

Hiperlipidemik Hastalarda Simvastatin in Etkinliği ve Güvenilirliđi

EFFICIENCY AND SAFETY OF SIMVASTATIN ON HYPERLIPIDEMIC PATIENTS

İlgın KARACA*, Mehmet AKBULUT**, Erdoğan İLKAY***, Bilal ÜSTÜNDAĞ****, Yılmaz ÖZBAY**, Nadı ARSLAN*****

* Uzm.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,
** Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,
*** Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,
**** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,
***** Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Kardiyoloji AD, ELAZIĞ

Özet

Hiperkolesterolemi ile koroner kalp hastalığı (KKH) arasındaki ilişki ve yükselen plazma kolesterol düzeylerinin KKH için sürekli ve dereceli bir risk yansıdığı belirgin bir biçimde ortaya konmuştur. Amacımız, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan HMG Co-A redüktaz inhibitörü olan simvastatinin, serum lipidleri üzerine etki ve güvenilirliğini araştırmaktır. Çalışmamızda 4 haftalık kolesterolden fakir diyet sonucu total kolesterolü 240 mg/dl üzerinde olan 101'i erkek, 70'i kadın 171 hastaya (Yaş ortalaması 45.86±2.89). 10 mg simvastatin tedavisi verildi 12 haftalık süre sonunda total kolesterol, HDL kolesterol. LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçülerek yan etki araştırıldı. Total kolesterolda % 27.15 (p<0.001), trigliseridde % 28.93 (p<0.001). LDL kolesterolda % 34.33 (p<0.001) düşme, HDL kolesterolda % 15.25 (p<0.001) artış saptandı. Yan etki olarak % 4.09 dispeptik yakınmalar, % 7.54 CKyükselmesi, %18.12 AST ve ALT düzeyinde yükselme saptandı. Laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler klinik açıdan anlamlı bulunmadı.

Sonuçta günde tek doz simvastatin ile plazma trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinde düşme sağlanırken, belirlenen hedef değere (LDL kolesterolda 130 mg/dl'nin altı) yüksek oranda ulaşıldı. Minimal yan etkinin gözlemlendiği çalışmada, simvastatinin yüksek güvenilirlik profiline sahip, etkili bir HMG Co-A redüktaz inhibitörü olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Simvastatin, Hiperlipidemi

TKlin Kardiyoloji 1999, 12:100-103

Hiperkolesterolemi ile koroner kalp hastalığı (KKH) arasındaki ilişki (1,2) ve yükselen plazma

Geliş Tarihi: 23.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.İlgın KARACA
Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi
Kardiyoloji AD,
22300 ELAZIĞ

Summary

It was obviously shown that there was direct correlation between hypercholesterolemia and coronary heart disease. In this study our aim was to search the effects on plasma lipids and safety of simvastatin, which inhibits the rate limiting enzyme, HMG CoA reductase, in cholesterol biosynthesis. We examined 131 patients who admitted cardiology outpatient clinic for 17 months. Treatment was started with 10 mg simvastatin and low lipid diet was advised. Total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels were measured at the end of 12 weeks of therapy. Patients were controlled periodically for side effects of the drug. Total cholesterol was lowered 27.15% (p<0.001), triglyceride 28.93% (p<0.001), LDL cholesterol 34.33% (p<0.001) and HDL cholesterol was elevated 15.25% (p<0.001). Dispeptic complaint was seen 4.09% of cases, CPK elevation in 7.54%, AST - ALT elevation in 18.12%.

As a result, there was a significant decrease in total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride by 10 mg simvastatin therapy. Side effects were observed minimally. We concluded that simvastatin was effective and had a high confidence profile HMG-CoA reductase inhibitor.

Key Words: Simvastatin, Hyperlipidemia

T Klin J Cardiol 1999, 12:100-103

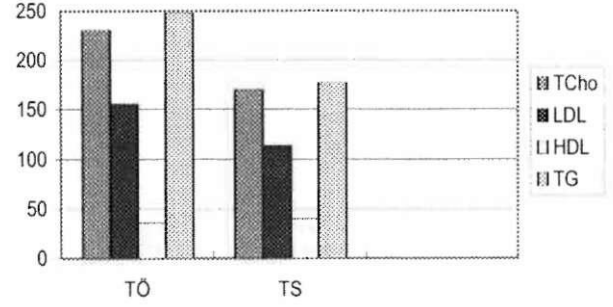
kolesterol düzeylerinin KKH için sürekli ve dereceli bir risk yansıttığı (3,4) günümüzde belirgin bir biçimde ortaya konmuştur. Bazı çalışmalarda, yüksek trigliserid düzeyinin KKH insidansını arttırdığı bildirilmiştir (5). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşüklüğü de KKH ile güçlü korelasyon gösterirken, HDL düzeyinin yüksek oluşunun ise koruyucu olabileceği bulunmuştur (5).

Hiperkolesterolemi tedavisinin KKH riskini azaltmada yararlı olduğu konusunda, görüş birliği vardır ve epidemiyolojik çalışmalardan edinilen veriler serum kolesterolünün %1 düşürülmesinin KKH riskini %2-3 azalttığını göstermiştir (2,6).

Çalışmadaki amacımız, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan 3-hidroksi-3 metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörü olan simvastatinin serum lipidleri üzerine etkisi ile güvenilirliğinin araştırılmasıdır.

Materyel ve Metod

Çalışmaya Ağustos 1997 - Ağustos 1998 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Kardiyoloji polikliniğine müracaat eden 101 erkek, 70 kadın (Yaş ortalaması 45.86 ± 2.89) olan 171 hasta alındı. Hipertansif, diyabetik, serum lipid profilini etkileyen diüretik ve beta bloker ilaç tedavisi alan hastalar çalışmaya kabul edilmedi. Çalışmaya dahil edilmeden önce hastaların tamamına 4 hafta süreli olarak kolesterolden fakir diyet tedavisi uygulanmıştı. Bu diyet tedavisi, alkol alınımının engellenmesi ve alman kalorinin %20'sinin proteinden, %30'unun yağlardan, %50'sinin de karbonhidratlardan sağlanması şeklinde verildi. Total kalorinin %30'unu içeren yağlardaki kalorinin dağılımı ise; %10'dan azı satüre, %10-15'i monoansatüre, %10'dan fazlası poliansatüre olacak şekilde idi. Dört haftalık sürenin sonunda 16 saatlik açlık periyodundan sonra alınan kan örneklerinde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçüldü. Total kolesterol 240 mg/dl üzerinde, LDL kolesterol 190 mg/dl üzeri, trigliserid 400 mg/dl üzerinde olması ilaç başlama sınırı olarak kabul edildi. Bu kriterlere uyan 171 hastaya, günde 1 tablet (10 mg) akşam yatmadan önce Simvastatin verildi. Oniki hafta süre ile hastalara ilaç ve diyet tedavisi birlikte uygulandıktan sonra, 16 saatlik açlık periyodu sonunda Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçüldü. Bulunan veriler, ilaç tedavisi öncesindeki değerler ile karşılaştırıldı. Karşılaştırmada student t istatistiksel metodu kullanıldı. Tedavi sırasında 2 haftada bir hastalar kontrole çağırılarak sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız hızları ölçüldü. AST, ALT, CPK, serum bilirubin düzeylerine bakıldı. İlaç yan etkisi bakımından şikayetleri öğrenildi.



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, TCho: Total kolesterol, LDL: LDLkolesterol, HDL: HDLkolesterol, TG: Trigliserit

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası serum TCho, LDL, HDL ve TG değerleri. ($p < 0.001$)

Sonuçlar

12 Haftalık tedavi protokolü sonrasında, Total kolesterol düzeyinde 231 ± 34.25 'den 170.02 ± 26.87 'a, %27.15'lik düşme ($p < 0.001$), trigliserid düzeyinde 248.35 ± 42.26 'dan $177,64 \pm 31.05$ 'a, %28.93'lik düşme ($p < 0.001$), LDL kolesterolde 156.3 ± 114.04 'e, %34.33'lik düşme saptandı ($p < 0.001$). HDL kolesterolde 34.90 ± 3.33 'den 40.35 'e, %15.25'lik yükselme gözlemlendi ($p < 0.001$) (Sekili).

Tedavi süresince hastaların 7'sinde (%4.09) dispeptik şikayet oldu. Laboratuvar tetkiklerinde, 13'ünde (%7.6) CPK düzeyinde yükselme saptandı, bu artış normalin üst sınırının (26 ng/dl) 5 katının altındaydı, 31 (%18.12)'sinde AST, ALT artışı oldu, bu orta bazal değerlerinin iki katının altındaydı. Total bilirubin düzeyinde anlamlı değişiklik oluşmadı.

Tartışma

KKH'na bağlı morbitide ve mortaliteyi azaltmada total ve LDL kolesterol düzeylerinin azaltılmasının yararı çok sayıda veri ile desteklenmektedir (7). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri hiperkolesterolemi tedavisinde anlamlı bir aşama oluşturmaktadır. ABD'deki Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli (8) ve Avrupa Ateroskleroz Paneli çalışma grubu (9), hiperkolesterolemili hastaların tedavisi için medikal kılavuzlar yayınladılar. Her iki kılavuza göre de kolesterol düzeylerini düşürme amaçlı terapötik girişimin yoğunluğunu, hastanın KKH risk durumu belirlemekte-

dır; KKH gelişme riski en yüksek olanlara daha agresif tedavi uygulanır. ABD kılavuzu, KKH riski yüksek olan hastalarda (Kolesterol yüksekliğine ek olarak iki ya da daha fazla risk faktörü bulunduğu) LDL kolesterol düzeyinin 130 mg/dl'nin altına, kolesterol yüksekliği ve ikiden az risk faktörü bulunan hastalarda 160 mg/dl'nin altına düşürülmesi önerilmektedir. Avrupa'da bu iki gruba denk LDL kolesterol tedavi hedefleri sırasıyla, 115-135 mg/dl ve 155-175 mg/dl'dir (7). Bizim çalışmamızda da simvastatin kullanan hastaların %80'in 12 hafta sonunda 130 mg/dl'nin altında LDL kolesterol değerlerine ulaşması dikkate değer bir noktadır. Pravastatin ile yapılan çalışmalarda, aynı sürede plazma LDL kolesterol seviyesinin 130 mg/dl altına düşüş oranı %32 ila %40 arasında bildirilmektedir (10-12).

Simvastatin günümüzde bulunan HMG Co-A redüktaz inhibitörlerinden miligram bazında en etkili olanıdır. Çalışmamızda 10 mg simvastatinin plazma lipid profili üzerine etkilerini inceledik. Sonuçta plazma LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeyinde anlamlı düşme gözlenirken, HDL kolesterolde anlamlı artış saptadık. Verilerimiz Jeamanukoolkit ve ark.'nm (13) 10 mg simvastatin ile 12 haftada sağladıkları total kolesterolde %27, LDL kolesteroldeki %25, trigliseriddeki %45 düşüş ile uyumlu idi. Bu veriler simvastatinin etkinliğini gösteren 1000' den fazla primer hiperkolesterolemili hasta üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi (10-12,14).

Bazı karşılaştırmalı çalışmalarda, simvastatinin yüksek güvenlik profiline sahip oldukları gösterilmiştir (10,11,12,14). Phan ve ark (15), simvastatine bağlı periferik nöropati gelişen 4 hasta üzerinde yaptıkları bir elektrofizyolojik çalışmada, nöronlarda aksonal dejenerasyon gösterdiler. Aynı araştırmacı, klinik olarak proksimal ve distal kaslarda zayıflama, fasikülasyonlar ve duyu defektleri ile kendini belli eden simvastatine bağlı periferik nöropatide. ön boyun ve arka kök ganglionlarda simvastatin toksisitesini gösterdi. Avustralya ilaç Yan Etki İnceleme Komitesi simvastatine bağlı 38 hastada periferik nöropati bildirmiştir (15). Bu vakaların 5 'inde ilaç kesilmesine rağmen klinik olarak zaman zaman alevlenen periferik nöropati izlenmiştir. Diğerlerinde ise, ilaç kesilme-

si ile semptomların kaybolduğu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda olguların hiçbirinde periferik nöropati ile ilgili yakınma saptanmadı. Bu durumun takip süremizin kısalığına bağlı olabileceğini düşündük. Periferik nöropati rapor edilen serilerdeki takip süreleri sıklıkla 3 yılı aşkın ilaç kullanan hastalar içermekte idi. İkinsekseniki hastanın 12 hafta süre ile takip edildiği simvastatin ile ilgili benzer bir çalışmada, periferik nöropati rapor edilmemesi, nöronlar üzerine yan etkinin uzun süreli tedavi protokollerinde ortaya çıktığı savımızı desteklemektedir. (16). Simvastatin ile ilgili bildirilen en sık yan etki gastrointestinal yakınmalar idi (17). Bizim çalışmamızda da, % 4.09 dispeptik yakınmaya rasladık. Değişik çalışmalarda AST, ALT, CPK ve serum bilirubin düzeylerinde artışlar bildirilmiştir (10,14). Tespit edilen artışlar sıklıkla klinik açıdan önemsiz olarak rapor edilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da %7.6'lık CPK artışı, %18.12 oranında AST ve ALT'de artış bulduk. Artışların hiçbirisi klinik açıdan önemli değildi. Steinhagen ve arkadaşları 251 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada simvastatin grubunda %8.4 istenmeyen laboratuvar bulgusu rapor etmişler, fakat tedaviyi kesilecek düzeyde değişiklik belirlememişlerdir (7). Jeamanukoolkit ve arkadaşlarının 72 hasta üzerinde yaptıkları simvastatin çalışmasında ise, serum transaminazlarında %37 oranında artış saptamışlar, fakat tedaviyi kesecek düzeyde değişiklik oluşmadığını rapor etmişlerdir (13). Verilerimiz literatürdeki laboratuvar bulguları ile uyumluydu.

CURVES çalışmasında (18) atorvastatinin LDL kolesterol ve trigliserit azaltmada simvastatin'den daha etkin bulunmuştur. 3 T çalışması simvastatin ve atorvastatin etkinliğini karşılaştırmak amacı ile planlanmış ve 1999 yılında bitiş planlanan geniş çaplı bir çalışmadır (19). Bu çalışmanın sonuçları yayımlandıktan sonra her iki grubun etki ve yan etki karşılaştırmasında daha geniş bilgi sahibi olacağız.

Sonuç olarak günde tek doz 10 mg simvastatin ile plazma trigliserid, total ve LDL kolesterolde anlamlı düşme sağlanırken, belirlenen hedef değerlere (LDL kolesterolde 130 mg/dl'nin altı) yüksek oranda ulaşılmıştır. Bu etkiler elde edilirken yan etki minimal olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlara

göre simvastatinin yüksek güvenlik profiline sahip, etkili bir HMG Co-A redüktaz inhibitörü olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Anderson K M , Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 year of follow up from the Framingham study. JAMA 1987; 257: 2176-80.
2. Lipid Research clinics coronary prevention trial: 1- Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-64.
3. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screeenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). Jama 1986; 256: 2823-8.
4. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weigh and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the Pooling Project. J Chron Dis 1978; 31: 201-306.
5. Turkish Heart Study. Journal of Lipid Research 1995; 36(4): 839-61.
6. Holme I. An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol on total mortality and coronary heart disease. Circ 1990; 82: 1916-24.
7. Steinhagen E. Orta dereceli primer hiperkolesterolemide 5 ve 10 mg simvastatin ile 10 mg pravastatin karşılaştırmalı etkinliği. Klinik farmakoloji 1994; 85: 244-54.
8. Expert panel. Summary of the second report of National cholesterol Education program expert panel on the detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 1993; 269: 3015-23.
9. European Atherosclerosis Society Study Group. Prevention of coronary heart disease: Scientific back group and new clinical guidelines. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992; 20: 113-54.
10. Simvastatin Pravastatin Study Group: Comparison of the efficacy, safety and tolerability of simvastatin and pravastatin for hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1993; 71: 1408-14.
11. Lambreccht LJ, Malini PL. European Study Group: Efficacy and tolerability of simvastatin 20 mg vs. pravastatin 20 mg in patients with primary hypercholesterolemia. Acta Cardiol 1993; 48: 541-54.
12. Douste BP, Riberio VG , Seed M. European Study Group: Comparative study of the efficacy and tolerability of simvastatine and pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Drug Invest 1993; 6:353-361.
13. Jeamanukoolkit N, Koanantakul B, Dabpetch O, Kakong P, Nontakanun S, Yipintsoi S. Early response of hyperlipidemic subjects to simvastatin. J Med Assoc Thai 1994; 77(3): 130-7.
14. European Study Group: Efficacy and tolerability of simvastatin and pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1992; 70: 1281- 6.
15. Phan T, McLeod JG, Pollard JD, Peiris O, Rohan A, Halpern JP. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ; 58 (5): 625-8.
16. Miserez AR, Rossi FA, Keller U. Prediction of the therapeutic response to simvastatin by pretreatment lipid concentrations in 2082 subjects. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46 (2): 107-14.
17. Lansberg PJ, Mitchel Y B, Shapiro D, Kastelein JJ, Altman R, Jerams G, Bolzano K, Giannini S, Davignon J, DeWailly P. Longterm efficacy and tolerability of simvastatin in a large cohort of elderly hypercholesterolemic patients. Atherosclerosis 1995; 116(2): 153-62.
18. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1998; 81: 582-7.
19. Olsson A.G. Addressing the challenge. European Heart Journal 1998; 19: M29-M35.