

Hiperkolesterolemisi Olan Postmenopozal Kadınlarda Simvastatinin Tek Başına ve Sürekli Birleşik Hormon Replasmanı Tedavisi İle Birlikte Serum Lipid Düzeylerine Etkisi

Y. Doç. Dr. Ali Serdar FAK, Doç. Dr. Mithat ERENUS*, Y. Doç. Dr. Oğuz CAYMAZ, Y. Doç. Dr. Hakan TEZCAN, Dr. Pamir ATAGÜNDÜZ**, Uz. Dr. Sena TOKAY, Prof. Dr. Şule OKTAY**, Prof. Dr. Ahmet OKTAY

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji, *Kadın Hastalıkları ve Doğum, **İç Hastalıkları ve **Farmakoloji Anabilim Dalları

ÖZET

Çalışmada primer hiperkolesterolemisi olan postmenopozal kadınlarda simvastatinin tek başına ve postmenopozal hormon replasmanı tedavisiyle (HRT) birlikte serum lipid düzeylerine etkisinin incelendi.

En az bir yıldır postmenopozal dönemde olan ve A.B.D. NCEP önerilerine göre hiperkolesterolemi için farmakolojik tedavi endikasyonu bulunan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastalar diyet tedavisine ek olarak sürekli kombine HRT (östrojen 0.625 mg/g ve medroksiprogesteron 2.5 mg/g) ve simvastatin 10 mg/g alanlar (grup A) (n:50); ve sadece simvastatin 10 mg/g alanlar (grup B) (n:50) olmak üzere iki koldan izlendi. Her iki grubun bazal, 3. ve 6. aydaki lipid düzeyleri ve yüzde değişim oranları karşılaştırıldı. Bazal değerler grup A ve B'de sırasıyla; total kolesterol 240.0 ± 28.0 ve 248.9 ± 28.2 , LDL kolesterol 174.7 ± 25.6 ve 175.0 ± 25.9 , HDL kolesterol 37.2 ± 5.0 ve 39.9 ± 7.3 mg/dl idi. Her iki grupta bazal değerlere göre 3. ve 6. ayda serum lipid profilinde olumlu yönde anlamlı değişiklik oldu. Ancak iki grup bazale göre değişim açısından oranlandığında grup A'da total ve LDL kolesterolün anlamlı olarak daha fazla düştüğü, HDL kolesterolünse anlamlı olarak daha fazla arttığı bulundu. Grup A'da total kolesterol 3. ve 6. ayda sırasıyla % -12.3 ± 7.0 ve % -14.6 ± 7.7 azalırken bu oranlar grup B'de % -8.9 ± 6.2 ve % -11.3 ± 7.4 idi ($p < 0.01$ ve $p < 0.05$); benzer şekilde LDL kolesterol de 3. ve 6. aylarda grup A'da sırasıyla % -19.0 ± 10.6 ve % -23.3 ± 9.7 azalırken grup B'de % -13.2 ± 10.4 ve % -15.8 ± 12.3 oranında azalma gösterdi ($p < 0.005$ ve $p < 0.005$). HDL kolesterol ise yine sırasıyla grup A'da % 14.6 ± 11.8 ve 21.3 ± 15.2 oranında artarken, grup B'de % 9.8 ± 11.8 ve % 11.1 ± 12.5 oranında artış gösterdi ($p < 0.005$ ve $p < 0.005$). Ayrıca hem 3. hem de 6. ayda LDL kolesterolü itibarıyla tedavi hedefine ulaşan hasta sayısı grup A'da anlamlı olarak daha fazla bulundu. Trigliserid düzeyindeki azalma oranı 3. ayda grup A'da anlamlı olarak daha fazla olmakla birlikte 6. ayda bu farklılık gözlenmedi.

Bu çalışmada, postmenopozal kadınlarda tek başına sim-

vastatine oranla postmenopozal hormon replasmanı ve simvastatin kombinasyonunun hiperkolesterolemi tedavisinde daha etkin olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: hiperkolesterolemi, östrojen, postmenopozal hormon replasmanı tedavisi, progesteron simvastatin

Postmenopozal kadınlarda hormon replasmanı tedavisinin (HRT) kardiyovasküler mortaliteyi % 50 dolayında azalttığı bilinmektedir (1,2). Bu yararın esas olarak HRT'nin serum lipid düzeyleri üzerindeki olumlu etkisine bağlı olduğu kabul edilmekte olup, gerek sağlıklı gerekse hiperkolesterolemik postmenopozal kadınlarda HRT'nin serum lipidlerine etkisi hakkında bir çok yayın bulunmaktadır (3-5).

A.B.D. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ölçütlerine göre A.B.D.'de 55 yaşın üzerindeki kadınların % 30-35'inin kolesterol düşürücü ilaç tedavisine aday olduğu tahmin edilmektedir (6). Aynı rehberde LDL kolesterolü yüksek olan postmenopozal kadınlarda HRT'nin de göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

3-Hidroksi-3metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) inhibitörlerinin, hiperkolesterolemik hastalarda LDL kolesterolün düşürülmesi ve koroner kalp hastalığının azaltılması açısından etkili ve güvenli oldukları yeterince gösterilmiştir (7-8). Ancak postmenopozal kadınlarda HRT ile birlikte HMG-CoA inhibitörlerinin serum lipid düzeylerine etkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı hiperkolesterolemisi olan postmenopozal kadınlarda simvastatinin tek başına ve sürekli birleşik hormon replasmanı (sbHRT) ile birlikte serum lipid düzeyleri üzerindeki etkisini incelemektir.

Alındığı tarih: 7 Ağustos, revizyon 10 Kasım
Yazışma adresi: Prof. Dr. Ahmet Oktay, Marmara Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 81190, Altunizade, İstanbul

MATERYEL ve METOD

Çalışma şekli: Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ile aynı fakültenin Menopoz Polikliniğini tarafından prospektif, açık ve paralel bir klinik çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubunu postmenopozal sbHRT adayları olarak değerlendirilen ve NCEP rehberine⁽⁶⁾ göre hiperkolesterolemisi bulunan kadınlar oluşturdu. Çalışma ölçütlerine uygun hastalar HRT'nin potansiyel yararları konusunda bilgilendirildikten sonra kendi istekleri doğrultusunda iki çalışma kolundan birine alındılar. A grubu simvastatinle birlikte sbHRT alan hastalardan, B grubu ise sadece simvastatinle tedavisi alanlardan oluştu. Çalışma protokolü Fakülte Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş yazılı onay alındı. Çalışma Nisan 1995 ve Eylül 1997 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

A) Lipid düşürücü tedavi

Çalışma dışı tutulma ölçütleri: Son üç ay içinde miyokard infarktüsü geçiren hastalar, halen sigara içmekte olanlar, sekonder hiperkolesterolemisi olanlar, diabetes mellitusu olan hastalar, tendon ksantoması olanlar, karaciğer ya da böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalar, kısmi ileal bypass ameliyatı olanlar, alkol bağımlılığı olan hastalar ve simvastatine duyarlılığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya giriş ve tetkikler: Tüm deneklerde serum kolesterol ve trigliserid düzeylerine iki hafta arayla ve 9-12 saatlik açlık sonrası bakıldı. Çalışma boyunca lipid düzeyleri için her defasında iki ölçüm yapıldı ve bu iki ölçümün ortalaması alındı. İki ölçüm arasındaki LDL kolesterol düzeyinde 30 mg/dl'den daha fazla fark olduğu durumda üçüncü ölçüm yapılarak üç ölçümün ortalaması kabul edildi. Lipid düşürücü tedavinin başlatılması ve izlemi, NCEP Erişkin Tedavi Paneli II rehberinde⁽⁶⁾ öngörüldüğü şekilde LDL düzeyine, ortaya konmuş aterosklerotik vasküler hastalığın ya da, aterosklerotik risk faktörlerinin varlığına göre gerçekleştirildi. Tüm deneklere diyet tedavisi yine NCEP Erişkin Tedavi Planı II önerileri doğrultusunda ve kardiyolog doktor denetiminde hastanenin diyet uzmanı tarafından verildi.

Total kolesterol ve trigliserid enzimatik ve spektrofotometrik yöntemle Abbot Biochromatic Anlayzer (Irving, TX, A.B.D.) ile ölçüldü. HDL kolesterol ise destran sulfat, magnezyum klorür presipitasyonu ve santrifüj sonrası Abbot Spectrum System ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. LDL kolesterol düzeyi serum trigliseridi 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde Friedewald'ın tarif ettiği şekilde⁽⁹⁾ hesaplandı.

Lipid düşürücü ilacın başlanması ve izlem: İlk vizitte rutin kan sayımı ve kan biyokimya (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit sayımı, total bilirubin, alkali fosfat, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kreatinin fosfokinaz, ve serum kreatinin) testleri yapıldı. İlk vizitte ayrıca açlık kan şekeri, T4 trioid stimulan hormon bakıldı ve tüm idrar tetkiki yapıldı.

Altı haftalık I. basamak ve ardından yine 6 haftalık II. basamak (toplam 12 haftalık) diyet tedavisi sonrası serum lipid düzeyi istenen düzeye düşmeyen tüm hastalara lipid düşürücü ilaç olarak simvastatin (Zocor, Merck Sharp & Dohme) 10 mg/gün dozunda başlandı. İlacın akşamları

alınması önerildi. Grup A'daki hastalara ise beraberinde sbHRT başlandı (aşağıya bakınız). Her iki tedavinin başlangıcı arasında bir haftadan daha uzun bir süre olmaması sağlandı. Hastalardan ayrıca uygulamakta oldukları diyetle titizlikle devam etmeleri, kilo almamaları ve düzenli fizik egzersiz yapmaları istendi. Lipid düşürücü tedaviye başlandıktan sonra hastalar ayda bir kez görülerek sorgulama ve kutudaki ilaçların sayılmasıyla tedaviye uyumları değerlendirildi. Serum lipid düzeylerine ilaç tedavisinin 3. ve 6. aylarında bakıldı ve ayrıca total bilirubin, alkali fosfat, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kreatinin fosfokinaz tetkikleri yapıldı. II. basamak diyet tedavisi sonrasındaki vücut ağırlığı ve serum lipid düzeyleri bazal değerler olarak kabul edildi.

B) Postmenopozal hormon replasmanı tedavisi

Bir yıl ve daha uzun süredir amonoreik olan ve serum folikül stimulan hormon düzeyi 45 IU/L den fazla bulunan ve histerektomi öyküsü olmayan hastalar HRT adayları olarak kabul edildi. Tedavi Postmenopozal Kadınlara Hormon Replasmanı Tedavisi Rehberi'nde önerildiği şekilde uygulandı⁽¹⁰⁾.

sbHRT'ne başlanması ve izlem: Hormon replasmanı olarak konjuge östrojen (Premarin, Wyeth-Ayerst) 0.625 mg/gün ve medroksiprogesteron asetat (Farlutal, Farmitalia) 2.5 mg/gün dozunda oral olarak verildi. Ayrıca günde 1000 mg elemental kalsiyum önerildi. Hastalar menopoz polikliniğinde ayda bir görüldü ve yine sorgulama ve kutudaki ilaç miktarının sayılması ile tedaviye uyumları değerlendirildi; olası yan etkiler (memede dolgunluk ve vajinal kanama) araştırıldı. SbhRT başlangıcından 3 ay sonra serum transaminaz düzeylerine bakıldı.

Çalışmadan çıkarılma ölçütleri: Hastanın tedaviye uyumsuz olduğunun (ardışık iki vizitte almış olması gereken ilacın % 25'inden fazla fazlasının şişesinde kaldığı) saptanması; ilaç yan etkisinin ortaya çıkması; sbHRT'ne devam etmek istememe ya da HRT'ne sonradan kontrendikasyonu gelişmesi çalışmadan çıkarılma ölçütü olarak belirlendi.

İstatistiksel Değerlendirme: Bazal değerlere göre tedaviyle serum lipid düzeylerindeki değişiklik ve grup A ve B arasındaki fark unpaired Student t testi ve Ki kare testi ile değerlendirildi. Her iki grupta lipid düzeyleri hedef değerlerin altına inen hastaların oranı da Ki kare testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak belirlendi ve değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verildi.

BULGULAR

Çalışma için değerlendirilen 448 postmenopozal kadın arasından çalışma ölçütlerine uyan ve hiperkolesterolemisi olan 204 hasta saptandı. Diyet tedavisi sonrası bu hastalardan 108'ine lipid düşürücü ilaç tedavisi endikasyonu kondu ve çalışmaya girmeyi kabul eden 100 hasta grup A (simvastatin + sbHRT; n:50) ve grup B (sadece simvastatin; n:50) olarak iki tedavi koluna ayrıldı. Her iki grup da yaş, menopoz süresi, vücut alanı ve taşıdıkları aterosklerotik risk

faktörleri açısından benzer durumdaydı (Tablo 1). Grup A'daki bir hasta 4. ayda vajinal kanama nedeniyle çalışmadan çıkarıldığından 6. ayda lipid düzeylerinin değerlendirilmesi grup A da 49, grup B de ise 50 hasta üzerinden yapıldı.

Tablo 1. Çalışma grubunun bazal bazı klinik ve demografik özellikleri. Her iki grup arasında tablodaki özellikler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ADH: aterosklerotik damar hastalığı, KKH: koroner kalp hastalığı

	Grup A (n=50)	Grup B (n=50)
Yaş (yıl)	56±8	58±8
Menapoz süresi (ay)	66±44	67±42
Vücut alanı (m ²)	1.6±0.2	1.5±0.3
ADH (-) olan ve KKH risk faktörü ≤ 2 olanlar (n)	15	15
ADH (-) olan ve KKH Risk faktörü > 2 olanlar (n)	16	19
ADH (+) olanlar (n)	19	16

Her iki grupta vücut ağırlığı diyet tedavisinden sonra çalışma boyunca değişiklik göstermedi (başlangıçta grup A ve B'de sırasıyla 60.3 ± 9.4 ve 59.8 ± 10.5 kg ile çalışma sonunda yine sırasıyla 61.9 ± 8.7 ve 60.7 ± 9.7 kg).

Simvastatinin tek başına ve sbHRT ile birlikte serum lipid düzeylerine etkisi:

Grup A: Bu grupta bazal serum kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri sırasıyla 240.0 ± 28.0, 174.7 ± 25.6, 37.2 ± 5.0 ve 154.4 ± 37.7 mg/dl idi (Tablo 2). Üçüncü ve 6. aylarda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri tedaviyle anlamlı olarak azaldı. Bazale göre bu azalma total kolesterolde 3. ve 6. aylarda sırasıyla % -12.3 ± 7.0 ve -14.6 ± 7.7; LDL kolesterolde % -19.0 ± 10.6 ve -23.3 ± 9.7; trigliserid düzeyine göre ise % -9.6 ± 10.1 ve -9.8 ± 15.3 idi (Tablo 3). Diğer yandan HDL kolesterol düzeyi de bazale göre anlamlı olarak arttı; 3. ve 6. aylarda sırasıyla % 14.6 ± 11.8 ve 21.3 ± 15.2 (Tablo 3).

Grup B: Bu grupta bazal serum kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri sırasıyla 248.9 ± 28.2; 175.1 ± 25.9; 39.9 ± 7.3 ve 163.1 ± 31.0 mg/dl idi (Tablo 2). Tedavi sonucu total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde bazale göre anlamlı azalma gözlemlendi (3. ve 6. aylarda sırasıyla %

Tablo 2. Simvastatin ve postmenopozal sürekli birleşik hormon tedavisi alan (grup A) ve sadece simvastatin (grup B) alan hastalarda bazal, 3. ve 6. ay serum lipid değerleri. Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. Parantez içindeki rakamlar dağılım genişliğini yansıtmaktadır. p değerleri bazale göre anlamlı değişikliği göstermektedir.

	Grup A (n=50)	Grup B (n=50)
Total kolesterol (mg/dl)		
Bazal	240.0±28.0 (186-319)	248.9±28.2 (200-299)
3. ay	208.2±20.2±20.6 (171-264)	225.6±31 (177-288)
	p<0.0001	p<0.0005
6. ay	201.5±17.0 (175-254)	218.6±25.3 (178-278)
	p<0.0001	p<0.0001
LDL kolesterol (mg/dl)		
Bazal	174.7±25.6 (130-238)	175.1±25.9 (122-230)
3. ay	138.8±21.5 (96-190)	145.3±24.7 (95-203)
	p<0.0001	p<0.0001
6. ay	129.6±18.4 (95-174)	150.8±28.4 (104-213)
	p<0.0001	p<0.0001
HDL kolesterol (mg/dl)		
Bazal	37.2±5.0 (30-54)	39.9±7.3 (30-63)
3. ay	42.2±6.2 (33-56)	43.5±6.1 (33-61)
	p<0.0001	p<0.01
6. ay	45±6.9 (33-63)	44.1±5.6 (35-59)
	p<0.00001	p<0.005
Trigliseridler (mg/dl)		
Bazal	154.4±37.7 (113-335)	163.1±31.0 (98-230)
3. ay	137±24.9 (110-260)	158.2±26.1 (110-209)
	p<0.01	
6. ay	135.6±21.8 (107-238)	149.3±21.8 (100-197)
	p<0.005	p<0.01

-8.9 ± 6.2 ve -11.3 ± 7.4; % -13.2 ± 10.4 ve -15.8 ± 12.3) (Tablo 3). HDL kolesterol ise 3. ayda % 9.8 ± 11.8, 6. ayda % 11.1 ± 12.5 oranlarında anlamlı olarak artarken trigliserid düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunmadı (3. ayda % -2.1 ± 6.7; 6. ayda 7.3±9.0) (Tablo 3).

Bazal değerlere göre değişim oranı değerlendirildiğinde, simvastatin ve sbHRT alan hastalarda ilaç etkisinin simvastatin alanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu ortaya çıktı. Total kolesteroldeki ve LDL kolesteroldeki azalma oranı ile HDL kolesterolde artış oranı grup A'da grup B'ye göre hem 3. ay

Tablo 3. Simvastatin + hormon replasmanı tedavisi (grup A) ve sadece simvastatin (grup B) tedavisi ile serum lipid düzeylerindeki değişim.

	Serum lipid düzeylerinde % değişim			
	Grup A		Grup B	
Total kolesterol	3. ay -12.3±7.0 p<0.01	6. ay 14.6±7.7 p<0.05	3. ay -8.9±6.2	6. ay -11.3±7.4
LDL kolesterol	-19.0±10.6 p<0.005	-23.3±9.7 p<0.005	-13.2±10.4	-15.8±12.3
HDL kolesterol	14.6±11.8 p<0.005	21.3±15.2 p<0.005	9.8±11.8	11.1±12.5
Trigliserid	-9.6±10.1 p<0.005	-9.8±15.3	-2.1±6.7	-7.3±9.0

p değerleri tedavi kolları arasındaki farkı yansıtmaktadır.

hem de 6. ayda anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 3, Şekil 1A ve 1B).

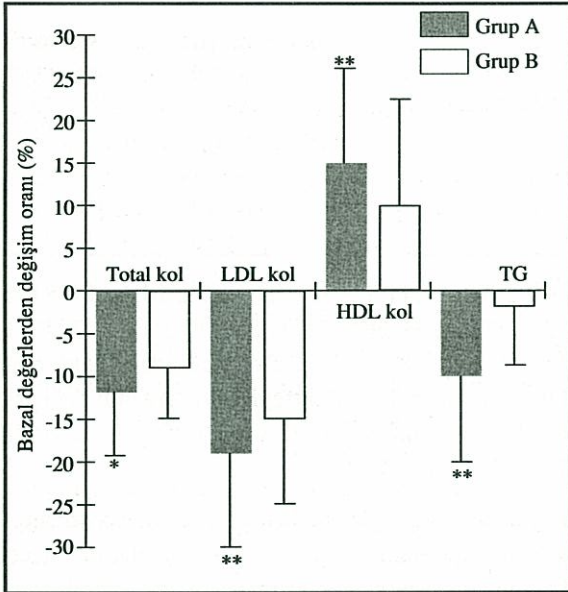
Tedavi gruplarında LDL kolesteroldeki azalma ve hedef değerlere ulaşma oranı:

İki tedavi grubu arasında LDL kolesteroldeki azalma açısından da anlamlı fark saptandı. Altı aylık tedavi sonunda simvastatin ve sbHRT alan hastaların % 76'sında LDL kolesterolde % 20 veya daha fazla azalma varken, böyle bir azalma sadece simvastatin alanların % 40'ında gözlemlendi. Ayrıca hem üçüncü hem de altıncı ayda NCEP ATP II önerilerine göre

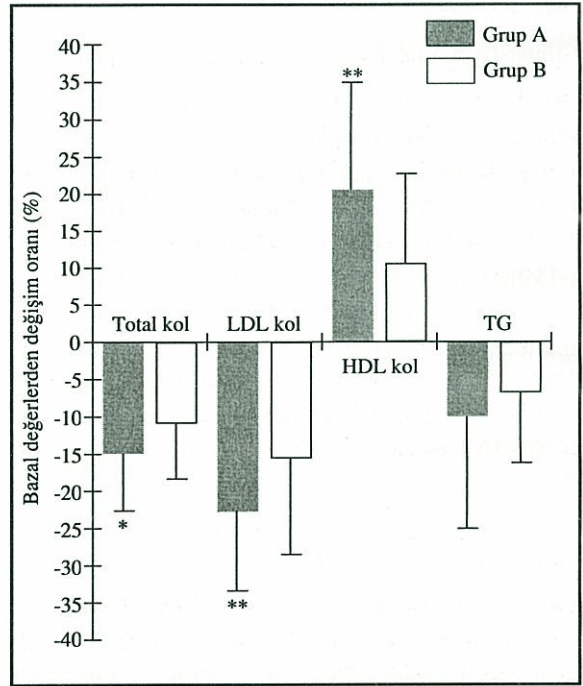
LDL kolesterol düzeyi itibarı ile tedavi hedefine ulaşan hastaların oranı A grubunda B grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (Şekil 2).

Yan etkiler:

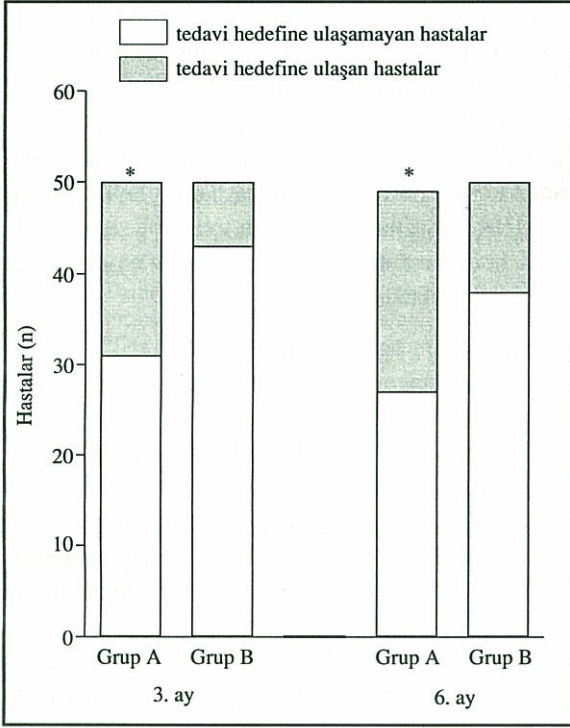
Grup A'da 1 hasta 4. ayda vaginal kanama nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Her iki grupta da hiç bir hastada karaciğer fonksiyon testleri bazal değerlerin 3 katından daha fazla artmadı.



Şekil 1A. Her iki grupta serum kolesterol değerlerinin 3. ayda bazal değerlere oranla değişimi. Grup A: simvastatin + sürekli birleşik hormon replasmanı; Grup B: sadece simvastatin. Total kol: total kolesterol; LDL kol: LDL kolesterol; HDL kol: HDL kolesterol; TG: trigliserid. *:*p*<0.01; **:*p*<0.005.



Şekil 1B. Her iki grupta serum kolesterol değerlerinin 6. ayda bazal değerlere oranla değişimi. Grup A: simvastatin + sürekli birleşik hormon replasmanı; Grup B: sadece simvastatin. Total kol: total kolesterol; LDL kol: LDL kolesterol; HDL kol: HDL kolesterol; TG: trigliserid. *:*p*<0.05; **:*p*<0.005



Şekil 2. Her iki grupta 3. ve 6. aylarda A.B.D. NCEP ATP II önerilerine göre LDL kolesterol düzeyi itibarı ile tedavi hedefine ulaşan hastaların oranı. Grup A: simvastatin + sürekli birleşik hormon replasmanı; Grup B: sadece simvastatin. *gruplar arasında Chi - kare testine göre anlamlılık belirtmektedir.

TARTIŞMA

Total kolesterol yüksekliğinin ve HDL kolesterol düşüklüğünün hem erkeklerde hem de kadınlarda koroner kalp hastalığıyla ilişkili olduğu eskiden beri bilinmektedir (11,12). Kadınlarda ise serum kolesterol düzeyi özellikle menapoz sonrası yükselmektedir (3). Diğer yandan epidemiyolojik çalışmalar postmenopozal hormon replasmanı alan kadınlarda koroner kalp hastalığının daha az görüldüğüne (14,15) ve hatta mortalitenin daha az olduğuna (16) işaret etmektedir. Hormon replasmanı tedavisinin kardiyovasküler hastalıkları önleyici etkisi çok çeşitli mekanizmaları içerirse de esas etkinin serum lipid profili üzerinden olduğu sanılmaktadır (17).

Bu çalışmada iki tedavi şekli karşılaştırılmış ve hiperkolesterolemisi olan postmenopozal kadınlarda simvastatinle birlikte hormon replasmanı tedavisinin tek başına simvastatine oranla serum lipid düzeyleri üzerinde daha olumlu etkisi olduğu anlaşılmıştır.

Kadınlarda hormon replasmanı tedavisinin serum lipid düzeyleri üzerine etkisi: Hormon replasmanı tedavisinin etkisi kapsamlı ve prospektif olarak PEPI

çalışmasında değerlendirilmiştir (18). Bu çalışmada progesteronla ya da progesteronsuz tüm tedavi gruplarında HDL kolesterolde anlamlı artış olduğu saptanmış, ancak progesteronun (mikronize ya da medroksiprogesteron şeklinde) HDL kolesteroldeki artış miktarını biraz azalttığı anlaşılmıştır. LDL kolesterol açısından ise tüm tedavi kollarında önemli ve benzer azalma olduğu, progesteronun östrojenin LDL kolesterolü üzerindeki etkisini ise değiştirmedeği gösterilmiştir.

Hiperkolesterolemisi olan postmenopozal kadınları içeren kontrollü bir çalışmada ise Davidson ve ark. (19) 0.625 mg konjuge östrojen, 20 mg pravastatinin ayrı ayrı ve birlikte etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar östrojenin HDL kolesterolü arttırmada pravastatin kadar etkili olduğunu, LDL kolesterolü düşürmede ise plasebodan daha fazla ancak pravastatininden daha az etkili olduğunu belirtmişlerdir. Yeni bir çalışmada simvastatin tedavisiyle östrojen ve medroksiprogesteron tedavisi karşılaştırılmıştır (20). Hem hormon replasmanı tedavisinin, hem de simvastatinin total kolesterolü ve LDL kolesterolü anlamlı olarak azalttığı, ancak simvastatinin hormon replasmanına göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Diğer yandan HDL kolesterolün artışı üzerinde her iki tedavi şeklinin de benzer oranda etkili olduğu bildirilmiştir.

Hiperkolesterolemisi olan postmenopozal kadınlarda hormon replasmanı tedavisiyle birlikte lipida düşürücü ilaçların birlikte kullanılması ve şimdiki çalışma: Lipid düşürücü ilaçlarla birlikte hormon replasmanı tedavisinin etkilerinin incelendiği çok az çalışma mevcuttur. Hormon replasmanı ile birlikte östrojen kullanımının etkisi iki olarak, esasında lovastatinin etkinliğini ve tolerabilesini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiş bir çalışma incelenmiştir (8). Bu çalışmada lovastatin tedavisiyle birlikte östrojen almakta olan kadınlar ayrıca değerlendirilmiş ve bazal lipid düzeylerine göre ayarlama yapıldığında östrojen kullanımının lovastatinin etkinliği ve güvenliliği üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Diğer yandan östrojen tedavisini tek başına pravastatinle ve östrojen + pravastatin kombinasyonu ile karşılaştıran prospektif bir çalışmada östrojen replasmanının pravastatin tedavisine ek yarar getirdiği belirtilmiştir (19). HDL kolesterolü artırma konusunda östrojenin pravastatininden daha üstün ol-

duğu, birlikte kullanımının ise ayrı ayrı kullanılmalarına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla hiperkolesterolemi olan postmenopozal kadınlarda lipid düşürücü bir ilacın tek başına kullanılmasıyla, sürekli birleşik hormon replasmanı ile birlikte kullanılmasını karşılaştıran ilk prospektif klinik çalışmadır. Her iki tedavi şekli de total kolesterolü ve LDL kolesterolü düşürmede ve HDL kolesterolü yükseltmede etkili bulunmuştur.

Serum kolesterolündeki azalma simvastatinin benzer dozda kullanıldığı önceki çalışmalara göre az görünmekle birlikte çalışma grupları arasında farklılıklar bulunmaktadır; önceki çalışmalarda esas olarak postmenopozal kadınlar incelenmemiştir ve deneklerin yaklaşık sadece yarısını kadınlar oluşturmaktadır (21,22). Diğer yandan bazal değerlere göre değişim miktarı oranlandığında simvastatinle birlikte hormon replasmanı tedavisi alan hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterolün anlamlı olarak daha fazla düştüğü, HDL kolesterolün de anlamlı olarak daha fazla yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca yine simvastatinle birlikte hormon replasmanı tedavisi alan hastalarda LDL kolesteroldeki azalma miktarı daha çarpıcıdır. Yine benzer olarak bu gruptaki hastalarda LDL kolesterolündeki azalma itibarıyla tedavi hedeflerine ulaşma oranı, sadece simvastatin alanlara göre anlamlı olarak daha fazladır.

Östrojenin HDL kolesterolü artırıcı etkisi iyi bilinmektedir ve bu etkinin genel olarak safra tuzu bağlayan reçinelerden, HMC-CoA redüktaz inhibitörlerinden ve fibrik asit türevlerinden daha fazla olduğu kabul edilmektedir (23). Denke ve ark. sadece HRT ile HDL kolesterol düzeyinde % 6 lık bir artış bildirmişlerdir (24). Çalışmamızda simvastatinle birlikte hormon replasmanı tedavisinin HDL kolesterolü % 21 oranında artırması, birlikte kullanıldıklarında bu ilaçlar arasında aditif etkiler olabileceğini düşündürmektedir. İlginç bir nokta da az sayıda olguyla yapılan preliner bir çalışmada Türk erkeklerinin 10 mg simvastatine oldukça duyarlı olduklarının, ve HDL kolesterol düzeylerinde % 21 gibi yüksek bir artışın bildirilmiş olmasıdır (25). Progesteronun HDL2 katabolizmasını artırarak HDL kolesterol düzeyini düşürdüğü ileri sürülmüştür (26), ancak bu çalışmada böyle bir etki gözlenmemiştir. Benzer olarak Darling ve ark. da (20) progesteronun olumsuz bir et-

kisinin olmadığını bildirmiştir; ancak bu çalışmada kullanılan östrojen 1.25 mg dır. Simvastatinin sbHRT ile birlikte tek başına olduğuna oranla HDL kolesterolü daha fazla artırması klinik olarak önem taşımaktadır; bilindiği gibi ikincil koruma çalışmalarında koroner arter hastalığına bağlı olaylar açısından HDL kolesterol düzeyinin total kolesterol ya da LDL kolesterol düzeyinden daha belirleyici olduğu kabul edilmektedir (11,27).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışma randomize değildir ve ayrıca plasebo grubu bulunmamaktadır. Çalışmada HDL subtiplerinin incelenmemesi de bir eksiklik olabilir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre lipid düşürücü ilaç tedavisinin yanında HRT uygulandığı takdirde daha fazla hastada tedavi hedefine ulaşma ve belki de daha düşük dozda lipid düşürücü ilaçla yetinme olanağı doğabilecek gibi görünmektedir. Östrojen tedavisi HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden daha ucuzdur (28). Ayrıca östrojenin lipid metabolizması üzerine etkilerinden başka mekanizmalarla da kardiyoprotektif etkisi olduğu düşünülebilir (17). Bu nedenlerle, diğer tetkik ve tedavi giderleri (medroksiprogesteronun ve diğer tarama testlerinin maliyeti) göz önüne alınarak HRT postmenopozal kadınlarda hiperkolesterolemi tedavisinde önemli bir rol oynayabilir.

Sonuç olarak, postmenopozal hiperkolesterolemik kadınlarda serum kolesterol düzeyini düşürmede simvastatinin sürekli birleşik hormon replasmanı ile birlikte kullanılması, tek başına kullanımına göre daha etkili gibi görünmektedir.

Bu çalışmadaki desteği için Merck Sharpe ve Dohme, Türkiye'ye teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Stamfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurses' Health Study. N Engl J Med 1991; 325: 756-762
2. Stamfer MJ, Colditz GA: Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiological evidence. Prev Med 1991; 47: 63
3. Nabalshi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M: Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. N Engl J Med 1993; 328: 1069-1075

4. **Rijkema AHM, van der Sanden AA Rujis AHC:** Effects of postmenopausal oestrogen-progestogen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12: 259-285
5. **Lobo RA:** Clinical review: effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 925-930
6. **Sempos CT, Cleeman JL, Carroll MD, et al:** Prevalence of high blood cholesterol among US adults: an update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *JAMA* 1993; 269: 3009-3014
7. **The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
8. **Bradford RH, Downton M, Chremos AN, et al:** Efficacy and tolerability of lovastatin in 3390 women with moderate hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1993; 118:850-855
9. **Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS:** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502
10. **Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy.** *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038-1041
11. **Castelli WP, Garison RJ, Wilson PW, Abbot RD, Kalousdian S, Kannel WB:** Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1986; 256: 2835-2838
12. **The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease.** *JAMA* 1984; 251: 351-364
13. **Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, Shimaoka K, Seto S, Yano K:** Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure and body mass index. *Circulation* 1996; 94: 61-66
14. **Barret-Connor E, Bush TL:** Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-1867
15. **Stampfer MJ:** Estrogen replacement therapy in coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63
16. **Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz G, et al:** Postmenopausal hormone replacement therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-1775
17. **Samaan SA, Crawford MH:** Estrogen and cardiovascular function after menopause. *J AM Coll Cardiol* 1995; 26: 1403-1410
18. **The Writing Group for PEPI TRial.** Effects of estrogen or estrogen / progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen / progestins (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208
19. **Davidson M, Testolin LM, Maki KC, von Duillard S, Drennan K:** A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1186-1192
20. **Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR:** Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 595-601
21. **Illingworth DR, Stein EA, Knopp RH, et al:** A randomized multicenter trial comparing the efficacy of simvastatin and fluvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1996; 1: 23-30
22. **Simvastatin Pravastatin European Study Group.** Comparative efficacy and tolerability of 5 and 10 mg simvastatin and 10 mg pravastatin in moderate primary hypercholesterolemia. *Cardiology* 1994; 85: 244-254
23. **Larsen ML, Illingworth DR:** Drug treatment in dyslipoproteinemia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 225-246
24. **Denke MA:** Effects of continuous combined hormone-replacement therapy on lipid levels in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99: 29-35
25. **Bersot TP, Mahley RW.** A preliminary report on the sensitivity of plasma lipoproteins to low-dose simvastatin in nine Turkish men. *Arch Turkish Soc Cardiol* 1998; 26: 40-46
26. **Tikkanen MJ, Nikkill EA, Kuusi T, sipinen SU:** Post-menopausal hormone replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins: a review. *Maturitas* 1986; 8: 7-17
27. **Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA:** High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2209-2216
28. **Hogan T:** Health and economic issues in the prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 140A-142A. Hogan T. Health and economic issues in the prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 140A-142A