezisi sırasında 0, 2., 5., 14. günlerde ve pravastatin ile tedavinin 0 ve 4. haftasında araştırılmıştır. Her iki tedavi ile de total ve LDL-kolesterol seviyeleri belirgin azalırken trombosit agregasyonları aynı kalmıştır (18). Yine başka bir çalışmada 28 hiperlipoproteinemik hastada probukol ve kolestipol ile

kolesterol seviyelerinin düşürülmesi trombosit agregasyonunda inhibisyona yol açmamıştır (19). Bu çalışmalar kolesterol seviyesinin düşürülmesinin trombosit agregasyonunu da inhibe edebileceği görüşü ile uyuşmamaktadır. Bizim çalışmamızda simvastatin tedavisi LDL-kolesterolü belirgin olarak azaltmış ancak trombosit agregasyon testlerini etkilememiştir. Çalışmamızın sonucu kolesterol seviyesi ile agregasyon parametreleri arasında bir ilişki olmadığını düşündürse de, total kolesterolün yeterince düşmemesi nedeniyle ortamda devam eden kronik hiperkolesterolemi endotel hasara ve trombositlerin hala aktive halde kalmasına neden olmuş olabilir. Benzer bir çalışmada da Tip IIa familial hiperlipoproteinemili 15 hastada simvastatin 12 hafta sonunda kolesterol seviyesini belirgin olarak düşürürken, tromboksan A<sub>2</sub> salınımında belirgin azalma yapmış ancak trombosit agregasyon testlerini etkilememiştir (20). Bu çalışmalara ilaveten kullanılan simvastatin dozlarının artırılması ile trombosit agregasyonunun nasıl etkileneceği araştırılmalıdır.

Yoğun aterosklerozlu hastalarda trombosit yaşam süresinin kısaldığı ve trombosit turn over'ının arttığı gösterilmiştir. Genç trombositlerin agonistlere karşı agregasyon cevapları fazladır. Bu durum çalışmalarda dikkate alınmalıdır. Bizim hasta grubumuzun ateroskleroz yaygınlığı bilinmemektedir.

Çalışmamızda simvastatine bağlı yan etkiye rastlanmamıştır. Bu simvastatinin güvenilir bir ilaç olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hiperkolesterolemik hastalarda 10 mg/gün simvastatin, 2 ay sonunda LDL-kolesterol seviyesini düşürüp, HDL-kolesterolü arttırarak aterogenezinin engellenmesine katkıda bulunmuş, ancak trombosit agregasyonları üzerine etkili olmamıştır. Bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Betteridge DJ, Morrell JM. Clinicians' Guide to Lipids and Coronary Heart Disease. Birinci baskı. London: Chapman and Hall Medical, 1998: 13-20.
2. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279(20): 1643-50.
3. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function Within 1 Month. *Circulation* 1997; 95:1126-31.
4. Mellies M, McGovern M. Planned, ongoing and recently completed clinical trials for atherosclerosis prevention and regression: an update. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6(1): 31-50.
5. 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(8934): 1383-89.
6. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001-09.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-07.
8. Carvalho ACA, Colman RW, Lees RS. Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N Eng J Med* 1974; 290: 434-8.
9. Coumar A, Gill JK, Barradas MA, O'Donoghue S, Jeremy JY, Mikhailidis. The effect of treatment with simvastatin on platelet function indices in hypercholesterolaemia. *J Drug Dev* 1991; 4(2): 79-86.
10. Colwell JA. Clinical trials of antiplatelet agents in diabetes mellitus: rationale and results. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1991; 17(4): 439-44.
11. Verheugt FW. Aspirin, the poor man's statin? (comment) *Lancet* 1998; 351: 227-8.
12. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348:1079-82.
13. Osamah H, Mira R, Sorina S, Shlomo K, Michael A. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1): 77-83.
14. Schror K, Lobel P, Steinhagen-Thiessen E. Simvastatin reduces platelet thromboxane formation and restores normal platelet sensitivity against prostacyclin in type IIa hypercholesterolemia. *Eicosanoids* 1989; 2(1): 39-45.
15. Kaczmarek D, Hohlfeld T, Wambach G, Schror K. The actions of lovastatin on platelet function and platelet eicosanoid receptors in type II hypercholesterolemia. A double-blind, placebo-controlled, prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45(5): 451-7.
16. Hochgraf E, Levy Y, Aviram M, Brook JG, Cogan U. Lovastatin decreases plasma and platelet cholesterol levels and normalizes elevated platelet fluidity and aggregation in hypercholesterolemic patients. *Metabolism* 1994; 43(1): 11-7.
17. Prisco D, Rogasi PG, Paniccia R, Coppo M, Abbate R, Gensini GF, Neri Seneri GG. Altered lipid composition and thromboxane A2 formation in platelets from patients affected by IIa hyperlipoproteinemia. *Thromb Res* 1988; 50(5): 593-604.
18. Broijerssen A, Eriksson M, Larsson PT, Beck O, Berglund L, Angelin B, Hjendahl P. Effects of selective LDL-apheresis and pravastatin therapy on platelet function in familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1994; 24(7): 488-8.
19. Zucker ML, Trowbridge C, Krehbiel P, Jackson B, Chernoff SB, Dujovne CA. Platelet function in hypercholesterolemia before and after hypolipidemic drug therapy. *Hemostasis* 1986; 16(1): 57-64.
20. Simonsen T, Svensson B, Lyngmo V, Nordoya, Ytre-Arne K. Simvastatin reduces platelet thromboxane A2 (TXA2) production while platelet aggregation, bleeding time, platelet count and middle platelet volume are unaffected in patients with familial hypercholesterolemia (abstrakt). 8th International Symposium on Atherosclerosis poster no 860, 1988.