

# DISLİPİDEMİK ERİŞKİNLERDE, ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇ TEDAVİLERİNİN OPTİMAL ETKİ VE NÖROLOJİK YAN ETKİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Osman Serhat TOKGÖZ, Ayşegül ÖGMEGÜL

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Dislipidemik erişkinlerde, antihiperlipidemik ilaç tedavilerinin optimal etki ve nörolojik yan etki yönünden araştırılması. **Gereç ve Yöntem:** Nöroloji ve kardiyoloji polikliniklerine başvuran 37-77 yaşları arasında 42 kadın, 87 erkek, toplam 129 dislipidemik hasta çalışmamız için seçildi. Tüm hastalara, ideal kilolarına ulaşmaları ve standart lipidden fakir beslenme diyetini uygulamaları önerildi. Hastalar 5 gruba ayrıldı. Gruplara sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçlardan; düşük doz atorvastatin (10 mg), pravastatin (10 mg), simvastatin (10 mg), fenofibrat (200 mg) ve fenofibrat + atorvastatin kombinasyonu başlandı. 0, 3, 6 ve 12. aylarda nörolojik muayene yapıldı ve kan lipit profili, kan enzimleri izlendi. İlaç kullanımı sonrası nörolojik şikayeti olanlara, nörolojik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilenlere ve kas enzimleri yüksek olanlara ENMG yapıldı. **Bulgular:** ATP III Kriterlerine göre yüksek ve sınırlı yüksek hiperlipidemi vakalarında düşük doz antihiperlipidemik ilaç kullanımı sonucu; ikinci 6 ayda fenofibrat pravastatine oranla anlamlı bir şekilde Trigliserit'de (TG) düşme sağladı. İlk 3 ayda atorvastatin fenofibrata oranla LDL-K değerlerine anlamlı bir düşmeye neden oldu. İlk 6 ayda pravastatin, atorvastatine oranla kreatin kinaz seviyelerinde anlamlı artışa neden oldu. Kullanılan ilaçlar arasında diğer lipit profilleri üzerine etkiler ve yan etkileri açısından bir fark yoktu. ENMG yapılan hastalarda patolojik bulgu gözlenmedi. **Sonuç:** Bir yıl süreyle düşük doz kullanılan antihiperlipidemik ilaçlar çoğunlukla etki bakımından benzer konumdadır. Kas enzimleri üzerine yan etkileri miyalji ve % 4-68 oranında enzim artışı şeklindedir. Tüm ilaçlar için CK artışı literatürde belirtilen 3-10 kat yüksekliğe ulaşmamıştır. ENMG'de miyopati olmamasına rağmen miyalji, önemli bir yakınma nedenidir. Sonuçta uzun süreli statin tedavisinin yüksek risk taşıyan ve düzenli kontrol edilebilen hastalarda önerilmesinin uygun olduğu kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Antihiperlipidemik ilaçlar, miyopati, dislipidemi

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 17-23

## SUMMARY

**Assessment the optimum efficacy and neurologic side effect(s) of antihyperlipidemic drug regimens in dyslipidemic adult patients**

**Aim:** To assess the optimum efficacy and neurological side effect(s) of antihyperlipidemic drug regimens in dyslipidemic adult patients. **Material and Method:** Forty-two male, eighty-seven female; totally 129 dyslipidemic patients, 37 to 77 years of age who admitted to neurology and cardiology out-patient clinics were eligible for our study. All of the patients were recommended to reach an ideal

Haberleşme Adresi : **Dr. Osman Serhat TOKGÖZ**

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. KONYA

e-posta: **serhatnoroloji@yahoo.com.tr**

Geliş Tarihi: **26.04.2006**

Yayına Kabul Tarihi: **05.10.2006**

body weight and to maintain a standard low-lipid diet. Patients were divided into 5 subgroups and were assigned to receive commonly used antihyperlipidemic agents; low-dose atorvastatin (10 mg), pravastatin (10 mg), simvastatin (10 mg), fenofibrate (200 mg) and a combination of fenofibrate and atorvastatin regimen. Neurological examination was evaluated besides fasting plasma lipid profile and muscle enzyme levels at 0, 3, 6 and 12-month intervals. Electroneuromyography (ENMG) was performed in patients having neurological complaint(s), finding(s) and/or elevated muscle enzyme levels after drug administration. **Results:** According to ATP III criteria, in the second 6-month period, fenofibrate effectively improved the triglyceride profile in patients with high and borderline plasma lipid levels versus pravastatin therapy. In the first 3-month period, atorvastatin significantly improved LDL-C levels versus fenofibrate. In the first 6-month period, pravastatin caused a marked elevation of creatinine kinase levels versus atorvastatin. Among all the drugs, no other differences were observed either on lipid or on side effect profiles. No pathological findings were observed in patients who underwent ENMG. **Conclusion:** For the first year, low-dose antihyperlipidemic agents have mostly similar efficacy profiles. Encountered side effects are; myalgia and elevated serum creatinine phosphokinase (CPK) levels at a range of 4-68 %. CPK elevations did not exceed to 3 to 10 times as reported in the literature with any of the drugs. In spite of myopathic changes in ENMG, myalgia was commonly reported. In conclusion we suggest that, patients at high-risk, represent a suitable group for prolonged statin treatment with regular clinical follow-up.

**Key words:** Antihyperlipidemic drugs, myopathy, dyslipidemia

Serebrovasküler (SVH) ve koroner kalp hastalığı (KKH) endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda, önde gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Özellikle KKH, erişkin dönemin (>40 yaş) ilk sıradaki ölüm nedenidir (1). Yapılan klinik araştırmaların analizinde, serum kolesterol düzeylerinin, özellikle de LDL-K'nin düşürülmesinin, KKH ve SVH riskini azalttığı, hatta ilerlemiş koroner atheromda anjiyografik gerileme sağladığı gösterilmiştir (2,3). Bu nedenle dislipidemi tedavisi büyük önem arz etmektedir. Dislipidemide başarılı bir uygulama için; uygun standart lipidden fakir diyet ve kolesterol düşürücü ilaçlarla birlikte uzun süreli bir tedaviye gerek duyulur. Ancak, hastaların büyük çoğunluğu diyete yeterince uyum göstermemektedir. Bunun yanı sıra, ilacın etkisinin nasıl olacağı ile birlikte, uzun süreli kullanımdaki zorluklar ilaç başlayanlar için başlıca endişe kaynağıdır (4,5).

Yapı ve özellikleri farklı olmasına rağmen statinlerin, 5 yıl evvel piyasadan çekilen serivastatin dışında, yan etkileri benzer orandadır ve yan etkilerinin görülme ihtimalinin düşük olduğu bildirilmektedir. Fibratlar da miyopati nedeni olan ilaçlar olarak tarif edilirler ama rabdomiyoliz oldukça ender görülür. Hafif yan etkiler; özellikle CK yükselmesi olmadığı

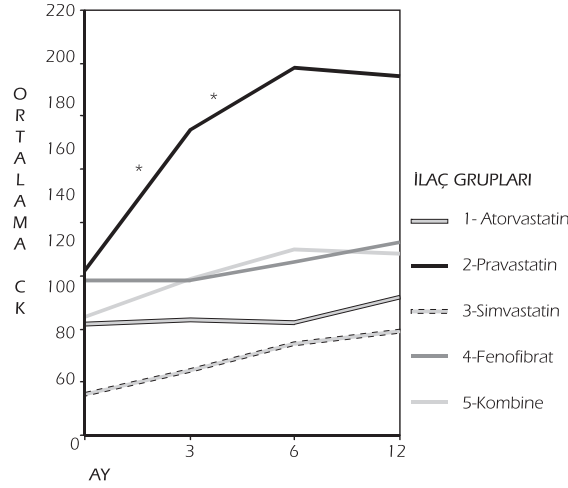
için, kas etkilenmesi genellikle tanımlanamaz ve monitorize edilemez. Bununla birlikte, yan etkilerin önceden inanılandan çok daha sık olabileceğini düşündüren yayınlarda artma gözlenmiştir (6).

Amacımız, sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçların, bir yıllık kullanımda nörolojik yan etki insidansını ne ölçüde arttırabileceğini değerlendirmek ve bu ilaçların güvenli bir şekilde kullanılması için özen gösterilmesi gereken kuralları belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim dalları polikliniklerine başvuran 37-77 yaşları arasında 42 kadın, 87 erkek toplam 129 hiperlipidemik hastada çalışıldı. Tüm hastalara ideal kilolarına ulaşmaları için standart lipidden fakir beslenme tarzı önerildi. Sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçların etkilerini gözlemek amaçlandı için, ilaç seçimi konusunda hekimler serbest bırakıldı. Daha önce antihiperlipidemik ilaç kullanmayan bu hastalara, en sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçlardan düşük doz atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fenofibrat ve fenofibrat + statin kombinasyonu başlandı.

**Şekil-1:** Antihiperlipidemik ilaçların CK üzerine etkileri



Tedavi sonucu CK değişimi (12 ay)

\* Atorvastatine göre P <0.05

ATP III kriterlerine göre yüksek ve sınırda yüksek hiperlipidemisi olan hastalar, kullanılan ilaç tiplerine göre 5 gruba ayrıldı. 1. gruba (n=67; 25 kadın, 43 erkek) diyet + 10 mg atorvastatin, ikinci gruba (n=13; 4 kadın, 9 erkek) diyet + 10 mg pravastatin, üçüncü gruba (n=10; 5 kadın, 5 erkek) diyet + 10 mg simvastatin, dördüncü gruba (n=15; 1 kadın, 14 erkek) diyet + 200 mg fenofibrat, beşinci gruba ise (n= 24; 7 kadın, 17 erkek) diyet + 10 mg atorvastatin+ 200 mg fenofibrat verildi. Hastalar 0, 3, 6 ve 12. ay periyotlarında ilacı bireysel şikayet, nörolojik muayene ve laboratuvar bulgularıyla etki - yan etki açısından takip edildi. Başlangıç döneminde, nörolojik bir hastalığın varlığını düşündürecek şikayetleri olup olmadığı sorgulandı. Herhangi bir nörolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlaç kullanımı sonrası halsizlik, kas ağrısı, kramp ve uyuşma gibi nörolojik şikayetleri olanlara, nörolojik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilenlere ve kas enzimlerinde yükselme olanlara EMNG yapıldı. Düzenli kontrole gelmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Periyodik izlemlerde lipid değerleri "Total kolesterol (TK), LDL-K, HDL-K, TG" ve CK enzimi, enzimatik kalorimetrik metotlarla otoanalizör

cihazı ile yapıldı. Dislipidemi tedavi öncesi CK değerleri normalin %30 üstünde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların daha önceden kullandığı kalsiyum kanal blokerleri, selektif beta-blokerler, nitratlar, antiagreganlar gibi ilaçlar kesilmedi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için belli zaman dilimindeki gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, Univariate Kovaryans Analizi ve Tukey HSD testi uygulandı. Miyalji için Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi yapıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı.

### BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan olguların 42 (% 32.6)'si kadın, 87 (% 67.4)'si erkekti. Yaş ortalamaları kadınlarda 53.19±6.6, erkeklerde 54.18±9.0 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (t=-0.70, P=0.48). Gruplar arasında cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara, koroner arter hastalığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla  $\chi^2=6.800$ , P=0.147;  $\chi^2=7.85$ , P=0.058;  $\chi^2=3.887$ , P=0.422;  $\chi^2=5.017$ , P=0.286;  $\chi^2=3.710$ , P=0.447).

Antihiperlipidemik ilaçların lipid profili üzerine etkisi tüm gruplar arasında benzer olmakla birlikte; ikinci 6 ayda fenofibrat, pravastatine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TG' de düşme sağlamıştır (P<0.05) (Tablo 1). Özellikle ilk 3 ayda atorvastatin, fenofibrata oranla LDL-K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme sağlamıştır (P<0.05) (Tablo 1). İlk 6 ayda pravastatin, atorvastatine oranla CK seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur (P <0.05) (Şekil 1), (Tablo 2).

Hastanın ilaç kullanımı sonrasında miyalji; atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fibrat ve kombine grupta sırasıyla 13 (% 19.4), 6 (% 46.2), 0, 3 (% 20), 6 (% 25) olguda mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $\chi^2=7.733$ , P =0.102). Miyalji görülen hastaların atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fibrat ve kombine grup-

**Tablo 1:** Grupların başlangıç ortalama kan lipid düzeyleri ve aylara göre kan lipid profili düşme oranları (ortalama ve standart sapma)

| Zaman<br>(ay) | Atorvastatin              |    | Pravastatin              |    | Simvastatin  |    | Fenofibrat                |    | Kombinasyon  |    |
|---------------|---------------------------|----|--------------------------|----|--------------|----|---------------------------|----|--------------|----|
|               |                           | N  |                          | N  |              | N  |                           | N  |              | N  |
| TK 0          | 239.5 ± 44.9              | 67 | 231.0 ± 34.9             | 13 | 223.9 ± 28.1 | 10 | 199.53 ± 35.0             | 15 | 258.3 ± 75.0 | 24 |
| TK 03         | -16.9 ± 19.2              | 67 | -12.6 ± 15.4             | 12 | -9.5 ± 12.3  | 10 | -1.7 ± 22.2               | 14 | -15.6 ± 15.4 | 24 |
| TK 06         | -18.2 ± 19.0              | 64 | -3.3 ± 14.9              | 9  | -10.2 ± 22.1 | 10 | -5.1 ± 24.2               | 14 | -15.9 ± 25.6 | 24 |
| TK 012        | -14.5 ± 3.4               | 46 | -12.6 ± 15.6             | 4  | -6.2 ± 20.2  | 6  | 1.0 ± 13.4                | 10 | -13.3 ± 20.0 | 17 |
| TG 0          | 208.6 ± 99.0              | 67 | 182.4 ± 95.7             | 13 | 212.6 ± 91.0 | 10 | 390 ± 198.3               | 15 | 364 ± 169.3  | 24 |
| TG 03         | -18.2 ± 49.5              | 67 | -12.0 ± 28.2             | 12 | -21.2 ± 26.0 | 10 | -25.0 ± 58.7              | 14 | -24.0 ± 31.2 | 23 |
| TG 06         | -15.8 ± 44.8              | 64 | .1 ± 34.0                | 9  | -22.6 ± 19.1 | 10 | -38.1 ± 27.6              | 14 | -31.1 ± 35.5 | 24 |
| TG 012        | -12.2 ± 44.5              | 45 | -5.1 ± 25.6 <sup>a</sup> | 4  | -13.7 ± 18.9 | 6  | -31.2 ± 33.2 <sup>a</sup> | 10 | -30.6 ± 31.7 | 17 |
| LDL 0         | 153.6 ± 34.3              | 67 | 149.0 ± 35.5             | 13 | 140.4 ± 54.1 | 10 | 121.1 ± 38.9              | 15 | 152.4 ± 44.7 | 24 |
| LDL 03        | -21.1 ± 22.9 <sup>b</sup> | 67 | -7.9 ± 35.8              | 12 | -11.2 ± 17.5 | 10 | 12.6 ± 28.4 <sup>b</sup>  | 13 | -13.0 ± 15.9 | 24 |
| LDL 06        | -23.5 ± 26.0              | 63 | -9.2 ± 18.1              | 9  | -8.9 ± 31.3  | 10 | 14.0 ± 35.2               | 14 | -13.2 ± 32.3 | 24 |
| LDL 012       | -17.8 ± 31.7              | 46 | -15.2 ± 21.8             | 4  | -6.8 ± 28.0  | 6  | 16.2 ± 16.2               | 10 | -12.2 ± 31.3 | 17 |
| HDL 0         | 46.1 ± 13.5               | 67 | 40.8 ± 7.0               | 13 | 39.6 ± 11.7  | 10 | 38.4 ± 6.9                | 15 | 40.1 ± 10.3  | 24 |
| HDL03         | 1.6 ± 11.3                | 67 | -2.7 ± 15.1              | 12 | 14.0 ± 43.0  | 10 | 5.9 ± 14.4                | 13 | 6.1 ± 12.1   | 24 |
| HDL06         | 1.3 ± 14.4                | 64 | -2.6 ± 11.2              | 9  | 16.8 ± 42.3  | 10 | 4.2 ± 21.5                | 14 | 1.5 ± 26.0   | 24 |
| HDL012        | 1.2 ± 15.3                | 45 | -9.8 ± 17.6              | 4  | 2.0 ± 29.0   | 6  | -1.0 ± 13.5               | 10 | -10.0 ± 42.4 | 17 |

**0:** Başlangıç ortalama kan lipid düzeyleri, **03:** 3. ayda başlangıca göre kan lipid profili düşürme oranı, **06:** 6. ayda başlangıca göre kan lipid profili düşürme oranı, **012:** 12. ayda başlangıca göre kan lipid profili düşürme oranı.

**a:** İkinci 6 ayda fenofibrat pravastatine oranla anlamlı bir şekilde trigliserid seviyesinde düşme göstermiştir.

**b:** Atorvastatin ilk üç ayda fenofibrata oranla LDL-K düzeyinde anlamlı düşme göstermiştir.

**Tablo 2:** Grupların başlangıç ortalama CK düzeyleri ve aylara göre CK düzeyi artış oranları (ortalama ve standart sapma)

| Zaman<br>(ay) | Atorvastatin             |    | Pravastatin               |    | Simvastatin |    | Fenofibrat   |    | Kombinasyon  |    |
|---------------|--------------------------|----|---------------------------|----|-------------|----|--------------|----|--------------|----|
|               |                          | N  |                           | N  |             | N  |              | N  |              | N  |
| CK 0          | 102.2 ± 93.1             | 67 | 122.0 ± 52.3              | 13 | 75.5 ± 30.8 | 10 | 118.5 ± 44.1 | 15 | 104.5 ± 45.3 | 24 |
| CK 03         | 9.6 ± 27.9 <sup>a</sup>  | 66 | 43.5 ± 90.1 <sup>a</sup>  | 12 | 7.3 ± 14.3  | 10 | 4.0 ± 24.5   | 13 | 13.0 ± 17.8  | 23 |
| CK 06         | 12.4 ± 37.7 <sup>b</sup> | 64 | 68.4 ± 146.1 <sup>b</sup> | 9  | 29.3 ± 48.0 | 10 | 8.0 ± 35.7   | 14 | 28.3 ± 56.0  | 24 |
| CK 012        | 30.3 ± 74.3              | 45 | 59.6 ± 140.3              | 4  | 22 ± 35.9   | 6  | 16.4 ± 65.2  | 10 | 22.1 ± 35.9  | 17 |

**0:** Başlangıç ortalama kan CK düzeyleri, **03:** 3. ayda başlangıca göre kan CK düzeyi artış oranı, **06:** 6. ayda başlangıca göre kan CK düzeyi artış oranı, **012:** 12. ayda başlangıca göre kan CK düzeyi artış oranı.

**a-b:** İlk 6 ayda pravastatin atorvastatine oranla anlamlı bir şekilde CK düzeylerinde yükselme göstermiştir.

ta sırasıyla 6 (% 46,5), 3 (% 50,0), 0, 1 (% 33,3), 3 (% 50,0)'ü ilaç kullanmak istemiyordu. Miyalji görülen tüm hastaların EMNG incelemesinde miyopatik potansiyeller gözlenmedi, sinir iletim değerleri normal bulundu.

Kullanılan ilaçlar arasında diğer lipid profilleri üzerine etkileri açısından ve yan etkileri açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1,2). Nörolojik yakınmaları çıkan ve kas enzimleri yükselen tüm hastalara yapılan EMNG sonuçları

normal olarak değerlendirildi.

## TARTIŞMA

Dislipidemi özellikle vasküler etyolojili nörolojik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (7). Bu nedenle dislipidemi tedavisi ve tedavi komplikasyonları nörologlar tarafından da bilinmelidir. Çalışmamız bu görüş doğrultusunda planlanmıştır.

İnme, birçok toplumda ölüm ve sakatlığın başta gelen nedenlerinden biridir. Son zamanlarda, inme riskine kan kolesterol konsantrasyonlarının katkısını değerlendirmeyi amaçlayan yeni çalışmalar yapılmaktadır (8). Son yayınlarda, öncekilerin (8) aksine, lipid düzeylerini düşürmenin inme riskini % 30'a varan oranlarda azalttığı gösterilmektedir (9). Dislipidemi tedavisinde yeni ve etkili ilaçların çıkması da bu sonuçta etkili olabilir. Mekanizma büyük olasılıkla, intrakranial ve ekstrakranial karotis arter plak progresyonunda gerileme, plak stabilizasyonu ve KKH riskini azaltıp indirek olarak inme riskinde azalma şeklindedir (9). Crouse ve ark. (9) dislipidemi tedavisiyle primer önleme çalışmalarında inme riskinde % 11, sekonder önleme çalışmalarında ise % 30 oranında azalma sağlandığını saptamışlardır. 70 yaş üstü hastalar üzerinde yapılan pravastatinle ilgili PROSPER çalışmasında, inme oranlarında hiçbir azalma gözlenmemiştir. Ancak ASCOT verilerinin analizinde inmede 70 yaş üzeri ile 70 yaş altı hastalar arasında benzer bir azalma olduğu görülmüştür (% 31'e karşı % 24 azalma) (7). Simvastatin ile yapılan 4S çalışmasında inmede azalmanın yanı sıra geçici iskemik atak insidansında da azalma tespit edilmiştir (9,10).

Çalışmamızda 10 mg atorvastatin alan hasta grubunda kan lipid düzeylerinin ASCOT-LLA (7) çalışması ile benzer olduğu görüldü. Özellikle ilk üç ay içinde lipid seviyelerinde belirgin düzelme görüldü ve sonrasında plato seyri izledi.

CARE ve LIPID çalışmasında 40 mg pravastatin ile çalışma yapılmış ve pravastatinin daha düşük dozunun etkisinin olup olmadığı sorgulanmıştır (11,12). Buna karşın çalışmamızda 10 mg gibi düşük doz pravastatin ile yukarıdaki çalışmalarda elde edilen değerlerin yaklaşık yarısı kadar bir azalma elde edildi.

Türk hastalarda 10 mg simvastatinle yapılan bir çalışmaya göre (13) çalışmamızda simvastatin kullanımı ile TK ve LDL-K'de daha az, TG'de daha fazla düşme olduğu görüldü.

Kayıkçıoğlu ve ark.nın çalışmasına (14) ben-

zer bir şekilde çalışmamızda fenofibratla özellikle TG seviyesinde belirgin düşme tespit edildi. Kombine tedavi alan grupta kan lipid düzeylerinde düzelme diğer gruplara oranla daha belirgindi.

Fenofibrat 6. aydan sonra pravastatine oranla anlamlı bir şekilde TG seviyesinde azalma sağladı ancak 6. aydan sonra örnek sayısındaki azalma nedeniyle bu konuda kesin yorum yapılamadı. Özellikle ilk 3 ayda atorvastatin fenofibrata oranla LDL-K değerlerinde anlamlı bir düşme sağladığı gözlemlendi. İlaç grupları arasında HDL-K değerlerini artırma yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tüm ilaç gruplarında yaklaşık 3. aydan sonra kan lipid seviyelerinin stabil bir seyir izlediği gözlemlendi.

Antihiperlipidemik ilaçlar hem geniş doz aralıklarında hem de kombinasyon halinde kullanılabilir. Yüksek doz ve kombinasyon tedavisi literatürlerde bildirildiği gibi daha etkin olmasına karşın, ilaçların uzun süreli kullanımı, kullanım alanlarının genişlemesi yan etkilerinin de göz ardı edilmemesini gerektirmektedir. Bu ilaçlar CK, LDH, aspartat aminotransferaz enzimlerinde yükselme ve klinik olarak kas güçsüzlüğü ve ağrı yakınmalarına neden olabilir. Hastalarda en sık görülen şikayetler aşırı yorgunluk ve kas ağrısıdır. Proksimal veya diffüz kas ağrısı, kramp ve zayıflık statinler ile tedavi edilen hastaların % 1-5'inde vardır. Antidislipidemik ilaçlar histopatolojik olarak ise kalın miyozin flamanlarının selektif kaybının olduğu diffüz miyopati yapabilmektedir (15,16). CK, yan etkileri belirlemek için önemli bir parametre olmakla birlikte, nöromusküler hastalıklarda, im. enjeksiyonlarda, yoğun aktivitelerde, bazen de hiperCKemi diye isimlendirilen ve nedeni gösterilemeyen olgularda da yükseldiği için patolojik olarak yorumlarken dikkatli olunmalıdır. CK hastaların % 3-5'inde artmaktadır. İlacın kesilmesi sonrasında CK genel olarak normal seviyelere dönmektedir (15,16). Ancak bazı çalışmalar, statinlerin geri çekilmesi sonrasında miyalji ve CK yükselmesinin ısrar ettiğine işaret etmektedir. Statin kullanımı ile



olan rabdomyoliz insidansı yaklaşık olarak % 0.04–0.2 dir (17). Çalışmamızda tüm gruplarda CK seviyelerinde % 4–68 oranında yükselme olmuştur. Bu yükselmelerin çoğunluğu hafif yükselme olup literatürlerde miyopatinin oluşabildiği belirtilen 3–10 kat yüksekliğe ulaşmamıştır. İlk 6 ayda pravastatin atorvastatine oranla CK seviyelerinde anlamlı artışa neden olmuştur. Birçok yayında hidrofilik yapısı nedeniyle diğer lipofilik ilaçlara göre yan etki profilinin düşük olduğu söylenen pravastatin, çalışmamızda CK seviyelerini diğerlerine göre daha fazla oranda arttırmıştır. Aynı zamanda, miyalji şikayeti de pravastatin alan hastalarda daha sık olarak gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki olgularda CK yükselmesi ve hasta şikayeti/ klinik bulgu her zaman paralellik göstermemiştir. Literatürde de bu şekildedir (15).

Miyopati ve diğer nörolojik yan etkiler için kimin daha risk altında olduğunu belirleyecek özel bir test bulunmamaktadır. Bu yüzden kas ağrılarının ve kas güçsüzlüğü yakınmalarının yakından izlenmesi gereklidir. CK yüksekliği önemli olmakla birlikte her vaka için aynı derecede yükselmemektedir. Bu konudaki çalışmalarda genellikle nörolojik yan etkileri yüksek statin dozu ve kombinasyonlara bağlanmaktadır ve yüksek doz statinlerden

düşük doza geçince CK değerleri 4 hafta içinde normale dönmektedir. Bu nedenle doz yüksekliği ile miyopati çıkma ihtimalinin arttığı görüşüne katılmaktayız. Şikayetler mi yoksa CK yükselmesi mi daha öncü miyopati belirtisi olabilir tartışma konusudur. Biz her ikisinin de benzer olduğunu ve dikkatle izlenmesi gerektiği kanaatindeyiz. Çalışmamızda yüksek lipid değerlerinin düşük doz antihiperlipidemiklerle diyet desteği sağlandığında kontrol altına alınabildiğini gözlemledik.

Serebrovasküler hastalık yönünden risk faktörlerinin öneminin giderek artması, kan lipid seviyelerinin daha da aşağı çekilmesi gereğini düşündürmektedir. Ayrıca yeni çalışmalarda, dislipideminin Alzheimer hastalığı gelişimi riskiyle bağlantılı olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmaların verileri, kolesterol düşürücü tedavinin Alzheimer progresyonunu durdurabileceğini ya da geciktirebileceğini düşündürmektedir (18).

Sonuç olarak, primer koruma amacıyla uzun süreli kullanımı gündemde olan antihiperlipidemik ilaçlar; düşük dozlarda bile miyalji, kramp gibi kas bulgularına yol açabilmektedir. Halen devam etmekte olan çok merkezli çalışmalar sonuçlanıncaya kadar uzun süreli antihiperlipidemik ilaç tedavisinin yüksek risk taşıyan ve düzenli kontrol edilebilen hastalarda önerilmesinin uygun olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Thom TJ. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular disease. In: Schland RC, Alexander WR(eds.). Hurst's the Heart (8 th ed.) London, Mc.Graw-Hill Inc 1994:185-97
2. Eren N, Erzengin F. Koroner Kalp Hastalığında Risk Faktörü Olarak Dislipidemiler; Tedavide Yeni Prensipler. MN Kardiyoloji 1994; 1;86-94
3. Gök H. Klinik Kardiyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 1996:97-107
4. The 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 1998; 148: 36-39.
5. Bilheimer DW: Disorders of Lipid Metabolism. Textbook of Internal Medicine, Edited by, Kelley, WN, De Vita, VT Jr, Dupont, HL. Philadelphia: Lippincott 1989: 2258-69.
6. Sinzinger H. Statin-induced myositis migrans. Wien Klin Wochenschr 2002; 114:943-4
7. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial Lancet 2003;361:1149-58.

8. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet*. 1998;352:1801-7.
9. Crouse JR 3rd, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998;138:11-24.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
11. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999;99:216-23.
12. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
13. Onat A, Tokgözoğlu L, Soydan İ, Sansoy V. Higher efficacy of 10 mg/day of simvastatin in Turkish patients with hyperlipidemia. *Türk Kardiyol Der* 2000;28:635-42.
14. Kayıkçıoğlu M, Can HL, Özerkan F, Kültürsay H. Tip 2 kombine hiperlipidemi olgularında fibrat tedavisinin lipid profili, C-Reaktif Protein ve fibrinojen düzeylerine etkisi. *Türk Kardiyol Der* 2002;30:88-92.
15. Lev EI, Tur-Kaspa I, Ashkenazy I, Reiner A, Faraggi D, Shemer J, et al. Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons. *Clin Chim Acta* 1999;279:107-15.
16. Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett* 2002;128:159-68.
17. Guis S, Mattei JP, Liote F. Drug-induced and toxic myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:877-907.
18. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology* 2001;57:1089-93.