

## **EFIKASNOST FLUVASTATINA U LEČENJU DISLIPIDEMIJE KOD BOLESNIKA NA PERITONEALNOJ DIJALIZI**

Radmila VELIČKOVIĆ-RADOVANOVIĆ, Marina AVRAMOVIĆ,  
Branka MITIĆ, Svetislav KOSTIĆ,  
Vidojko DORĐEVIĆ i Miomir STOJANOVIĆ

*Institut za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog centra u Nišu*

Opšte je prihvaćen farmakoterapijski stav da su statini optimalni hipolipemični lekovi u lečenju povišenog serumskog holesterola. S obzirom da u lipidnom profilu bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega, na peritonealnoj dijalizi (CAPD) dominira hiperholesterolemija ispitivana je terapijska efikasnost i podnošljivost fluvastatina.

U studiji je korišćena jednostruko slepa, placebo kontrolisana metoda kliničkog ispitivanja. Istraživanje je obavljeno u Institutu za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog centra u Nišu, kod 30 bolesnika na CAPD (14 muškaraca i 16 žena, prosečne starosti  $52,8 \pm 11,23$  god. i dužine dijaliziranja  $2,26 \pm 0,94$  god.). Bolesnici su tretirani fluvastatinom, 20 mg jednokratno uveče u toku 6 meseci. Kontrolnu, placebo grupu je sačinjavalo 20 bolesnika na CAPD, sličnih kliničkih karakteristika. Lipidni status je obuhvatao određivanje i praćenje: holesterola (C), triglicerida (TG), lipoproteina velike gustine (HDL) i lipoproteina male gustine (LDL).

Fluvastatin je u toku šestomesečne primene doveo da statistički značajnog smanjenja holesterola ( $p < 0,001$ ), LDL ( $p < 0,001$ ) i Tg ( $p < 0,05$ ), uz značajno povećanje HDL holesterola ( $p < 0,05$ ). U placebo grupi nisu utvrđene značajne razlike lipidnih parametara u toku ispitivanog perioda. Gastrična i sistemska podnošljivost fluvastatina je bila dobra. Od neželjenih dejstava registrovani su mučnina i gađenje kod 10% bolesnika, što nije zahtevalo prekid lečenja.

Na osnovu ispitivanja može se zaključiti da je fluvastatin pokazao dobru terapijsku efikasnost i podnošljivost u lečenju hiperlipidemije kod bolesnika na CAPD.

*Ključne reči:* fluvastatin, hiperlipidemija, peritonealna dijaliza

### **Uvod**

Hiperlipidemija je veoma česta komplikacija kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na kontinuiranoj ambulantomoj peritonealnoj dijalizi (CAPD) (David, and Wheeler, 1996). Bolesnike na

peritonealnoj dijalizi karakteriše aterogeni lipidni profil (*David and Wheeler, 1996; Cocchi et al., 1996*). Poremećaji metabolizma lipida su vodeći uzrok ubrzanе ateroskleroze i najznačajniji faktor rizika za kardiovaskularne komplikacije, koje su najčešći uzrok smrti kod ovih bolesnika. S obzirom da kod bolesnika na CAPD najčešće dominira hiperholesterolemija statini predstavljaju optimalnu farmakoterapiju.

Statini su poslednjih godina postali lekovi izbora u terapiji povišenog ukupnog (C) i holesterola male gustine (LDL-C). Fluvastatin je prvi sintetski, kompetitivni inhibitor enzima HMG CoA reduktaze, koji je bitan za biosintezu holesterola. Najnovija ispitivanja su pokazala da osim efikasnog hipolipemičnog efekta, Fluvastatin ispoljava i značajno antiaterosklerotično dejstvo (koriguje endotelnu disfunkciju, stabilizuje ateromatozne plakove, smanjuje migraciju i proliferaciju glatko mišićnih ćelija krvnih sudova).

### **Cilj ispitivanja**

S obzirom da bolesnike na CAPD karakteriše aterogeni lipidni profil, u kome dominira povišen ukupni holesterol i hiper LDL-holesterolemija, bilo je od interesa i praktičnog značaja ispitati terapijsko dejstvo i podnošljivost statina-Fluvastatina.

### **Bolesnici i metode ispitivanja**

U ovoj studiji je korišćena jednostruko slepa, placebo kontrolisana i komparativna metoda kliničkog ispitivanja. Ispitivanje je obavljeno u Institutu za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog centra u Nišu, kod 30 bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega, na CAPD, koji su imali hiperholesterolemiju (I-III). stepena Fluvastatin je primenjivan u dozi od 20 mg, jednokratno uveče, u periodu od 6 meseci.

Osnovni lipidni parametri, određivani i praćeni u toku ispitivanja bili su: holesterol (C), trigliceridi (TG), lipoproteini male gustine (LDL-C) i lipoprotein! velike gustine (HDL-C). Lipidni status je određivan u uzorku krvi koji je uziman najmanje posle 10 h, a najviše posle 12 h gladovanja. Bolesnici su bili na preporučenoj dijeti sa ograničenim unosom egzogenog holesterola i koncentrovanih ugljenih hidrata. Dijalizna procedura je podrazumevala 4-5 promenapo 2000 ml standardnog dijaliznog rastvora (CAPD<sub>4</sub> + 3-4 CAPD<sub>2</sub>).

Određivanje holesterola i triglicerida vršeno je enzimskom, kolorimetrijskom metodom, dok je HDL-C određivan postupkom elektroforeze u agarozu gelu i precipitacijom polianionima. LDL-C je izračunavan korišćenjem Friedewald-ove formule. Dobijene vrednosti su izražavane u mmol/l.

U ispitivanje nisu uključeni bolesnici sa oboljenjima jetre, endokrinim bolestima (osim dijabetesa), čestim peritonitisima, potatori, kao i nediscipli-

novani bolesnici (nemogućnost kontrole ishrane i redovnog uzimanja lekova).

Kod bolesnika koji su bili na prethodnoj hipolipemičnoj terapiji prekidana je ista najmanje 3 meseca pre početka ispitivanja.

Terapijska efikasnost i uspešnost lečenja je valorizovana po opšte prihvaćenom kriterijumu (US National Cholesterol Education Program, 1997).

Rezultati su obrađeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji. U analitičkom delu su korišćene mere centralne tendencije i varijabilnosti, kao i mere linearne korelacije. Za testiranje razlika korišćeni su parametrijski statistički testovi, pre svega Student-ov t-test, analiza varijanse i Pearson-ov korelacioni koeficijent. Obrada je rađena na PC računaru korišćenjem komercijalnih programa "microsoft Word 97", "Harvard Graphics 4.0" i "Microsoft Excel 5". Razlike na nivou  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  i  $p < 0,001$  su uzete kao statistički značajne.

### Rezultati rada i diskusija

Ispitivanje je obuhvatilo 30 bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega na CAPD, koji su imali hiperholesterolemiju (I-III stepena). Fluvastatin je primenjivan u dozi od 20 mg, jednokratno uveče, u periodu od 6 meseci.

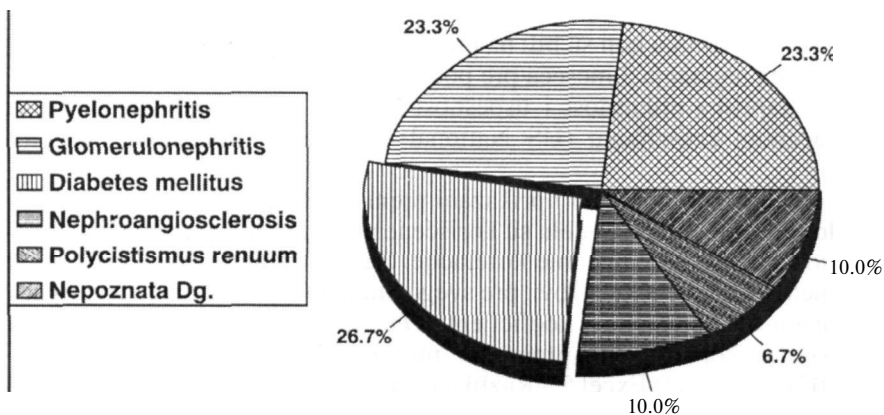
Od ukupnog broja ispitivanih bolesnika, 14 (46%) su bili muškarci i 16 (64%) žene, prosečne starosti 52,8+11,23 godina i dužine dijalizovanja 2,26±0,94 godina. Placebo grupa je bila približnih kliničkih karakteristika kao i fluvastatinska grupa.

Osnovna bubrežna bolest ispitivanih bolesnika i njihova učestalost su prikazani na grafikonu 1, i kao što se vidi najčešći uzroci hronične insuficijencije bubrega su bili diabetes mellitus (26,7%), pyelonephritis (23,3%) i glomerulonephritis (23,3%).

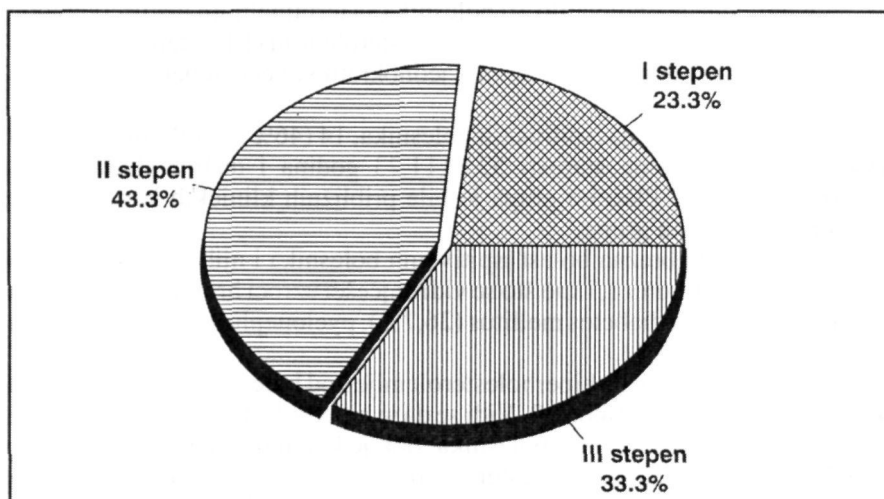
Ispitivanje stepena hiperholesterolemije kod bolesnika na CAPD je prikazano na tabeli 1 i grafikonu 2. Vidi se da je hiperholesterolemija blagog stepena zastupljena kod 23,3% bolesnika, dok je kod najvećeg broja bolesnika (43,3%) bila prisutna hiperholesterolemija umerenog stepena (holesterol od 6,5-7,8 mmol/L). Mešoviti tip hiperlipidemije (hiperholesterolemija udružena sa hipertrigliceridemijom) je verifikovan u 40% bolesnika.

*Tabela 1.* Step en hiperholesterolemije ispitivanih bolesnika

Hiperholesterolemija	Nivo holesterola (mmol/L)	Broj i procenat bolesnika
I stepen	6,1 - 6,5	7 (23,3)
II stepen	6,5 - 7,8	13 (43,3)
III stepen	>8	10 (30)
Kombinovana hiperlipidemija	>6,1	12(40)



Grafikon 1. Osnovna bubrežna bolest ispitivanih bolesnika



Grafikon 2. Stepen hiperholesterolemije ispitivanih bolesnika

Od antihipertenzivne terapije, koja utiče na lipidni status, 7 (23,3%) bolesnika je lečeno beta blokatorima (presololom u dozi od 50-100 mg), a metil dopom 16% bolesnika.

Prosečne vrednosti lipidnih parametara pre i posle terapije Fluvastatinom i placeboom su prikazane u tabeli 2

Fluvastatin je, u toku šestomesečne primene doveo do statistički značajnog smanjenja ukupnog holesterola ( $p < 0,001$ ), LDL-C ( $p < 0,001$ ) i tri-

glicerida ( $p < 0,05$ ), uz statistički značajnog povećanja HDL-C ( $p < 0,05$ ). U placebo grupi nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrednostima lipidnih parametara na početku i kraju tretmana.

**Tabela 2.** Vrednosti lipidnih parametara pre i posle terapije Fluvastatinom i placebom

Lipidni parametar	C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)
Pre ispitivanja	7.45 ± 1.39	0.88 + 0.16	5.83 ± 1.24	2.11 ± 0.73
Posle terapije	5.15 ± 0.67	1.04 ± 0.15	3.59 ± 0.69	1.60 + 0.62
% razlike vrednosti	-30.9	+ 15.6	-38.5	-24.2
p	p < 0.001	p < 0.05	p < 0.001	p < 0.01
Pre primene placeba	6,10 ± 1,51	0,94 ± 0,24	3,91 ± 1,18	2,53 ± 1,23
Posle primene placeba	6,11 ± 1,31	0,87 ± 0,18	3,87 ± 1,17	3,10+ 1,92
p	ns	ns	ns	ns

Posle terapije Fluvastatinom, početna prosečna vrednost ukupnog holesterola od 7,45±1,39 mmol/L se značajno smanjuje na vrednost 5,15+0,67 mmol/L ( $p < 0,001$ ).

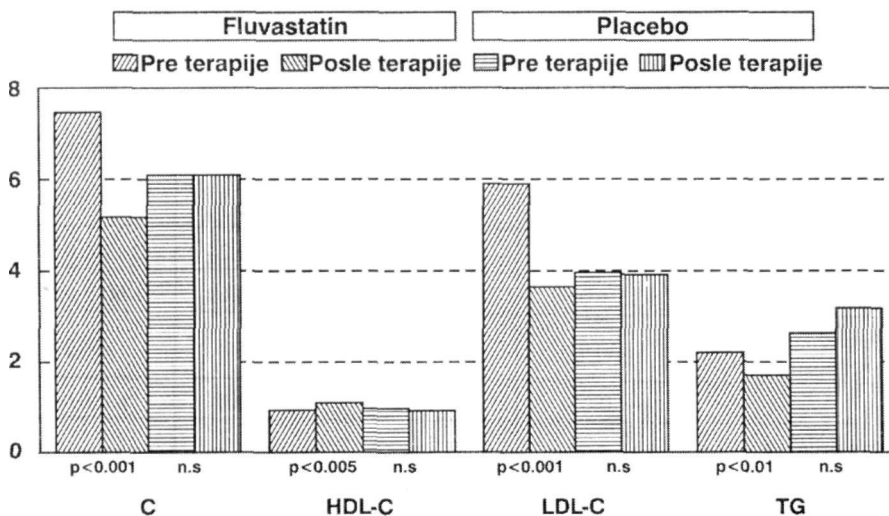
Primena Fluvastatina u toku 6 meseci, smanjuje prosečne vrednosti holesterola u krvi za 30,9%, dok je najbolje terapijsko dejstvo ispoljio u snižavanju LDL-C (-38,5%). Posle šestomesečnog lečenja, pad vrednosti LDL-C je iznosio od 5,83±1,24 na 3,59±0,69 mmol/L), što je statistički značajno ( $p < 0,001$ ).

Primena Fluvastatina je dovela do značajnog povećanja vrednosti HDL-C od 15,6% (od 0,88±1,5 na 1,04±0,15 mmol/L), p<sup>^</sup>O fh Prosečna vrednost triglicerida se smanjuje za 24,2% (od 2,11+0,73 na 1,6±0,62 mmol/L), posle šestomesečne terapije Fluvastatinom (grafikon 3).

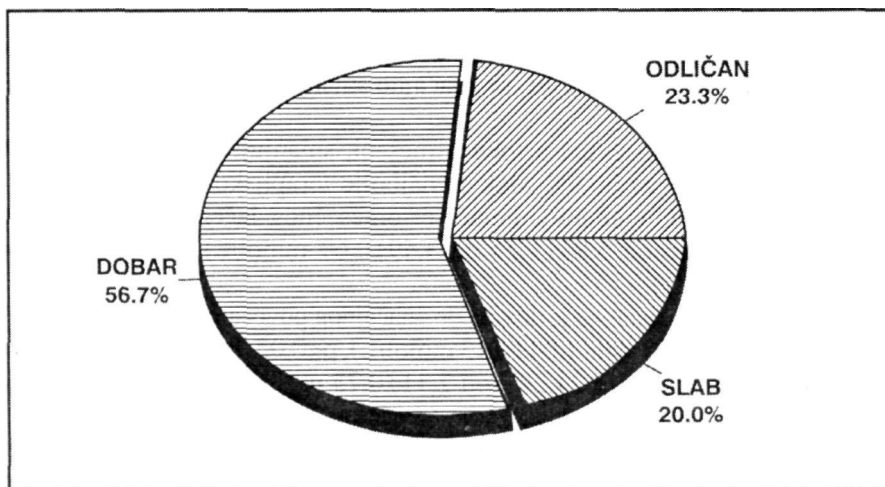
Potpuna normalizacija vrednosti holesterola je postignuta kod 56% bolesnika. Kod 23,8% bolesnika je postignut odličan terapijski efekat (smanjenje holesterola ispod 4,5 mmol/L), dok je Fluvastatin bio bez statistički značajnog terapijskog efekta kod 20% bolesnika (tabela 3, grafikon 4).

**Tabela 3.** Terapijska efikasnost Fluvastatina

Uspeh lečenja	n	%
Odličan (holesterol <4,5 mmol)	7	23,3
Dobar (holesterol 4,5-5,5 mmol)	17	56,7
Slab (holesterol >5,5 mmol)	6	20



Grafikon 3. Hipolemični efekat Fluvastatina



Grafikon 4. Hipolemični efekat Fluvastatina

Naše rezultate ispitivanja terapijskog dejstva, podnošljivosti, vrste i incidence neželjenih efekata Fluvastatina smo komparirali sa ispitivanjima drugih autora. Tako npr. *Lintott i sar.* (1995) ispitivali su terapijsko dejstvo Fluvastatina kod 42 bolesnika sa sekundamom dislipidemijom, u sklopu HBI, u trajanju od 12 nedelja. Fluvastatin u dozi od 40 mg, statistički je značajno snizio vrednosti ukupnog C za 15%, LDL-C za 21% i TG za 7%, bez promena u renalnoj funkciji. Ispitivanja *Scanziani i sar.* (1997) pokazala su

efikasno hipolipemično dejstvo Fluvastatina u dozi od 20 mg, kod 20 bolesnika na CAPD. Naime, Fluvastatin je statistički značajno snizio vrednosti C za 20% i LDL-C za 24% kod ispitivanih bolesnika, nakon šestomesečne terapije. Njegovu primenu je karakterisala dobra podnošljivost i minimalni, blagi, neželjeni efekti.

S obzirom na malobrojnost studija u kojima je ispitivan Fluvastatin kod bolesnika na dijalizi, komparirane su studije u kojima su ispitivani drugi statini (lovastatin, simvastatin, pravastatin).

*Massy i sar.* (1995) su meta analizom hipolipemične terapije (statini, gemfibrozil, riblje ulje, probukol) kod bolesnika na dijalizi utvrdili najefikasnije dejstvo statina u snižavanju C (42 do -20%) i LDL-C (-54 do 37%) i TG (0 do -26%), u odnosu na ostale hipolipemične lekove (*Li i sar.*, 1993). Takođe je ustanovljeno značajno dejstvo statina u snižavanju TG (od 0-26%) i povećanju HDL-C (od 0-33%).

*Wanner* (1994) primenio je simvastatin (a 20 mg) kod 20 bolesnika na CAPD i dobio statistički značajan pad ukupnog holesterola (-23,9%), LDL-C (-34,5%) i TG (-21,3%), kao i značajan porast HDL-C za 26,6% (10). U toku ispitivanja, koje je trajalo 3 meseca, nisu zabeleženi značajniji neželjeni efekti, niti promene u laboratorijskim parametrima (AST, ALT, CPK).

*Li i sar.* (1993) ispitivali su terapijski efekat lovastatina kod 10 bolesnika na CAPD, u terapijskoj dozi od 20-40 mg. Nakon šestomesečne primene pokazano je statistički značajno smanjenje holesterola (-29%), LDL-C (-41%) i TG (-18%), uz porast HDL-C za 8%, što potvrđuje efikasno hipolipemično dejstvo lovastatina u terapiji dislipidemije kod bolesnika na dijalizi.

Rezultati naših ispitivanja su u saglasnosti sa podacima iz literature (*Li i sar.*, 1993; *Massy i sar.*, 1995; *Plosker and Wagstaff*, 1996; *Lintott i sar.*, 1995; *Wanner*, 1994).

Fluvastatin se pokazao efikasnim lekom u lečenju hiperholesterolemije bolesnika na CAPD, sa minimalnim neželjenim efektima i dobrom podnošljivošću, zbog čega se može smatrati jednim od lekova izbora u terapiji hiperlipidemije bolesnika na CAPD.

Tretman Fluvastatinom, kod naših bolesnika je karakterisala dobra podnošljivost, dok su neželjeni efekti (10%) bili uglavnom reverzibilne digestivne smetnje, blagog intenziteta i nisu bili uzrok prekida terapije. U toku ispitivanja nisu utvrđene značajne promene u biohemijskom statusu. Slične podatke o podnošljivosti, vrsti i učestalosti neželjenih dejstava nalazimo i u literaturi.

## **Zaključak**

Rezultati ispitivanja su pokazali da je Fluvastatin veoma dobre terapijske efikasnosti u lečenju hiperlipidemije kod naših bolesnika sa

hroničnom bubrežnom insuficijencijom na CAPD. Najbolje terapijsko dejstvo je pokazao u korekciji hiper LDL- holesterolemije. Tretman Fluvastatinom karakterisala je dobra podnošljivost, dok su neželjena dejstva bila blaga, reverzibilne prirode i nisu bila uzrok prekida terapije.

### Literatura

*David, C. and Wheeler, A.* (1996). Abnormalities of lipoprotein metabolism in CAPD patients. *Kidney Int., Suppl.* 56, 41-46.

*Cocchi, R., Viglino, G. and Cancarini, G.* (1996). Prevalence of hyperlipidemia in cohort of CAPD patients. *Miner. Elektrolyte Met.*

....(1993) The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Jama*, 269, 36-69.

*Dimitriadis, A., Antoniou, S., Hatzisavas, N., Pastore, F., Kaldi, I. and Stangou, M.* (1993). The effect of simvastatin on dyslipidemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit. Dialysis Intern.*, 13, 434-436.

*Li, PK., Mak, TW., Chiu, K., Mak, GY., Leung, CB. and Lui, SF.* (1993). Effect of lovastatin on serum lipid profile in the treatment of dyslipoproteinemia in uraemic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Aust. N Z J. Med.*, 23, 252-237.

*Massy, ZA., MA, YZ., Louis, TA and Kasiske, BI.* (1995). Lipid lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int.*, 48, 188-198.

*Plosker, GL. and Wagstaff, Aj* (1996). Fluvastatin a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolemia. *Drugs*, 57, 433-459.

*Lintott, CJ., Scott, RS., Bremer, JM. and Scand, BI.* (1995). Fluvastatin for dyslipoproteinemia, with or without concomitant chronic renal insufficiency. *Am. J. Cardiol.*, 76,97A-101A.

*Wanner, L.* (1994). Effects of simvastatin on lipoprotein (a) and lipoprotein composition in patients on renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transpl.*, J, 354-357.

### EFFICACITE DU FLUVASTINE DANS LE TRAITEMENT DE LA DISLIPIDEMIE CHEZ LES MALADES SUR LA DIALYSE PERITONEALE

Radmila VELIČKOVIĆ-RADOVANOVIĆ, Marina AVRAMOVIĆ,  
Branka MITIĆ, Svetislav KOSTIĆ,  
Vidojko ĐORĐEVIĆ et Miomir STOJANOVIĆ

*Institut pour la nephrologie et l'hemodialyse du Centre clinique de Niš*

Il est généralement accepte l'attitude pharmacotherapeutique que les medicaments statines sont optimales pour le traitement du cholesterol de serum augmente.



Vu que dans le profil lipidique des malades avec l'insuffisance terminale des reins, sur la dialyse peritoneale (CAPD) domine la hypercholestérolémie on a examiné l'efficacité thérapeutique et la tolérance du fluvastatine.

Dans l'étude on a utilisé la simple et blind placebo méthode contrôlée de l'examen clinique. La recherche est faite à l'Institut pour la néphrologie et l'hémodialyse du Centre clinique de Niš chez 30 malades sur CAPD (14 hommes et 16 femmes de l'âge moyen de  $52,8 \pm 11,23$  ans et de la longueur de la dialyse de  $2,26 \pm 0,95$  ans). Les malades sont traités par fluvastatine, 20 mg en une seule fois, le soir, au cours de six mois. Le groupe de contrôle placebo faisait 20 malades sur CAPD avec les caractéristiques cliniques semblables. L'état de lipide comprenait la détermination et la suite: cholestérol (C), triglycérides (TG), lipoprotéide de grande densité (HDL) et lipoprotéide de petite densité (LDL).

Au cours de l'application de six mois fluvastatine a amené statistiquement à la réduction significative du cholestérol ( $p < 0,001$ ), LDL ( $p < 0,001$ ) et Tg ( $p < 0,05$ ) contre l'agrandissement significative de HDL cholestérol ( $p < 0,05$ ). Dans le groupe placebo on n'a pas constaté les différences significatives des paramètres lipidiques au cours de la période examinée. La tolérance gastrique et de système de fluvastatine était bonne. Des effets indésirables on a enregistré la nausée et l'angoisse chez 10 pour cent des malades ce que n'exigeait pas l'interruption du traitement. À la base des examens on peut conclure que le fluvastatine a manifesté une bonne efficacité thérapeutique dans le traitement de l'hyperlipidémie chez les malades sur CAPD.

*Les mots clés:* Fluvastatine, hyperlipidémie, dialyse peritoneale

## **FLUVASTATINE EFFICIENCY IN TREATING DYSLIPIDEMIA IN THE PATIENTS AT THE PERITONEAL DIALYSIS**

Radmila VELIČKOVIĆ-RADOVANOVIĆ, Marija AVRAMOVIĆ,  
Branka MITIĆ, Svetislav KOSTIĆ,  
Vidojko ĐORĐEVIĆ and Miomir STOJANOVIĆ

*Institute for Nephrology and Hemodialysis of the Clinic Center, Niš*

The pharmacotherapeutical attitude that the statines are optimal hypolipemic medicaments in treating the increased serum cholesterol is generally accepted. Regarding the fact that in the lipid profile of the patients with the terminal kidney inefficiency the hypercholesterolemia dominates at the peritoneal dialysis, the therapeutic efficiency and the fluvastatine forbearance are examined.

In the study the one-way blind, placebo controlled method of the clinic examination is used in the study. The research is carried out at the Institute for Nephrology and Hemodialysis of the Clinic Center, Niš, in 30 patients at the CAPD (14 men and 16 women, of average age  $52,8 \pm 11,23$  and dialyzing duration of  $2,26 \pm 0,95$  years). The patients are treated with fluvastatine, namely, 20 mg once a day, in the evening, for 6 months. The control placebo group was made up of 20 patients at the CAPD with similar clinic characteristics. The lipid status also comprised determination and

monitoring of cholesterol (C), triglyceride (TG), lipoproteins of high density (HDL) and lipoprotein of small density (LDL).

During the six months of its application, fluvastatine has led to a statistically considerably important reduction of cholesterol ( $p < 0,001$ ), LDL ( $p < 0,001$ ) and Tg ( $p < 0,05$ ) along with a considerable increase of the HDL cholesterol ( $p < 0,05$ ). In the placebo group no considerable difference of the lipid parameters was noticed during the examination period. The gastric and the system tolerance of fluvastatine was good. Of the undesired effects, there was nausea and queasiness in 10% of the patients but this did not require the treatment to stop.

On the basis of the examination it is possible to conclude that fluvastatine has shown good therapeutic efficiency and tolerance in treating hyperlipidemia in the patients at the CAPD.

*Key words:* Fluvastatine, hyperlipidemia, peritoneal dialysis

Autor: Dr sci Radmila Veličković - Radovanović, lekar, Institut za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog centra u Nišu, kućna adresa: Niš, Jovana Ristića 20, ulaz I.

(Rad je Uredništvo primilo 31. avgusta 2001. godine)

