

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. OSMAN ÖZDEMİR

II. DANIŞMAN
Doç. Dr. B. SÖNMEZ UYDEŞ DOĞAN

118007

3-HİDROKSİ-3-METİLGLUTARİL KOENZİM A
(HMG KoA) REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ
ATORVASTATİNİN
SIÇAN GASTROİNTESTİNAL DÜZ KASI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

118007

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. DENİZ KALELİ

118007

İSTANBUL-2002

TEŐEKKÜR

Tez çalıŐmalarım boyunca beni her konuda ilgi ve dikkatle dinleyen, manevi desteğini hep yanımda hissettiğim, bana bilimsel disiplini ve farmakoloji sevgisini aŐılayan Anabilim Dalı BaŐkanımız ve tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Osman ÖZDEMİR'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalıŐmalarıma yön veren, her zaman yakın ilgi ve yardımlarıyla yanımda olan II. tez danıŐmanım Sayın Doç. Dr. B. Sönmez UYDEŞ-DOğAN'a teŐekkürlerimi sunarım

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana vermiŐ olduğu bilimsel ve manevi destek için Sayın Prof. Dr. Gül BAKTİR'a. teŐekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimimde dostluklarıyla bana her konuda destek olan çalışma arkadaşlarım F. İlkay Alp'e, Alper Okyar'a, Selçuk Takır'a, Gökçe Topal'a, Özlem Din'e, Özge Erdem'e ve Zeliha Pala'ya teŐekkür eder, çalıŐmalarında başarılar dilerim.

Her konuda bana verdikleri maddi ve manevi destek için aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. Kolesterol Sentezi ve Fizyopatolojik Önemi	3
II.1.1. Kolesterol ve Lipoproteinler	3
II.1.2. Lipid Metabolizması Bozuklukları	6
II.1.3. Hiperkolesterolemi ve Klinik Önemi	9
II.1.3.1. Hiperkolesteroleminin Koroner Kalp Hastalıkları ile İlişkisi	9
II.1.3.2. Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz	11
II.1.3.3. Hiperkolesterolemi ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi	12
II.2. Hipolipidemik İlaçlar	14
II.2.1. HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)	15
II.2.1.1. Etki Mekanizmaları ve Tedavide Kullanılışları	15
II.2.1.2. Kolesterol Düşürücü Etkiden Bağımsız Etkileri	17
II.2.1.2.a. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz Üzerine Etkisi	18
II.2.1.2.b. Antiinflatuar Etkileri	22
II.2.1.2.c. Antitrombotik ve Antikoagülan Etkileri	22
II.2.1.2.d. Diğer Kardiyovasküler Rahatsızlıklarda Kullanım Alanları	23
II.2.1.3. Farmakokinetik Özellikleri	26
II.2.1.4. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	28
II.2.1.5. İlaç Etkileşimleri	29
II.2.2. Safra Asitlerini Bağlayan Reçineler	31
II.2.3. Fibratlar	32
II.2.4. Niasin (Nikotinik Asit)	33
II.2.5. Probukol	34
II.2.6. Diğerleri	35

III.	MATERYAL VE METOD	39
III.1.	Deney Hayvanlarının Bakım Koşulları ve Özellikleri	39
III.2.	Araç ve Gereçler	39
III.3.	Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları	40
III.4.	İzole Sıçan Gastrik Fundus Şeritlerinin Hazırlanması	41
III.5.	Deney Protokolü	41
III.6.	İstatistiksel Analiz	42
IV.	BULGULAR	44
IV.1.	Kastırıcı Ajanların Etkisi	44
IV.2.	Sodyum Nitroprusiyatın Etkisi	44
IV.3.	İzole Sıçan Gastrik Fundus Şeritlerinde Atorvastatinin Etkisi	45
IV.3.1.	Çeşitli İnhibitörler Varlığında Atorvastatinin Gevşetici Etkisinin İncelenmesi	46
IV.3.1.1.	N^G-Nitro-L-Arjinin (L-NOARG)'in Etkisi	46
IV.3.1.2.	Mevalonat'ın Etkisi	46
IV.4.	Tablolar ve Şekiller	47
V.	TARTIŞMA	60
VI.	ÖZET	65
VII.	SUMMARY	67
VIII.	KAYNAKLAR	69
IX.	ÖZGEÇMİŞ	81

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. Etkilerini karaciğerde kolesterolce zengin lipoproteinlerin biyosentezini azaltarak ve DDL reseptör aktivasyonunu stimüle ederek gösterirler. Kolesterol ve DDL düzeylerini düşürücü etkileri açısından diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha etkin olan statinler, hiperkolesterolemi tedavisinde tercih edilirler.

Hiperkolesterolemi koroner kalp hastalıklarının (KKH) primer nedenleri arasında yer almaktadır. Geniş hasta grupları üzerinde yapılan uzun süreli klinik çalışmalar, statin tedavisinin hipolipidemik etkilerinin yanı sıra KKH' nın oluşma riskini ve buna bağlı oluşan mortaliteyi azalttığını göstermiştir.

Son yıllardaki çalışmalar, statinlerin plazma kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu iyileştirici, damar düz kasını gevşetici, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerinin olduğunu da göstermektedir. Lipid düşürücü etkiden bağımsız etkileri, "birden çok etkiye sahip" anlamına gelen, pleotropik etkiler olarak tanımlanmaktadır. Statinlerin pleotropik etkileri gerek hiperkolesterolemik veya normokolesterolemik hasta grupları ya da deneysel hayvan modelleri ile yapılan in vivo çalışmalarda gerekse de düz kas hücre kültürleri ve izole damar preparatları üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda incelenmiştir.

Son yıllarda statinlerle yapılan çalışmaların etkin hipolipidemik etkilerinin yanı sıra sözkonusu diğer etkileri üzerine de odaklanması statinlerin tedavideki yeri ve önemi daha da arttırmaktadır. Bu bağlamda, bazı yeni araştırmalar statinlerin inme, diyabet, osteoporoz, ve alzheimer gibi hastalıklar üzerinde yararlı etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Statinlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin yaygın olarak incelenmesine rağmen gastrointestinal sistem üzerindeki etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada kolesterol düşürücü etkisi statin grubunun diğer üyelerine göre daha yüksek olan atorvastatinin, gastrointestinal bir düz kas olan izole sıçan gastrik fundus şeritleri üzerine olan direkt etkisi incelenmiştir. Bu amaçla izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde çeşitli spazmojen ajanlara karşı atorvastatinin konsantrasyon-bağımlı etkisi incelenmiş ve bu etkinin mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. KOLESTEROL SENTEZİ VE FİZYOPATOLOJİK ÖNEMİ

II.1.1. KOLESTEROL VE LİPOPROTEİNLER

Kolesterol; başlıca karaciğer, beyin, sinirler, kalp, kaslar , bağırsaklar olmak üzere çeşitli dokularda birçok kimyasal reaksiyon dizisi sonucunda sentezlenen, hücre zarının yapısına girerek membran bütünlüğünü sağlayan, steroid hormonların, safra asitlerinin sentezi gibi organizmada önemli fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan temel bir lipiddir. Organizmada serbest (esterleşmemiş) veya esterleşmiş olarak bulunmaktadır. Esterleşmiş kolesterol genellikle serumda veya aterom plaklarının yapısında bulunur.

Kolesterol sentezinde 3-hidroksi-3-metil glutaril KoA'dan, hidroksi metil glutaril KoA (HMG-KoA) redüktaz enzimi aracılığıyla kolesterolün öncül maddesi olan mevalonatın meydana gelmesi hız kısıtlayıcı basamağı oluşturmaktadır. Reaksiyonu katalizleyen enzim HMG-KoA redüktaz, hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapmaktadır (Tablo 1) (35, 58, 59).

Kolesterol ve diğer temel lipidler olan trigliserid ve fosfolipidler, plazmada serbest moleküller olarak değil, özel apoproteinlerle birleşmek suretiyle oluşturdukları çözünmüş lipoproteinler (lipid-protein kompleksi) halinde bulunmaktadırlar. Plazmada molekül büyüklükleri, kolesterol, trigliserid, elektriksel yükleri, dansiteleri, ve fosfolipid oranları farklı 5 tip lipoprotein partikülü (molekül kompleksi) bulunmaktadır.

Bunlar; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL), orta dansiteli lipoproteinler (ODL), düşük dansiteli lipoproteinler (DDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerdir (YDL) (24, 58, 59).

Şilomikronlar: En büyük molekülü lipoproteinler olup kitlesinin 84 %'ünü besinlerle alınan trigliseridler ve geriye kalanını da kolesterol, fosfolipidler ve apolipoproteinler oluşturur. Yemekten sonra ince barsak mukozasından emilen trigliseridler apoB-48 ile birleşerek şilomikronları oluşturur ve vena kava'ya taşınır. Periferik lipoprotein lipaz ile trigliserid kısmı koparılarak gliserol ve serbest yağ asitlerine ayrılır, geriye kalan şilomikron kalıntısı da karaciğer hücreleri tarafından kandan temizlenir

Çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL) : Şilomikronlara göre daha küçük hacimli lipoproteinlerdir. Yaklaşık olarak %50 oranında endojen trigliserid ve %24 oranında kolesterol içerirler. Büyük kısmı karaciğerde serbest yağ asitleri ile gliserolün esterleştirilmesi ve apo B-100 ile kombine edilmesi suretiyle oluşturulur. ÇDDL açlıkta periferik dokulara trigliserid (hidrolizi ile serbest yağ asidi) sağlar.

Orta dansiteli lipoproteinler (ODL) : ÇDDL' nin dokularda kapilerlerden geçerken lipoliz sonucu DDL' ye dönüşümü sırasında oluşan kısa ömürlü ara metabolitlerdir; DDL prekürsörleridirler.

Düşük dansiteli lipoproteinler (DDL) : Plazmadaki total kolesterolünün yaklaşık %60-75' ni taşıyan DDL'ler, plazmadaki en önemli kolesterol taşıyıcılarıdır. % 46 kadar kolesterol ve % 11 trigliserid içerirler. Kandan başlıca karaciğer olmak üzere, böbrek üstü bezi ve yumurtalıklar gibi organlarda, katabolize edilmek suretiyle uzaklaştırılır. Katabolizma eden hücrelerin sitoplazma membranlarında bulunan DDL reseptörleri afinitelerine göre yüksek ve düşük olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Bu reseptörler, DDL'lerin hücrelere girmelerini ve böylece kandaki kolesterol düzeyinin

düzenlenmesini sağlarlar. Endojen kolesterol oluşumundaki artış kandan DDL kolesterolünün temizlenmesine ve karaciğere alınıp katabolize edilmesine aracılık eden DDL reseptörlerinin sayısında artışa neden olur.

Yüksek dansiteli lipoproteinler (YDL) : En küçük molekülü lipoproteinlerdir , yüksek oranda protein içerirler. Vücuttaki total kolesterolün %20-25'ni taşırlar. Ayrıca %20 fosfolipid ve %10'dan az trigliserid içerirler. YDL'ler, kandan kolesterolün ve trigliseridlerin temizlenmesinde, dokulardan karaciğere kolesterolün geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar.

YDL'nin farklı dansitelere sahip üç alt tipi vardır; YDL₁, YDL₂, YDL₃. YDL₁, kolesterolden zengin diyetle beslenen insanlarda belirir ve ateroskleroz gelişimini hızlandırıcı rol oynar. Plazmadaki YDL'nin büyük bir kısmını teşkil eden diğer iki alt tip ise antiaterojenik etkinlik gösterirler. Hiperkolesterolemi ve buna bağlı olarak görülen koroner kalp hastalıkları (KKH) tedavisinde total kolesterol, DDL düzeylerinin düşürülmesinin yanı sıra YDL düzeylerinin artırılması da amaçlanır. DDL/ YDL oranı ile koroner kalp hastalıkları arasında doğrusal bir ilişki vardır. Bu oranın artması riski artırırken özellikle YDL düzeyinin artırılarak bu oranın düşürülmesi koroner kalp hastalıkları riskini azaltmaktadır.

Plazma YDL konsantrasyonları ile kardiyovasküler rahatsızlıklar arasında ters orantı bulunmaktadır. Bundan dolayı gerek hiperkolesterolemi gerekse de hiperkolesterolemiye bağlı KKH' nın tedavisinde YDL düzeylerinin artırılması hedeflenmektedir.

II.1.2. LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Lipoproteinlerin değişen düzeyleri ile ilişkili olarak 5 tip lipid metabolizması bozukluğu tanımlanmıştır (58, 59).

Tip I Hiperlipoproteinemi (Hiperşilomikronemi): Lipoprotein lipazın veya aktivatörünün konjenital eksikliğine bağlı olarak gelişen plazmada hiperşilomikronemi ile karakterize, nadir görülen bir lipid metabolizması bozukluğudur. Ana klinik özellikleri, tekrarlayan akut pankreatit, eruptif ksantomalar (deride noktasal lezyonlar), lipemia retinalis (soluk retina), şilomikronların retikuloendotelial sistemde birikmesinden dolayı oluşan hepatosplenomegali, çocuklar ve genç erişkinlerde görülen rekürrent karın ağrısıdır. Nadiren ateroskleroza yol açar.

Tip II Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hiperkolesterolemi): DDL düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak plazma kolesterol düzeylerinin yükselmesiyle karakterize sık görülen, en tehlikeli lipid metabolizması bozukluğudur. Homozigot ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olmak üzere ikiye ayrılır. Nadiren görülen homozigot ailesel hiperkolesterolemide DDL reseptörleri bulunmaz, ve en tehlikeli lipoproteinemi türüdür. Eğer ciddi bir şekilde tedavi edilmezlerse hastalarda 20'li yaşlara ulaşmadan ağır ateroskleroza bağlı koroner arter hastalıkları sonucu ölüm görülür. Heterozigot türü daha sık görülür. DDL reseptörü sayısı az olduğu için DDL yıkımı yetersizdir. Koroner arter hastalığı insidansında ciddi artışlar görülür.

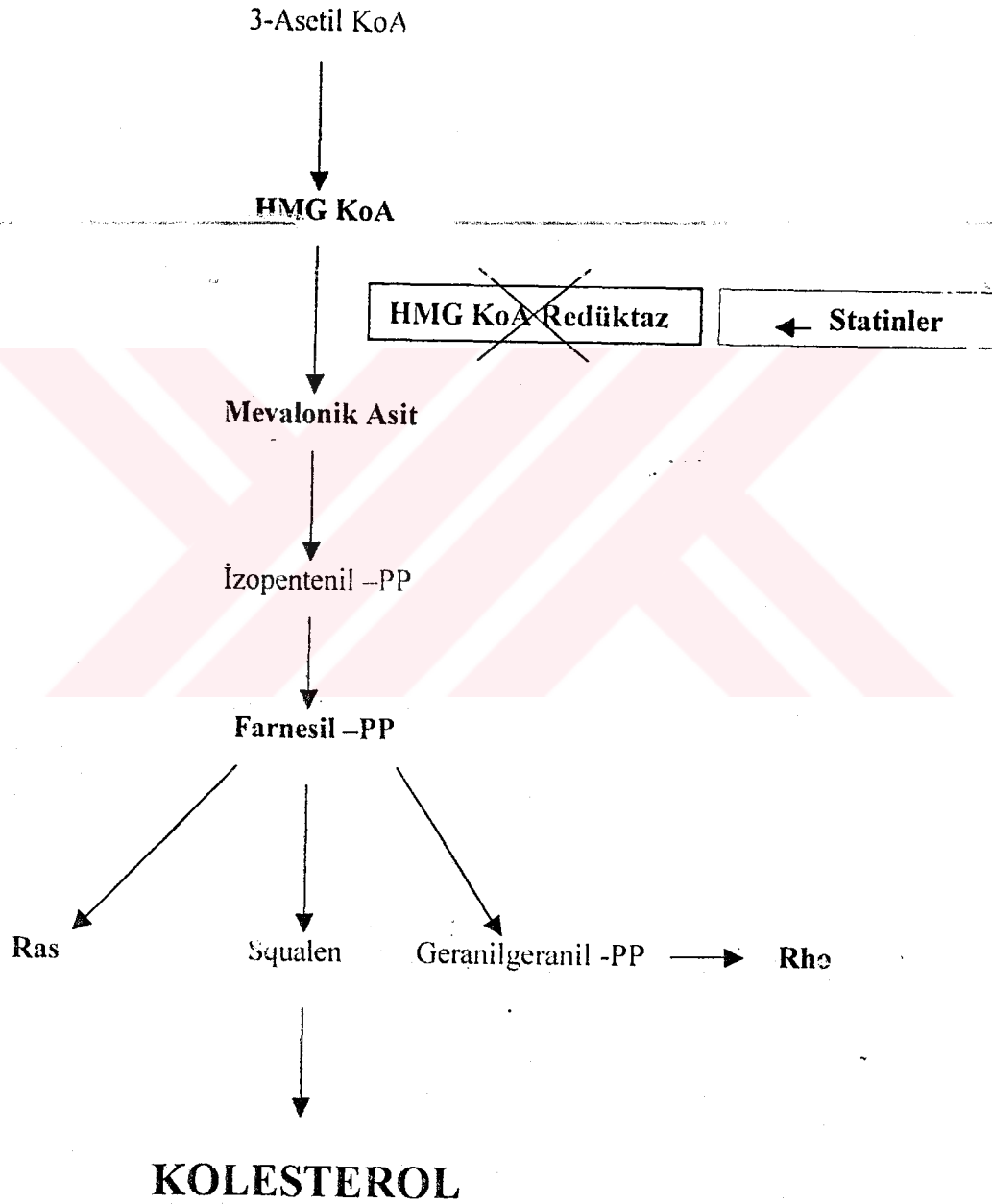
Tip III Hiperlipoproteinemi (Disbetalipoproteinemi): Hiperlipoproteinemi olgularının yaklaşık %5' ni oluşturan disbetalipoproteinemi; triaçilgliserol ve kolesterol düzeylerinin, plazmadaki ODL düzeylerindeki artışa bağlı olarak artmasıyla karakterize olan bir lipid metabolizması bozukluğudur. Klinik belirtileri arasında en özğün olanları avuç içindeki sarı çizgilenmelerdir (palmar ksantomalar).

Tip IV Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hipertrigliseridemi): ÇDDL veya ÇDDL ile birlikte şilomikronların artışı sonucu yüksek plazma trigliserid düzeylerinin yükselmesi ile karakterize bir lipid metabolizması bozukluğudur. DDL kolesterol düzeyi normal veya düşüktür. ÇDDL sentezi artmış ve/veya serumdan temizlenmesi azalmıştır. Diğer lipid metabolizması bozukluklarına göre daha sık görülür. Ciddi hipertrigliseridemili hastalarda pankreatit riski vardır.

Tip V Hiperlipoproteinemi (Ailesel Karışık Hiperlipidemi): Kolesterolle birlikte özellikle triaçilgliserol düzeylerinde aşırı bir artış sözkonusudur. DDL düzeyleri normal veya daha düşüktür. Erken yaş koroner arter hastalığı ve erken yaşta korneal arkus (kornea çevresinde halka) bu hastalığın klinik bulguları arasında yer alır.



Tablo 1: Kolesterol sentezinin şematik gösterimi



II.1.3. HİPERKOLESTEROLEMİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Kandaki kolesterol düzeylerinin çeşitli nedenlerle normal sınırların üstüne çıkması hiperkolesterolemi olarak tanımlanır. Hiperkolesteroleminin başlıca nedenleri arasında; obezite, diabetes mellitus, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, aşırı alkol alımı, oral estrogen tedavisi, HIV-proteaz inhibitörleri, beta-adrenerjik antagonistler, glukokortikoidler, siklosporin, ve tiyazid diüretikleri gibi ilaçların kullanımı yer almaktadır (1).

II.1.3.1 Hiperkolesteroleminin Koroner Kalp Hastalıkları İle İlişkisi

Koroner Kalp Hastalığı (KKH) gelişmiş ülkelerde en başta gelen ölüm nedenidir.

Kolesterolün, ateroskleroz gelişmesindeki primer rolü, deneysel, klinik, epidemiyolojik ve genetik çalışmalarla ortaya konmuştur. Yüksek kan kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile KKH'a bağlı olan ölümler önemli ölçüde azaltılabilmektedir ve KKH riskindeki azalma kolesterolde sağlanan % azalma ile orantılıdır (34, 46). Örneğin, WOSCOPS çalışması KKH delili olmayanlarda yapılan plasebo kontrollü primer önleme çalışmasıdır. Burada 40 mg pravastatin ile 5 yıllık izleme süresinde LDL kolesterol düzeyinde sağlanan % 26 oranında bir azalma ile KKH ölümlerinde % 33'lük, total mortalitede % 22'lik bir azalma olduğu gözlenmiştir. WOSCOPS çalışması hiperkolesterolemi tedavisinin KKH riskini azalmadaki önemini ortaya koymaktadır (118). Bir başka klinik çalışmada ise, KKH bağlı ölümlerin kolesterol düzeyleri 180 mg/dl'den düşük olan hastalarda, kolesterol düzeyleri 180-220 mg/dl arasında olan hastalara göre ortalama % 30-70 arasında bir azalma gösterdiği belirtilmiştir (74).

Klinik çalışmalardan edinilen bulgular, hiperkolesterolemi tedavisinin KKH açısından önemini açıkça ortaya koymaktadır. Bu nedenle, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) erevesinde hiperkolesterolemi tedavisinde KKH bakımından risk duzeylerinin hesaplanmasının genel prensipleri belirlenmiştir. Tüm dünyada geçerliliğini sürdüren bu prensipler kısaca şu şekildedir (1, 56).

1. En Yüksek Risk Altında Olan Grup: KKH (anjina pektoris, miyokard infarktüsü, geçirilmiş bypass veya PTCA*) veya diğer aterosklerotik damar hastalığı (preferik tıkayıcı arter hastalığı, trombotik felç ve geçici serebral iskemik kriz) kanıtı mevcut hastalardır. Ateroskleroz başlamıştır ve hızla ilerleme potansiyelindedir. Bu grup hastalara 6-12 hafta diyet tedavisi önerilir. DDL seviyeleri ≥ 130 mg/dl ise ilaç tedavisine başlamak gerekir. Tedavi sonunda hedeflenen DDL seviyeleri ≤ 100 mg/dl' dir.
* PTCA (perkütan transluminal koroner anjiyoplasti)
2. Yüksek Risk Altında Olan Grup: Bu grupta henüz KKH kanıtı olmayan, yüksek plazma DDL düzeyi ile birlikte 2 veya daha fazla KKH risk faktörü taşıyan kişiler vardır. Yaşında bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır. 3-6 ay arası diyet tedavisi önerilir. DDL seviyeleri ≥ 160 mg/dl ise ilaç tedavisine başlamak gerekir. Tedavi sonunda hedeflenen DDL seviyeleri ≤ 130 mg/dl' dir.
3. Düşük Risk Altında Olan Grup: KKH kanıtı olmayan, kolesterol düzeyi hafif-orta derecede yüksek olan ve KKH risk faktörü 2'nin altında olan kişiler vardır. 6-12 ay arası diyet tedavisi önerilir. DDL seviyeleri ≥ 190 mg/dl ise ilaç tedavisine başlamak gerekir. Tedavi sonunda hedeflenen DDL seviyeleri ≤ 160 mg/dl' dir.

II.1.3.2. Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz İlişkisi

Ateroskleroz, KKH insidensini ve ona bağı mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmaların sonuçları, hiperkolesteroleminin ateroskleroz ve buna bağı KKH gelişimindeki rolünü açıkça ortaya koymaktadır (55, 89, 118).

Ateroskleroz, intima altında lipid birikmesi ve buna bağı ikincil olaylarla karakterize bir arter hastalığıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun inflamatuvar özellikte bir hastalık olduğunu da göstermektedir (36, 59).

Ateroskleroz gelişimindeki en önemli lipoprotein, lipid peroksidasyonuna yatkınlığı nedeniyle DDL'dir. DDL'nin serbest oksijen radikalleri tarafından oksitlenmesi sonucu oluşan okside-DDL, karaciğer hücrelerinin DDL reseptörleri aracılığıyla kandan temizlenemez ve makrofajlar tarafından özgün olmayan bir biçimde alınır. Böylece köpük hücreleri oluşturulur. Köpük hücrelerinin damar endoteline yapışması ise ateroskleroz oluşumunu başlatan bir prosestir (30, 36, 47, 48, 50, 77).

Aterosklerozda orta ve büyük çaptaki damarların iç çeperleri daralarak kan akışı engellenir. Bu duruma ilaveten kalınlaşan damar iç çeperine Ca^{++} v.b. iyonların birikmesi ve fibröz bir yapının oluşması damar elastikiyetini bozmakta ve bu nedenle çeşitli vazokonstriktör ajanlar damarın yırtılmasına neden olabilmektedir. Yırtılmaya ve akut oklüzyona en fazla eğilimli plaklar, damarda sıkı darlık oluşturmayan, büyük bir lipid havuzu ve ince fibröz kapsülü olan aterosklerotik plaklardır. Kolesterol içeriği fazla olan bu yumuşak plaklarda monosit/ makrofaj aktivitesi yüksek olduğundan bunlar salgıladıkları metalloproteinaz gibi enzimlerle ince fibröz kapsülü zayıflatıp damarın yırtılmasına neden olmaktadır. Plazma kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile plakta lipid birikimi ve bununla doğru orantılı olan monosit/makrofaj aktivitesi azaltılmakta ve damar yırtılması önlenmektedir (1, 24, 61).

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolünün (YDL) düşüklüğü, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. YDL, kolesterolün dokulardan karaciğere taşınmasını sağlayarak ve DDL'nin oksitlenmesini engelleyerek antiaterojenik etki göstermektedir (62).

Hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların damarlar üzerinde olumsuz etki oluşturmaları sebebiyle, ateroskleroz gelişimde önemli rolleri vardır. Ayrıca bu hastalıkların hiperkolesterolemiyle birlikte görülmesi KKH'nın oluşma sıklığını da artırmaktadır (6, 18, 39).

II.1.3.3. Hiperkolesterolemi ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

Ateroskleroz oluşmasında ilk basamak endotel disfonksiyonunun gelişmesidir. Hiperkolesterolemi ve buna bağlı olarak gelişen ateroskleroz ve KKH' da endotel fonksiyonun bozulduğu yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla ortaya konmaktadır (18, 64, 94).

Bir çok vazoaaktif maddenin sentezlenip salıverildiği bir yer olması nedeniyle, endotel tabakası, vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Damar endotelinden, nitrik oksit (NO), prostasiklin, endotel bağımlı hiperpolarize edici faktör (EDHF) gibi vazodilatör maddelerin yanı sıra, endotelin ve tromboksan A₂ gibi vazokonstriktör maddeler de salıverilmektedir (33, 64, 73).

NO ve prostasiklin, damar düz kas tonüsünün düzenlenmesinde, trombositlerin adhezyonunun ve agregasyonunun engellenmesinde ve damar düz kas hücrelerinin migrasyonunun ve proliferasyonunun önlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar (8, 33, 45, 73, 93).

Endotel tabakası ayrıca; çeşitli maddelerin arter duvarında geçişinin sağlanması için geçirgenliğin sağlanmasında, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sentez ve sekresyonunda, arter duvarındaki lipoproteinlerin farklılaşmasında (oksidasyon gibi), lökositler için nontrombojenik ve nonadhezif yüzeyin sağlanmasında ve membran kollajenlerinin ve proteoglikanlarının yapımında önemli bir rol oynamaktadır (102). Endotel aktivitesinde gelişen herhangi bir değişiklik plazma lipoproteinlerine karşı permeabilitenin artışına, lokal trombus oluşumuna, artan sitokin aktivitesine ve vazoaaktif maddelerin serbestlenmesine neden olur. Yaşlanma, ateroskleroz, akut koroner sendromlar, hiperlipidemi, konjestif kalp yetmezliği, menapozal durum, hipertansiyon ve tütün kullanımı damar endotel aktivitesinin bozulmasında rol oynayan faktörler arasında yer almaktadır. (27, 102) Örneğin, ateroskleroz nedeniyle intimal proliferasyonun gelişmesi endotel bağımlı gevşemeyi belirgin derecede azaltırken, vazokonstriktör ajanlara karşı cevabı da arttırmaktadır (102).

Asetilkolin, bradikinin, P maddesi gibi birçok endojen maddenin vazodilatör etkilerine NO' nun ve/veya prostasiklinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Labil bir molekül olan NO, semi-esansiyel bir aminoasid olan L-arjininden NO Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla endotelde sentezlenmekte ve düz kasta gevşemeye neden olmaktadır. Etkisine guanilat siklazın aktivasyonu sonucu hücre içi siklik guanozin monofosfat (sGMP) düzeylerinin yükselmesi ve buna bağlı miyozin hafif zincir kinazın defosforilasyonu aracılık etmektedir. Arakidonik asitten siklooksijenaz enzimi etkisiyle oluşan prostasiklinin etkilerine ise adenilat siklazın aktivasyonu sonucu yükselen siklik adenozin monofosfat (sAMP) düzeyleri aracılık etmektedir (8, 19, 33, 45, 73).

Endotel fonksiyon bozuklukları hiperkolesterolemi, ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği, akut koroner sendromlar, diyabet, hipertansiyon ve yaşlılık gibi durumlarda görülmektedir (6, 18, 31, 35, 119). Endotel disfonksiyonu endotel-bağımlı vazodilatör cevaplılıkta azalma ile karakterize edilmektedir. Örneğin, aterosklerozlu hastalarla yapılan bir çalışmada, asetilkolin, bradikinin gibi endotel-bağımlı

vazodilatasyon oluşturan maddelere olan cevaplılıkta sağlıklı kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı azalma olduğu bulunmuştur (18). Başka bir çalışmada ise hiperkolesterolemik hastaların ön kol damarlarında asetilkoline olan vazodilatör yanıtta, normokolesterolemik hastalara göre anlamlı bir azalma olduğu görülmüş ve hiperkolesteroleminin endotel-bağımlı vazodilatör maddelerin salıverilmesini engellediği öne sürülmüştür (67). Kolesterolde zengin diyetle beslenen tavşanların aortalarında yapılan bir çalışmada da NO bağımlı cevaplarda belirgin bir azalma gözlenmiş ve bu azalmada yüksek oranda olduğu saptanan süperoksit anyonlarının NO'yu inaktive etmesinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (77).

Tüm bu benzeri bulgular doğrultusunda, çeşitli kardiyovasküler sistem hastalıklarında gözlenen endotel fonksiyonundaki azalmanın, NO sentaz (NOS) ekspresyonunun azalması, NO'nun serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif degradasyonu ve endotel-bağımlı vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar arası dengenin bozulması gibi durumlardan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (6, 18, 55, 119). Ayrıca NO'nun süperoksit anyonları ile birleşmesi sonucu oluşan peroksinitrit anyonunun lipoproteinleri okside edebildiği ve okside lipoproteinlerin de NO'nun etkisine aracılık eden endotelial G₁-proteininin ekspresyonunu ve fonksiyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (69).

II.2. HİPOLİPIDEMİK İLAÇLAR

Hiperlipideminin tedavisinde ilk basamak diyet uygulamasıdır. Diyet uygulamasının hipolipidemik ilaçlarla tedavi esnasında da sürdürülmesi sağlanmalıdır. Hiperlipideminin derecesine göre uygulanan I. Basamak ve II. Basamak diyet tedavileri, plazma DDL düzeylerini düşürmenin yanı sıra kilo kaybına, vitamin alımında artışa, kan basıncında ve insülin resistansında azalmaya da yardımcı olmaktadır. Ancak hiperlipidemili hastalar genel olarak diyet tedavisine yeterince cevap vermezler. Özellikle ileri derecede hiperlipidemisi olan hastalarda diyet tedavisi yeterli olmamakta, ve tedaviye hipolipidemik ilaçların girmesi zorunlu olmaktadır (59, 61).

Halen tedavide kullanılan hipolipidemik ilaçlar genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Hidroksimetilglutaril KoA (HMG KoA) redüktaz inhibitörleri (Statinler)
2. Safra asitlerini bağlayan reçineler
3. Fibratlar
4. Niasin (Nikotinik Asit)
5. Probukol
6. Diğerleri

II.2.1 HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ (STATİNLER)

II.2.1.1. Etki Mekanizmaları ve Tedavide Kullanışları

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. Bu mekanizma ile karaciğerde kolesterol sentezini azaltarak etki gösteren ve plazma kolesterol düzeylerini düşürücü etkileri açısından diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha etkin olan statinler hiperkolesterolemi tedavisinde tercih edilirler (39,72). Son yıllardaki çalışmalar, statinlerin plazma kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu iyileştirici, damar düz kasını gevşetici, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerinin olduğunu da göstermektedir.

Statinler DDL düzeylerinde önemli düzeyde bir azalma sağlamalarının yanı sıra, YDL seviyelerini artırmakta ve trigliserid seviyelerinde de azalmaya neden olmaktadır (Tablo 2) (10, 24, 39).

Son yıllarda statinler ile geniş hasta gruplarında yapılan uzun süreli çalışmalar, bu ilaçların klinik öneminde belirleyici olmuştur. 1994 yılından itibaren statinlerle yapılmış kapsamlı 5 klinik çalışmanın sonuçları statinlerin DDL seviyelerinde ortalama % 25-35'lik düzeyinde azalma oluşturduğunu ve 5 yılın sonunda akut KKH ve total mortalitede anlamlı bir azalma meydana getirdiğini göstermektedir. Atorvastatinin 10-80 mg/gün'lük dozlarına karşılık DDL düzeylerinde % 25-60 düzeyinde azalma gözlenmiştir. Çalışmaların özetlenmiş sonuçları Tablo 3'de verilmiştir (22, 41, 44, 46, 56, 88, 89, 108, 118).

Bu grup ilaçlardan ilk olarak tedaviye giren *Aspergillus terreus*'tan elde edilen lovastatin'dir. Ardından semisentetik simvastatin, pravastatin, ve tamamen sentetik olan fluvastatin, atorvastatin, serivastatin geliştirilmiş ve tedaviye girmiştir (10, 52, 72). Ancak serivastatin, ticari ismiyle Lipobay®, 8 Ağustos 2001 tarihinde üretici firma (Bayer) tarafından tedaviden çekilmiştir. Sebep olarak, serivastatin kullanan hastalarda bu ve diğer statinlerin yan etkilerinden olan rabdomiyoliz (kas erimesi) sonucu ölüm vakalarının görülmesi gösterilmiştir. Tespit edilen 52 ölüm vakasının büyük çoğunluğunun serivastatinin yüksek dozda ve diğer bir hipolipidemik ilaç olan gemfibrozil ile kombine kullanılması sonucunda görülmesi dikkat çekicidir. Serivastatinin bu etkisinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar sürmektedir.

Halen klinik tedavide kullanılan 5 statin bulunmaktadır. Rosuvastatin ve Itavastatin isimli iki yeni statinin klinik çalışmaları devam etmektedir ve henüz tedavide kullanılmaya başlanmamışlardır (75, 100).

Bu grup içerisindeki lovastatin ve simvastatin ön ilaçtır ve karaciğerde hidrolitik enzimlerle etkin asid türevlerine dönüşmektedirler. Pravastatin haricindeki tüm statinler lipofilik özellik göstermektedir (10, 39, 78).

Hiperkolesteroleminin tedavisinde lovastatin, 20-80 mg, simvastatin 10-80 mg, pravastatin 10-40 mg, fluvastatin 10-40 mg, atorvastatin 10-80 mg günlük dozlarında kullanılmaktadır. Tedaviye yeterli yanıt alınamadığı takdirde günlük doz kademeli olarak artırılabilir. Örneğin atorvastatinle tedaviye 10 mg/gün doz ile başlanıp doz kademeli olarak 2-40 ve 80 mg/gün'e çıkarılabilir (39, 65, 72). Statinlerin, günlük dozları ve bu dozlarda plazma total kolesterol, DDL, YDL ve trigliserid düzeyleri üzerine oluşturdukları etkileri Tablo 2'de verilmiştir. Atorvastatinin kolesterol düzeyinde % 60'a varan inhibisyona neden olması dikkat çekicidir.

Statinlerin plazma kolesterol düzeyleri üzerindeki maksimum etkileri, ilk kullanımlarını takriben 4 ile 6 hafta arasında ortaya çıkmaktadır. Karaciğerde kolesterol üretiminin gece artması sebebiyle statinlerin genellikle akşamları kullanımları önerilmektedir (10, 65, 72).

II.2.1.2. Kolesterol Düşürücü Etkiden Bağımsız Etkileri

Hiperkolesterolemi ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin varlığı statinlerin vasküler sistem üzerine etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür. Bu görüşü destekleyen deneysel ve klinik çalışmalar, statinlerin antiaterosklerotik ve endotel disfonksiyonunu geri döndürücü etkilerinin olduğunu göstermiştir. Statinlerin vasküler sistem üzerine olan bu etkileri, önceleri plazma kolesterol düşürücü etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalarda plazma kolesterol düzeylerindeki azalmaya paralel olarak ateroskleroz gelişiminin önlendiği ve endotel disfonksiyonunun iyileştiği bildirilmektedir. Ancak son çalışmalar statinlerin hipolipidemik etkilerinden bağımsız olarak, direkt bir etki ile de vasküler sistemi etkileyebileceklerini göstermektedir.

Son yıllarda statinlerle yapılan araştırmalar bu grup ilaçların hipolipidemik ve vasküler etkilerinin dışında gözlenen diğer etkileri üzerine de odaklanmaktadır. Bunlar arasında inme, osteoporoz, inflamasyon, diyabet ve alzheimer hastalıkları üzerine olan etkileri yer almaktadır.

Statinlerin plazma kolesterol düzey düşürücü etkiden bağımsız olarak gösterdikleri yararlı etkilerinin genel olarak mevalonat yolağı inhibisyonu ile ilişkili olduğu görülmektedir (104). Mevalonat sadece kolesterolün değil farnesil pirofosfat (FPP) ve geranil geraniol pirofosfat (GGPP) gibi isoprenoidlerinde öncül maddesidir. Bu isoprenoidlerin bağılı oldukları spesifik kinazlar aracılığı ile, sırasıyla, Ras ve Rho gibi küçük G proteinlerinin aktivasyonuna neden oldukları ve bu aktivasyonun, inflamasyon, düz kas hücre proliferasyonunun artırılması, trombozis, e Nos ekspresyonunun azaltılması ve vasküler düz kasın Ca^{++} 'a duyarlılığının artırılması gibi çeşitli hücresele etkilere aracılık ettiği görülmektedir (42). Statınlerin pleotropik etkilerinin genellikle mevalonatin yanısıra FPP ve/veya GGPP varlığında ortadan kalkmasında sözkonusu etkilere izoprenoidlerin hücresele etkilerinin engellenmesinin rolü olduğunu göstermektedir (115, 116).

II.2.1.2.a. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz Üzerine Etkisi

Sıçan düz kas hücre kültürü üzerinde yapılan bir çalışmada, lovastatinin, simvastatinin ve fluvastatinin konsantrasyon bağımlı olarak antiaterosklerotik etki gösterdikleri gözlenmiştir. Bu direkt etkinin mekanizması, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunun azaltılması üzerinden değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada ilginç olarak, pravastatinin oldukça yüksek konsantrasyonlarda bile bu direkt antiaterosklerotik etkinliği göstermediği belirlenmiştir. Statınler arasındaki bu farklılığın nedeninin pravastatinin hidrofilik yapısı nedeniyle hücrelerden geçişinin zayıf olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür (27). Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik tavşanlarda yapılan in vivo çalışmalar sonucunda elde edilen histolojik bulgular da statınlerin direkt antiaterosklerotik etkinliklerini desteklemektedir (7, 27, 95). Bu bulgular, statınlerin muhtemelen düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve endotele doğru göcünü (migrasyonunu) ve intima kalınlaşmasını engelleyerek direkt olarak antiaterosklerotik etki gösterdiklerini ortaya koymaktadır (7, 11, 27, 28, 50, 51).

Öte yandan, statınlerin antioksidan özelliğinin de bulunduğu öne sürülmektedir. Bu etkilerinin gerek DDL oksidasyonunu engellemek suretiyle antiaterosklerotik

etkilerine gerekse de NO' nun serbest oksijen radikalleri tarafından yıkımını engellemek suretiyle NO' nun biyoyararlanımını artırarak endotel disfonksiyonu üzerine olan iyileştirici etkilerine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (57). Başlangıçta, statinlerin bu etkinliklerinin hipolipidemik etkileriyle ilişkili olduğu belirtilmekteyken, bazı çalışmalar statinlerin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu direkt bir etkiyle azaltabileceklerini göstermekte ve bu etkinin hiperkolesterolemide görülen endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkinliğine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (66, 115, 116, 121).

Hiperkolesterolemik hastalarda ya da deneysel olarak hiperkolesterolemik hale getirilen tavşanlarda gözlenen endotel fonksiyonundaki azalma, uzun süreli statin tedavisi sonrasında kolesterol düzeylerindeki azalmaya paralel olarak geriye dönmektedir (55, 95). Örneğin, 24 haftalık fluvastatin tedavisinin hiperkolesterolemik hastaların ön kol damarlarında endotel bağımlı gevşetici etki oluşturan çeşitli agonistlere olan vazodilatör cevapta önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Endotel fonksiyonunda gözlenen bu iyileşmenin endotelde sentezlenip salıverilen NO' nun biyoyararlanımının statin tedavisi ile artırılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (55).

İlginç olarak, hiperkolesterolemik hastalarda simvastatin ile yapılan bir çalışmada 1 ay süreyle uygulanan statin tedavisinin plazma kolesterol düzeylerini etkilemediği halde ön kol damarlarında asetilkoline karşı olan vazodilatör cevapta önemli bir artışa neden olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada endotelden bağımsız olarak direkt etkiyle vazodilatasyon oluşturan sodyum nitroprussiyata (SNP) olan cevaplılıkta ise herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (85). Deneysel olarak hiperkolesterolemik hale getirilen domuzlarla yapılan bir çalışmada ise 5 hafta süreyle simvastatin uygulanan hayvanlarda, izole edilen koroner arter ve arteriollerinde, NO aracılıklı gevşeme oluşturan agonistlere alınan cevaplılıkta simvastatin uygulanmayan gruba oranla bir artış gözlenmiştir. Buna karşın 5 haftalık tedavinin plazma kolesterol düzeylerini değiştirmediği belirtilmiştir (121). Bu bulgular, statinlerin endotel disfonksiyonunu geri döndürücü etkilerinin direkt bir mekanizma ile ilişkili

olabileceğini düşündürmüştür. Bunu destekleyen ilk çalışma sıçan aortası endotel hücre kültürü üzerinde yürütülmüş ve simvastatin ile lovastatinin endotelial NO sentetaz (eNOS) enzim ekspresyonunu konsantrasyon-bağımlı olarak direkt bir etkiyle artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada simvastatinin ve lovastatinin yüksek konsantrasyonlarının eNOS ekspresyonunu, düşük konsantrasyonlarına oranla daha kısa sürede artırabileceği de belirlenmiştir (63). Endotel hücre kültürleri üzerinde yapılan bu çalışmalarda statinlerin eNOS ekspresyonunu artırıcı etkilerinin kolesterolün prekürsör maddesi olan mevalonat varlığında ortadan kalkması, statinlerin bu direkt etkilerinin endotel hücrelerinde kolesterol sentezinin inhibe etmeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (63, 123).

Öte yandan yakın zamanlarda izole damar preparatlarında yapılan çalışmalar da endotel hücre kültüründe elde edilen bulguları desteklemektedir. Örneğin, sıçan aortasında lovastatin ve simvastatin ve ayrıca sıçan mezenterik arterinde simvastatin ile yapılan incelemeler bu statinlerin incelenen damarlarda konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (17, 97).

Statinlerin indüklenebilen NO sentetaz (iNOS) enzim ekspresyonu üzerine etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Örneğin, sıçan düz kas hücre kültürü üzerinde yapılan bir çalışmada fluvastatinin iNOS ekspresyonunu artırdığı gösterilmiş ve bu mekanizmanın antiaterosklerotik etkisine katkısı olabileceği öne sürülmüştür (25).

Tavşan ateroskleroz modelinde 4 hafta süreyle 5 mg/kg/gün atorvastatin uygulamasının, makrofaj ve düz kas hücre kültürlerinde inflamatuvar kemokinlerin uyarıcısı olan nükleer faktör-kappa B'nin (NF- κ B) aktivitesini azalttığı, neointima ve media tabakalarında monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) düzeylerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü öne sürülmüştür (20). Bulgular, atorvastatinin neointimal inflamasyonu azalttığını ve bunun aterosklerotik plağın stabilizasyonuna katkısı olacağını göstermiştir. Öte yandan, iki ay süreyle günlük 20 mg uygulanan atorvastatin,

koroner kalp hastalığı ve hiperkolesterolemide aterom plakların neovaskülarizasyonundan sorumlu olan, vasküler endotelial büyüme faktörünün düzeylerinde 38 %'lik azalmaya neden olmuştur (2).

Atorvastatin uygulanması hiperkolesterolemik (68, 71) ,böbrek nakli yapılmış hastalarda ve normokolesterolemik ancak endotel disfonksiyonu olan Tip-I diabetli olgularda endotel fonksiyon bozukluğunu geriye döndürmektedir (3, 68, 80). Ayrıca hiperkolesterolemik bireylerde azalmış olduğu belirlenen brakial arterin kan akışına bağlı vazodilatasyonunun ya da asetilkolin ile stimüle edilen ön kol akışındaki artışın atorvastatin ve simvastatin ile iyileştirildiği gözlenmektedir (68). Statinlerin bu etkileri kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olup, iki haftalık statin tedavisinden sonra ortaya çıkmaktadır.

İn vitro olarak uygulanan 10 µmol/L atorvastatinin endotelial NO sentaz aktivitesini iki kat arttırdığı, sıçan aortasında endotel kaynaklı NO aracılıklı gevşemeyi anlamlı bir şekilde arttırdığı, ve endoteli intakt sıçan aortası segmentlerinde, domuz endotel hücre kültürü ve makrofaj hücrelerinde, süperoksid anyon oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir . NO sentezinin prekürsörü L-arjinin ve serbest oksijen radikallerini süpürerek endotel fonksiyonun geri döndüren bir ajan olan C vitamini ilavesinin atorvastatinin etkisini arttırmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular, atorvastatinin endotel fonksiyonu üzerindeki geri dündürücü etkisinin , artmış endotelial NO üretimi ve/veya serbest oksijen radikallerindeki azalmaya bağlı olabileceğini göstermektedir (68).

Statinlerin çeşitli spazmojen ajanlara karşı damar düz kas reaktivitesini etkiliyebileceği de görülmektedir. Örneğin normokolesterolemik sıçanlardan izole edilen aorta halkalarında simvastatin, pravastatin ve atorvastatin ile yapılan bir çalışmada, pravastatin haricindeki diğer iki statinin fenilefrinin kastrıcı etkisini konsantrasyon-bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir (107). Diğer bir çalışmada ise hiperkolesterolemik ve hipertansif hastalarda pravastatin tedavisinin, Anjiotensin II

(AII) ve noradrenalinin kan basıncını artırıcı etkilerini azalttığı ortaya konmuştur (103). Spontan hipertansif ve normotansif sıçanlarda yürütülen bir çalışmada ise lovastatin spontan hipertansif sıçanların sistolik ve diyastolik kan basıncını 1-2 saat içerisinde doz-bağımlı olarak düşürebildiği gösterilmiştir (17).

II.2.1.2.b. Antiinflamatuvar Etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar statinlerin antiinflamatuvar etkinliğinin olduğunu desteklemektedir. Farelerde karragenin ile oluşturulan ayak pençe ödemi modelinde simvastatinin 3mg/kg dozda 4 saat süreyle uygulanması ile akut olarak antiinflamatuvar etkinlik gösterebileceği gözlenmiş ve simvastatinin bu kısa süre kullanımının plazma kolesterol düzeylerinde bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (99).

Koroner kalp hastalarında yapılan bir çalışmada, atorvastatin ve simvastatinin 20mg/gün dozda 8 hafta süresiyle kullanılmasının, inflamasyonun göstergelerinden olan plazma C-reaktif proteinlerinin düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir (102). Bu bulgular statinlerin antiinflamatuvar etkilerini ortaya koymaktadır.

II.2.1.2.c. Antitrombotik ve Antikoagulan Etkileri

Statinlerin vasküler sistem üzerinde antitrombotik özelliğinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Statinlerin antitrombotik etkisini destekleyen ilk çalışma insan düz kas ve endotel hücrelerinde gerçekleştirilmiştir. Simvastatin ve atorvastatinin plazminojen aktivatör inhibitörünün (tPAİ I) seviyelerini düşürdüğü ve doku plazminojen aktivatörünün ekspresyonunu artırarak fibrinolitik etki gösterdiği belirtilmiştir (66, 68). Ayrıca, atorvastatinin ve fluvastatinin 3-6 aylık klinik

kullanımları sonucunda, plazma fibrinojen seviyelerinde %17-22' lik düzeyde artış oluşturduğu bildirilmektedir (68).

Dört hafta süreyle günlük 10 mg atorvastatin uygulanan 19 hiperlipidemili olguda trombositlerdeki NO sentaz aktivitesinin yaklaşık 1.7 kat arttığı gözlenmiştir. (105). Bunun sonucunda artmış NO üretimine bağlı olarak trombosit deagregasyonu ve vazodilatasyonu meydana gelmiştir. Koroner kalp hastaları ve kombine hiperlipidemili hastarda atorvastatin tedavisinin spontan trombosit agregasyonu, ADP ile indüklenen agregasyonu, ve epinefrin ile indüklenen agregasyonu azalttığı öne sürülmüştür. Hiperkolesterolemik olgularda atorvastatin tedavisinin kesilmesinin ardından trombositler üzerindeki antiagregan etkinin lipid düşürücü etkiden daha uzun sürdüğü gözlenmiştir (38).

4-6 hafta süreyle 20 mg/gün atorvastatin uygulanan 36 hiperlipidemili hastada, fibrinin parçalanmasında ve tromboz oluşumunda önemli bir rolü olan Faktör VII koagulan aktivitesinde % 16 oranında ve antijen düzeylerinde % 11 oranında bir azalma gözlenmiştir (92).

II.2.1.2.d. Diğer Kardiovasküler Rahatsızlıklardaki Kullanım Alanları

a. Diyabet ve Dislipidemi

Tip II diabetteki dislipidemi; artmış trigliserid düzeyleri, azalmış YDL düzeyleri ile daha küçük ve yoğun DDL partiküllerinin sayısında artışla karakterizedir. Hipertrigliseridemi, yapılan bir çok klinik çalışmada önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiş olup mevcut veriler DDL 'nin Tip II diabetli hastalarda sağlıklı kişilere göre

daha aterojenik olduğunu belirtmektedir (106). Bu bağlamda, diyabetli hastalarda KKH' nın oluşma riski, sağlıklı insanlara oranla 2 ila 4 kat daha fazladır.

İnflamasyonun önemli bir göstergesi olan C reaktif protein (CRP) düzeylerinin artması kardiyovasküler rahatsızlıklar için bir risk faktörüdür (77, 78). 6-30 haftalık atorvastatin tedavisinin uygulandığı randomize kıyaslamalı araştırmaların çoğunda CRP düzeylerinin azalmış olduğu gözlenmiştir. DALI (Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention Study) çalışmasında Tip II diyabetli hastalarda 30 hafta süreyle 80 mg/gün atorvastatin uygulamasının doz bağımlı olarak CRP düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (113).

Bu bağlamda statinlerin diyabet oluşumu üzerindeki etkisine, trigliserit düzeylerini düşürmesinin yanı sıra antiinflamatuvar ve endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkilerinin aracılık ettiği öne sürülmektedir. Geniş hasta gruplarında yapılan klinik çalışmaların sonuçları pravastatin tedavisinin diyabet oluşma riskini azalttığını ortaya koymaktadır (40, 41).

b. İnme

Gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan ölüm nedenlerinden biri olan inme, fizyopatolojik oluşum mekanizmasına göre hemarojik ve iskemik olmak üzere 2'ye ayrılır. Aterosklerozun inmenin her iki çeşidinin oluşumunda da önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Hiperkolesterolemi, aterosklerozun gelişimindeki en önemli risk faktörü olmasına rağmen kolesterol düzeyleri ve inme arasında oldukça zayıf bir ilişkinin bulunduğu öne sürülmüştür. Ancak statin tedavisi gören hastalarda inme riskinin azaldığı gözlemlenmiştir (91). Örneğin pravastatinle yapılan uzun süreli klinik çalışmalarda, total inme riskinde % 22, ölümcül olmayan inme riskinde ise %25 azalma olduğu gözlemlenmiştir (21, 90). Elde edilen bulgularda statinlerin inme

üzerine olan etkilerinin, hipolipidemik etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştiği ve antiinflamatuar ve antitrombotik etkinliklerinden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (21, 37, 43, 90, 114).

c. Osteoporoz

Son çalışmalar statinlerin kemik bileşimi, hacmi ve yoğunluğu üzerine de etkilerinin olduğu göstermektedir (32). Örneğin 5 haftalık oral simvastatin tedavisinin, kemik bileşimini ve hacmini artırdığı gözlenmiştir (76). Postmenapozal kadınlarda yapılan bir araştırmada ise statin kullanan kadınların kemik mineral yoğunluğunda statin kullanmayanlara oranla anlamlı bir artış meydana geldiği gösterilmiştir (34).

Bu bulgular doğrultusunda osteoporoz gelişim riski yüksek olan yaşlı hiperkolesterolemik hastalarda ve özellikle postmenapozal kadınlarda, statin tedavisinin artı bir yarar sağlayacağı öne sürülmektedir (23, 34).

d. Alzheimer

Demans, toplumda 65 yaş üstü kişilerin yaklaşık 10 %'unda görülmektedir. Alzheimer ve vasküler demansın patojenezinde vasküler ve lipid ile ilişkili mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan klinik bir çalışmada 50 ve 50 yaş üstündeki hastalarda statin tedavisinin demans oluşum riskini azaltarak Alzheimer hastalığı üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini öne sürmüştür (53).

II.2.1.3. Farmakokinetik Özellikleri

Statinler arasında farmakokinetik özellikler açısından bazı farklılıklar görülmektedir. Örneğin, pravastatinin hidrofilik, diğer statinlerin ise lipofilik özellik gösterdikleri bildirilmektedir. Santral sinir sistemine geçişin lipofilitiyle ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen yalnız ön ilaçlar olan lovastatin ile simvastatinin kan beyin bariyerini geçtiği belirlenmiştir (26, 61, 65, 78, 81).

Oral yoldan uygulanan atorvastatin 1-2 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. 30 %'u absorbe olan atorvastatinin geri kalanı hepatik ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Atorvastatinin absölu biyoyararlanımı 14 %'dür. Besinler, atorvastatinin absorpsiyon hızı (%25) ve miktarını (%9) azaltmalarına rağmen, C_{max} ve AUC değerlerinde anlamlı bir değişiklik yapmazlar. Sonuç olarak besinler atorvastatinin hipolipidemik etkisinde belirgin bir değişiklik yapmamaktadır (68).

Atorvastatin 14 saat gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle diğer statinlerden ayrılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise lovastatin, simvastatin, atorvastatinin aktif metabolitlerinin daha uzun yarılanma ömürlerine sahip olabilecekleri belirtilmektedir. Örneğin atorvastatinin aktif metabolitlerinin yarılanma ömürlerinin 20-30 saat arasında değişebileceği gösterilmiştir (26, 65, 78, 81).

Farmakokinetik parametrelerden biri olan proteinlere bağlanma özellikleri incelendiğinde, pravastatin (% 45) haricindeki tüm statinlerin ortalama % 95'den fazla oranda proteinlere bağlandığı görülmektedir. Örneğin atorvastatinin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 98'dir (26, 65, 78, 81).

Statinler arasında pravastatin en yüksek klirens sahiptir. Böbreklerden ortalama % 47, karaciğerden % 53 oranında elimine edilmektedir. Önemli bir diğer nokta ise pravastatinin değişmeden elimine edilen tek statin olmasıdır. Diğer statinler metabolitleri şeklinde karaciğerden elimine edilmektedir (26, 65, 78, 81).

Gerek in vitro gerekse de in vivo çalışmalar statinlerin metabolizmaları açısından da farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, pravastatin haricindeki tüm statinlerin karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzimleriyle metabolize olduklarını göstermektedir. Simvastatin, lovastatin ve atorvastatin CYP3A4 enzimleriyle metabolize olmaktadır. Atorvastatinin metabolizasyonu sonucu orto-, para-hidroksilat metabolitleri ve bir çok β -oksidasyon ürünleri oluşmaktadır. Atorvastatinin HMG-CoA redüktaz inhibitörü aktivitesinin % 70'i kendisine eşit etkin aktif metabolitleri olan, orto ve para hidroksilatlar sayesinde gerçekleşmektedir.

Fluvastatin ise diğerlerinden farklı olarak CYP2C9 enzimleriyle metabolize olduğu bildirilmiştir. Fluvastatinin oluşan metabolitlerinin hipolipidemik etkinliği yoktur ancak diğerlerinin metabolitlerinin bu etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bir çok özellik bakımından farklılık gösteren pravastatin ise sulfat konjugasyonu ile metabolize olmaktadır. Bazı yeni çalışmalar pravastatinin CYP450 enzimleriyle de metabolize olabileceğini öne sürmektedir (26, 65, 68, 78)

Kolon karsinoma hücreleri ve sıçan monosit hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalarda atorvastatinin bir p-glikoprotein substratı ve p-glikoprotein inhibitörü olduğu gösterilmiştir (13, 15). Ayrıca atorvastatin haricindeki diğer statinlerinde p-glikoproteinleri olduğu gösterilmiştir. Statinlerin farmakokinetik özellikleri ile ilgili nicel veriler ayrıntılı olarak Tablo 2' de gösterilmiştir (26, 65, 68, 78).

II.2.1.4. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Statinler, genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaç grubudur. Bu ilaçların yan etkileri az olup ender olarak ilacın kesilmesini gerektirir. Kullanımlarında en sık görülen yan etkileri içerisinde karın ağrısı, mide bulantısı ve dispepsi gibi gastrointestinal rahatsızlıklar ve baş ağrısı gelmektedir. Ancak bu etkiler ilaca devam edilmediğinde kaybolur. En önemli yan etkileri arasında ise miyopati, rabdomiyoliz ve hepatotoksisite bulunmaktadır (1, 10, 61, 69, 82).

Miyopati ileri derecede halsizlik, kas ağrıları, kreatin fosfokinaz düzeylerinde ileri derecede yükselme ile kendini göstermektedir. Ender olarak görülen rabdomiyoliz ise yaşamı tehdit eden bir özellik gösterir. Rabdomiyoliz, kas hücrelerinin zarar görmesi ve kana karışmaları sonucunda gelişen ve ciddi kas ağrıları, halsizlik, ateşle karakterize bir hastalıktır. İlaç kesilmesi ile genellikle her iki etki de düzelmektedir. Statin tedavisiyle miyopati görülme sıklığı yaklaşık olarak % 1' dir, rabdomiyolizin ise % 0.04 - 0.2 dir ve bu yan etkiler özellikle statinlerin yüksek dozlarda kullanımı ile ilişkilidir. Statinlerin gemfibrozil, niasin ve klofibrat gibi diğer hipolipidemik ilaçlarla kombine kullanımı ise miyopati ve rabdomiyoliz oluşum riskini artırdığı bildirilmektedir (10, 61, 69, 82).

Statinler transaminaz enzim düzeylerinde bir artışa neden olabilirler. Bu yan etkinin görülme sıklığı ise % 1'dir. Bu etki tersinir (reversible) olup ilacın kesilmesi ile geriye dönmektedir. Ayrıca tedavi başlangıcında ve esnasında karaciğer fonksiyon testleri yapılarak hastaların karaciğer fonksiyonu izlenmelidir (10, 61, 69, 82).

Atorvastatin kullanımıyla görülen yan etkiler oldukça seyrek ve hafiftir. Genel olarak diğer statinlerin yan etkileriyle benzerlik göstermektedir. Geniş bir hasta grubunda yapılan klinik çalışmalarda yan etki görülme sıklığının (% 18) atorvastatin ve

plasebo uygulanan gruplarda aynı olduğu gözlenmiştir. En sık görülen yan etkileri arasında dispepsi, midede şişkinlik ve konstipasyon gibi gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, karın ağrısı ve miyalji vardır. Seyrek olarak miyopati, rabdomiyoliz, kreatin kinaz ve transaminaz düzeylerinde artış görülmektedir (9).

Statin tedavisi gebelerde ve emziren kadınlarda kontrendikedir. Doğurganlık yaşında olan kadınlarda ancak kadın oral kontraseptif kullanıyorsa ve gebe kalma olasılığı yoksa kullanılmalı ve planlanan gebelikten önce statin tedavisi kesilmelidir (1, 10, 60, 61).

Statin tedavisi gebelerde ve emziren kadınlarda kontrendikedir. Doğurganlık yaşında olan kadınlarda ancak kadın oral kontraseptif kullanıyorsa ve gebe kalma olasılığı yoksa kullanılmalı ve planlanan gebelikten önce statin tedavisi kesilmelidir (1, 10, 60, 61).

II.2.1.5. İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimlerinin mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konuda p-glikoproteinlerine (p-gp) bağlı ilaç etkileşimleridir. P-gp ilaçların intestinal sekresyonla atılmasını sağlayan bir membran proteindir. Statinlerin diğer ilaçlarla olan etkileşimleri, metabolizmalarına ve p-glikoprotein substratı /ve inhibitörü olmalarına göre değişiklik göstermektedir. Bu grup içerisinde pravastatin haricindeki tüm statinlerin CYP450 enzimleriyle metabolize oldukları bilinmektedir. Bu nedenle CYP450 enzimlerini ve p-glikoprotein substratı ve/veya inhibitörü olan ilaçlar pravastatin dışındaki statinlerin farmakokinetik parametrelerinde değişiklik oluşturmaktadırlar (26, 65, 81). Örneğin CYP3A4 enzimini inhibe eden itrakonazol, ketakonazol, karbamazepin ve siklosporin gibi ilaçlar, bu enzim ile metabolizasyona uğrayan simvastatin, lovastatin, atorvastatinin plazma

konsantrasyonlarında yükselmeye neden olmaktadır (26, 65, 81, 84). Bu yükselme ise statinlerin özellikle miyopati ve rabdomiyoliz gibi yan etkilerinin oluşumunda anlamlı bir artışa neden olabilmektedirler (26, 65, 81, 84).

Greyfurt suyu muhtemelen atorvastatinin ince barsaklardaki CYP3A4 aracılıklı hepatik ilk geçiş metabolizasyonunu azalttığı bildirilmektedir. Bu nedenle atorvastatin tedavisi esnasında greyfurt suyu içilmesinden kaçınılmalıdır (68).

Fluvastatinin CYP2C9 enzimleriyle metabolize olmasından dolayı CYP3A4 enzimini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla bir etkileşimi gösterilmemiştir. Fluvastatinin ilaç etkileşimleri ile ilgili kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır ve muhtemelen CYP2C9 enziminin substratı ve/veya inhibitörü olan ilaçlarla etkileşiminin var olabileceği düşünülmektedir (26).

Atorvastatinin CYP3A4 substratı olan etinil estradiol ile birlikte kullanımının, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmektedir (64). CYP3A4 enzim inhibitörü olan eritromisin ile yapılan bazı klinik çalışmalarda ise eritromisinin atorvastatin ile birlikte kullanımının atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında % 38'lik artış oluşturduğu gösterilmiştir (65, 81).

Atorvastatin, alüminyum/magnezyum hidroksit içeren antiasid süspansiyonları ile birlikte alındığında, C_{maks} yaklaşık % 35 oranında azalmış, t_{maks} ise iki katına çıkmıştır. Ancak DDL kolesterol düşürücü etkisinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Ayrıca, H_2 reseptör antagonisti simetidin ile atorvastatinin etkileşimi incelenmiş, atorvastatinin absorpsiyon hızında ve miktarında, ayrıca DDL düzeylerini düşürücü etkisinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığı gösterilmiştir.

Öte yandan, statinlerin diğeri bir hipolipidemik ilaç grubu olan safra asidi bağlayan ilaçlarla birlikte kullanımında reçineler tarafından adsorbe edilmeleri sebebiyle farmakokinetik parametrelerinde değişiklik oluştuğu bildirilmektedir. Örneğin, kolestipol ile birlikte kullanımında plazma atorvastatin konsantrasyonlarında % 25'lik bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak DDL düzeylerindeki azalma, her iki ilacın tek başına uygulandığında elde edilen DDL düşürücü etkiden daha yüksektir (26, 68, 78).

II.2.2. SAFRA ASİTLERİNİ BAĞLAYAN REÇİNELER

Kolestiramin ve kolestipol mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen sentetik anyon değiştirici reçinelerdir. Barsaklarda safra asidini bağlayarak safra asidinin enterohepatik dolaşımını önlerler ve hepatositlerde safra asidi düzeylerinde azalma meydana getirirler. Böylece karaciğerde safra asidi sentezini kolesterolün safra asidine dönüştürülmesini sağlayarak artırır. Karaciğerde intrasellüler kolesterol seviyeleri azalması ise hepatosit hücre membranında DDL reseptör sayısında artışa ve sonuçta plazmada DDL düzeyinin düşmesine neden olmaktadır (1, 58, 61).

Reçineler, DDL düzeylerinde yaklaşık olarak % 10-20- lik bir azalma, YDL düzeylerinde % 2-3' lük küçük bir artış, ÇDDL ve trigliserid seviyelerinde ise % 5-20' lik bir artışa neden olmaktadır. Bu nedenle hipertrigliseridemili hastalarda reçineler kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar Tip II hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılmaktadırlar (1, 58, 61).

Gastrointestinal sistemden emilime uğramadıkları ve sistemik etkili ajanlar olmadıkları için, uzun süreli kullanımda en güvenilir ilaçlardır. Özellikle genç hastalarda ve çocuklarda yüksek DDL kolesterol düzeylerini düşürmek için güvenle kullanılabilirler. Ancak kolestiramin böbrek bozukluğu olan çocuk ve yetişkinlerde

hiperkloremik asidoz oluşturabilir . Kolestipol ise bu yönde bir etki bildirilmemiştir. Her iki ilaçta D vitamini ve yağda çözünen diğer vitaminlerin absorpsiyonunu azaltırlar. Gebelikte kullanılabilecek olan tek DDL düzeylerini düşürücü ilaç grubudur (1).

Safra asidi bağlayan reçineler genellikle DDL kolesterol düzeyinin tek başına ya da statinle istenilen derecede düşmediği durumlarda statine ek olarak kullanılırlar. Kombine kullanımda reçinenin dozu daha düşük tutulabileceğinden hastaların ilaca olan kompliyansıda artmaktadır. Bunlar su veya meyva suyuyla karıştırılır ve bulamaç halinde içilir. Yan etkileri arasında konstipasyon, karın ağrısı ve bulantı yer almaktadır. Konstipasyonu önlemek için lifli besinlerle birlikte kullanımları önerilmektedir. Ayrıca semptomları azaltmak için doz ayarlaması da yapılabilmektedir (1, 58, 61).

Varfarin, tiazid diüretikler, tiroksin, digoksin ve statinler gibi polar bileşiklere bağlanarak emilimlerini azaltabilirler. Bu sebeple bu ilaçlar reçinelerden en az bir saat önce veya dört saat sonra verilmelidir (1, 58, 61).

II.2.3. FİBRATLAR

Bu grup ilaçlara klofibrata benzerlikleri nedeniyle “Fibratlar” denilmektedir. Klofibratın, kardiyak aritmi ve total mortalite insidansını artırdığı yönünde bulguların olması nedeniyle bu ilacın günümüzde hipolipidemik ilaç olarak kullanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmemektedir. Klofibrata bağlı ölümler kardiyovasküler sebeplerden çok, malignite veya kolesistektomi sonrası ve pankreatite bağlı olarak gelişen komplikasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle klofibrat bu gruptaki diğer ilaçlar; Fenofibrat, benzafibrat, siprofibrat ve gemfibrozil ilaçlara göre daha az tercih edilmektedir (1, 58, 61).

Fibratlar esas etkilerini plazma trigliserit düzeylerini düşürerek gösterirler. Fibratlar, bir taraftan karaciğerde trigliserit sentezini azaltırlar diğer taraftanda lipoprotein lipaz (LPL) enziminin etkisini artırıp dolaşımdaki ÇDDL' nin yıkımını artırarak kandan temizlenmesini sağlarlar.

Fibratlar, orta ve ağır derecedeki hipertrigliseridemi ve karma tip hiperlipidemi tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Yan etkileri arasında deride kızarıklık, gastrointestinal şikayetler, erektil disfonksiyon, miyozit, renal bozukluklar, artmış plazma transaminaz düzeyleri, kolelitiyazis ve malignite bulunmaktadır. Fibratların özellikle statin grubu ilaçlarla kombine kullanımlarında önemli ilaç etkileşimleri gösterdikleri bildirilmektedir (1, 58, 61).

II.2.4. NİASİN (NİKOTİNİK ASİT)

Bilinen en eski lipid düşürücü ilaçtır. Bu etkisi vitamin olarak gösterdiği etkisiden bağımsızdır. Sadece yüksek dozlarda hipolipidemik etki gösterir (1).

Nikotik asit yağ dokusunda hormon sensitif lipazı inhibe ederek karaciğere serbest yağ asitlerinin geçişini azaltmakta böylece karaciğerde ÇDDL sentezini ve salgılanmasını azaltmaktadır. ÇDDL konsantrasyonu ile birlikte onun metabolik bir ürünü olan plazma DDL konsantrasyonu da azalır. Niasin, plazmada hem triaçilgliserol hem de kolesterol düzeylerini azaltır. Plazma YDL seviyelerini yükseltici etkisi ise diğer hipolipidemik ilaçlara oranla oldukça fazladır. DDL düzeylerinde % 20, trigliserit düzeylerinde % 20-50 bir azalma, YDL düzeylerinde ise % 30-50 bir artış oluşturur. Tip II ve Tip IV hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanımı tercih edilmektedir (1, 58, 61). Niasinin ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (1, 58, 61).

Statinlerle kombine tedavinin kardiyovasküler hastalıkları önleme kapasiteleri üzerine şu ana kadar kapsamlı çalışmalar yapılmıştır fakat statinlerle kombinasyonunun serum DDL konsantrasyonlarını yan etkileri arttırmaksızın her iki ilacın tek başına yapacağı azalmadan daha fazla düşüreceği bildirilmiştir (61).

Niasin geniş spektrumlu hipolipidemik bir ilaç olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Niasin kullanan hastaların çoğunda yüzde kızarıklık (flushing) ve yanma görülmektedir. Bu yan etki, prostaglandinler aracılığıyla oluştuğu için niasin alımından yarım saat önce alınan aspirin veya diğer prostaglandin sentez inhibitörleri ile kontrol altına alınabilir. Hazımsızlık, bulantı ve diyare diğer yan etkileri arasındadır. Hastaların % 3-5 kadarında hepatit görülebilir. Peptik ülseri aktive edebileceğinden dolayı bu hastalarda ve gebelerde kullanımı kontrendikedir (1, 58, 61).

II.2.5. PROBUKOL

DDL düzeylerinde %10-15 kadar azalma oluşturur. Probukol ayrıca YDL düzeylerini de düşürmektedir. Trigliseritler üzerine bir etkisi yoktur. Son yıllarda yapılan çalışmalar probukolün lipoproteinler üzerindeki etkisinden bağımsız olarak antioksidan etkinliği olduğunu da göstermiştir. Bu etkisi nedeniyle DDL' nin oksitlenerek okside-DDL' ye dönüşümü engellediği bu sayede ateroskleroz gelişimini yavaşlattığı düşünülmektedir (1, 58, 61).

Probukol normal DDL reseptörüne sahip olmayan homozigot ailesel hiperkolesterolemik kişilerde kolesterolde orta derecede bir düşme ile birlikte hastalarda tendon ve palmar ksantomalarda gerileme oluşturmaktadır. Plazma triaçilgliserol düzeyleri üzerine etkisi ise oldukça azdır. Probukol, safra asidini bağlayan reçineler

kadar olmasada Tip II hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılabilirler (1, 58, 61).

Yan etkiler arasında başlıca diyare olmak üzere gastrointestinal şikayetler gelmektedir. EKG' de QT intervalini uzatır, antiaritmik ilaçlar gibi QT intervalini uzatan diğer ilaçlarla birlikte, yeni infarktüs geçirmişlerde ve gebelerde kullanılmamalıdır (1, 58, 61).

II.2.6. DİĞERLERİ

Diğer hipolipidemik ilaçlar arasında dekstrotroksin, estrogenler, bazı projestinler, beta-sitosterol ve onun 5 α -doymuş türevi olan sitostanol, aspir yağı ve psyllum hidrofilik müsiloidi ve neomisin bulunmaktadır. Dekstrotroksin ve estrogenler dışındaki diğer ilaçların hipolipidemik etkileri oldukça zayıftır. Bu ilaçlar hiperkolesteroleminin tedavisinde rutin olarak kullanılmayıp gerek görüldüğünde diğer ilaçlarla tedaviye eklenebilirler.

Neomisin özellikle Tip II hiperlipoproteinemili hastalarda etkilidir. Plazma kolesterol düzeyinde % 20-30 gibi oldukça belirgin bir azalma oluşturabilir. Trigliserid düzeyleri üzerine genellikle etkisizdir. Esas olarak etkisini barsakta safra asitleri ile suda çözünmeyen kompleksler oluşturarak gösterir.

Bitkisel ürünler esas olarak yağ asitlerinin oksidasyonunu engelleyerek etki gösterirler ve hiperlipideminin tedavisinden çok ateroskleroz gelişiminin engellenmesinde etkilidirler. Psyllium ise hafif veya orta şiddetteki hiperkolesterolemili ve diyete cevap vermeyen hastalarda muhtemelen safra asitlerinin barsaktan tekrar geri emilimini azaltarak kolesterolü düşürmektedir.

Omega-3 yağ asitlerinden zengin balık yağları karaciğerde DDL yapımını ve salgılanmasını azaltarak trigliserit düzeyini düşürürler.Fibratlarla kombine edilebilirler. Karma tip hiperlipidemilerde balık yağları statinlerle kombine edilebilir. Bu hastalarda balık yağının tek başına kullanılması, DDL kolesterol düzeylerini yükseltebileceğinden doğru değildir.Bunun yanı sıra ince barsağın kısmi olarak alınması da (ileal bypass) hipolipidemik tedaviler arasında bulunmaktadır. Bu tedavi şekli karaciğerde hiç DDL reseptörünün olmadığı ve oldukça yüksek DDL düzeylerinin görüldüğü homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda uygulanmaktadır (1, 59).



Tablo 2: HMG- KoA redüktaz inhibitörü olan statinlerin genel özellikleri.

Özellik	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin
Maks. Doz (mg/gün)	80	40	80	40	80
Plazma DDL Düzeyinde Azalma (%)	40	34	47	24	60
Maks. Serum TG Düzeyinde Azalma (%)	16	24	18	10	29
Maks. Serum YDL Düzeyinde Artış (%)	8.6	12	12	8	6
Absorbsiyon (%)	30	35	60-85	>90	BD
Biyoyarlanım (%)	<5	18	<5	10-35	12
Plazma yarı ömrü (Saat)	2	1-2	1-2	1-2	14
Renal eliminasyon (%)	30	60	13	6	<2
Metabolizasyon (%)	CYP3A4	Sülfat Konjugatı	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4

CYP: Sitokrom P450. T.G: Trigliserid. BD: Belirli Değil.

Tablo 3: Statinlerle yapılan bazı klinik çalışmaların özet sonuçları

Klinik Çalışma	Tedavi Öncesi DDL Düzeyi (mg/ dl)	Statin (mg)	DDL % Azalma	Tedavi Sonrası DDL Düzeyi (mg/dl)	YDL % Artış	KKH Riskinde % Azalma	Total Mortalite Riskinde % Azalma
4S	188	Simvastatin 20-40 mg	35	122	8	34	30
CARE	139	Pravastatin 40 mg	25	98	5	24	23
LIPID	150	Pravastatin 40 mg	25	113	5	24	23
WOSCOPS	192	Pravastatin 40mg	26	144	5	31	22
AFCAPS/ TexCAPS	150	Lovastatin 20-40 mg	25	112	6	36	Fark bulunmadı.

4 S: Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994 ve 1998.

CARE: The Cholesterol and Recurrent Events, 1998.

WOSCOPS: The West Scotland Coronary Prevention Study, 1998.

LIPID: Long Term Intervention with Pravastatin Ischemic Disease, 1998.

AFCAPS/TexCAPS: The Airforce Texaco Coronary Atherosclerosis Prevention Study, 1998.

III. MATERYAL VE METOD

III. 1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI ve ÖZELLİKLERİ

Deneylerde 200-250 gram ağırlığında erkek albino Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Denekler standart pellet sıçan yemi ile beslenmiş, içme suyu olarak çeşme suyu verilmiştir. Sıçanlar düzenli olarak 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık periyodunun sağlandığı bir ortamda muhafaza edilmiştir. Deneylerde kullanılan sıçanlar, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Üretim Merkezi ve İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler bölümünden temin edilmiştir.

III .2. ARAÇLAR ve GEREÇLER

Poligraf (Powerlab ADInstruments)

“Gerim ileticisi” izometrik transdüser (WPI Fort 10)

Jaketli tip (Çift cidarlı) izole organ banyoları (10 ml’lik)

Termostatlı sirkülasyonlu su banyosu (Julabo)

Vorteks (Velp Scientifica)

Mikropipet 1-10, 5-50, 100-1000 µ l (Genex β)

% 5 CO₂ + % 95 O₂ içeren gaz karışım tüpü

Cerrahi malzemeler (çeşitli büyüklükte makaslar ve pensler)

Silikonlu petri kutusu

Toplu iğne, dikiş ipliği

III. 3. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER ve HAZIRLANIŞLARI

Atorvastatin Kalsiyum: (Adilna Sanovel ilaç firmasının hediyesi)

Dimetil sülfoksid'de (DMSO) çözülüp, 10^{-7} - 3×10^{-4} M konsantrasyonlarda kullanıldı.

Potasyum Klorür (Merck) :

Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak distile suda çözülerek hazırlandı.

Asetilkolin HCl (Sigma) :

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak 0,001 N HCl'de hazırlandı.

5-Hidroksitriptamin HCl, Serotonin (Sigma) :

Stok çözeltisi 10^{-3} M olarak distile suda çözülerek hazırlandı. Stok ve dilüsyonlar ışıktan korundu.

Sodyum Nitroprusiyat (Sigma) :

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak distile suda çözülerek hazırlandı. Stok ve dilüsyonlar ışıktan korundu.

N^G-Nitro-L-Arjinin (Sigma) :

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak distile suda hazırlandı.

DL-Mevalonik Asit Lakton (Sigma) :

Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak distile suda çözülerek hazırlandı.

Deney sırasında kullanılan çözeltiler derin dondurucuda saklanan stoklardan her gün taze olarak hazırlanıp Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisinde dilüe edilerek hazırlanmıştır. Deneyde kullanılan Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisinin mM cinsinden

içeriği şu şekildedir; NaCl 118.5, KCl 4.8, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, Glukoz 10.1, MgSO₄.7H₂O 1.2, CaCl₂ 1.9. Çözücü olarak kullanılan DMSO'nun banyodaki konsantrasyonu % 0,1'den düşüktür.

III .4. İZOLE SIÇAN GASTRİK FUNDUS ŞERİTLERİNİN HAZIRLANMASI

24 saat aç bırakılan 200-250 gram ağırlığında erkek albino Wistar sıçanlar giyotinle öldürüldükten sonra mideleri hızla ve özenle izole edilerek, fundus kısmı ayrılmış ve dikkatlice temizlenmiştir. Fundus, Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisi içeren silikonlu petri kutusunda toplu iğnelerle gerilmiş, düz kas tabakasına paralel olarak 10 mm uzunluğunda şeritler halinde kesilmiştir. Her dokudan 4 preparat hazırlanmıştır. İzole sıçan gastrik fundus şeritleri Krebs-Ringer bikarbonat solüsyonu içeren ve % 5 CO₂ + % 95 O₂' gaz karışımı ile havalandırılan 37 °C'deki organ banyolarına takılmıştır. Dokunun bir ucu organ banyosu içindeki platin tutucuya diğer ucu ise mikro metrik manipülatöre bağlı bulunan izometrik transdüserle takılarak yerleştirilmiştir. Daha sonra dokular optimum olduğu belirlenen 1 g'lık ön gerim altında 1 saat dengelenmeye bırakılmıştır. Dengelenme süresi içinde banyo çözeltisi her 15 dakikada bir değiştirilmiştir. Bu sürenin sonunda preparatlar KCl (40-60 mM) ile 20'şer dakika arayla iki defa kastırılarak standardize edilmiştir. 2 gramın altında kasılan dokular deney dışı bırakılmıştır.

III. 5. DENEY PROTOKOLÜ

Dengelenme süreleri sonunda deneye alınan dokularda öncelikle spazmojen bir ajan olan asetilkolin (Ach, 10⁻⁹-10⁻³M), KCl (K⁺, 10-120 mM) ve serotoninin (5-HT, 10⁻⁹-10⁻³M) artan dozları kümülatif olarak uygulanmış ve konsantrasyon bağımlı kastırıcı etkileri elde edilmiştir. Daha sonra izole sıçan gastrik fundus şeritleri Ach, KCl ve 5-HT'nin submaksimal konsantrasyonları (60-80 %) ile kastırılmış, ve kasılma yanıtı bir

platoya ulaştığında atorvastatin'in konsantrasyon bağımlı etkisi (10^{-7} - 3×10^{-4} M) alışılmıştır. Atorvastatinin artan konsantrasyonları yaklaşık 12-15 dakikalık aralarla uygulanmıştır. Bu surenin gevşemenin stabil bir platoya ulaşması için gerekli ve yeterli olduğu n çalışmalarda tespit edilmiştir. Prekontraksiyonda kullanılan KCl konsantrasyonu 40-60 mM, Ach konsantrasyonu 10^{-5} - 3×10^{-5} M, 5-HT konsantrasyonu ise 3×10^{-7} - 10^{-6} M dir.

Bazı deneylerde Ach, KCl ve 5-HT kasılmalarının deney surecinde zamana bağlı değişimi izlenmiş, diğer bir grup deneyde ise yine Ach, K^+ ve 5-HT prekontraktraksiyonları üzerinde DMSO'nun direkt etkisi incelenmiştir.

Dokuların düz kas gevşeme kapasitesi deneyin sonunda uygulanan sodyum nitroprusiyat ile (SNP, 10^{-4} M) ile test edilmiştir. Ayrıca SNP'nin konsantrasyon bağımlı (10^{-9} - 10^{-4} M) gevşetici etkisi de Ach ve KCl ile prekontrakte dokularda çalışılmıştır.

Atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde oluşturduğu gevşetici etkinin mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik olarak yürütülen deneylerde ise bu statinin etkisi çeşitli inhibitörlerin varlığında incelenmiştir. Bu amaçla nitrik oksit (NO) sentetaz inhibitörü N^G -Nitro-L-Arjinin (L-NOARG, 10^{-4} M), kolesterolün prekürsör maddelerinden olan DL-mevalonik asid laktone (Mevalonat, 10^{-2} M) inkübasyonunun etkisinin incelenmiştir. Bu maddeler atorvastatin uygulanmasından sırasıyla 20 ve 45 dakika önce banyo ortamına ilave edilmiştir.

III. 6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Ach, K^+ ve 5-HT'nin kastırıcı etkisi " K^+ "ya göre % kasılma" ve "gram kasılma" zerinden değerlendirilmiştir. "% kasılma" değerlerinin hesaplanmasında, 40 mM K^+ 'un o dokuda oluşturduğu kasılma cevabı "%100" olarak alınmış ve kasılma

cevaplarının yüzdesi bu değere göre hesaplanmıştır. “Gram kasılma” değerlerinin belirlenmesinde ise sistem 1 gram ağırlığa karşılık kalibre edilmiş ve kasılma yanıtları g cinsinden ölçülmüştür. Max. gram kasılma cevabı “% 100” olarak alınmış ve kasılma cevaplarının yüzdesi bu değere göre hesaplanmıştır.

Atorvastatinin gevşetici etkisi deney sonunda o dokuda Ach, K⁺ ve 5-HT ile elde edilen prekontraksiyon değerine, ve ayrıca deney sonunda SNP’ye (10⁻⁴M) karşı alınan maksimum gevşetici etkiye göre değerlendirilmiş ve sonuçlar “% gevşeme” olarak ifade edilmiştir.

Kasılma veya gevşeme yönünde etki gösteren maddelerin “EC₅₀” (maksimum kasılma ve gevşemenin %50’sini oluşturan agonist konsantrasyonu) değerleri probit regresyon analizi ile her konsantrasyon cevap eğrisi için tek tek hesaplanıp, ortalamaları alınmış, Ach ve 5-HT için “- log M”, K⁺ için ise mM olarak ifade edilmiştir. Uygulanan kastırıcı veya gevşetici ajanın oluşturduğu maksimum gevşeme veya kasılma cevabı “E_{maks}” olarak ifade edilmiştir.

Deneylerdeki “n” sayısı izole sıçan gastrik fundus sayısını göstermektedir. Tüm sonuçlar “ortalama ± st. hata” şeklinde verilmiştir. Deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi Student’s t-testi (gruplar arası farkın anlamlılık testi) ile tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve sonrasında Tukey-Kramer’ in çoklu karşılaştırmalar testi aracılığıyla yapılmıştır.

0.05’den küçük “p” değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

IV.1. KASTIRICI AJANLARIN ETKİSİ

Kümülatif olarak uygulanan asetilkolin (Ach, 10^{-9} - 10^{-3} M), serotonin (5-HT, 10^{-9} - 10^{-4} M), ve potasyum klorür (K^{+} , 10-120 mM) izole sıçan fundus şeritlerinde konsantrasyon bağımlı kasılmalara neden olmuştur (Şekil 1,4,7).

Ach, K^{+} ve 5-HT'nin oluşturduğu maksimum kasılma düzeyleri ve EC_{50} değerleri Tablo 4'de verilmiştir. Kastırıcı ajanlar arasında Emaks (g) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. EC_{50} değerleri kıyaslandığında ise, izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde en potent kastırıcı ajanın serotonin (5-HT) olduğu belirlenmiştir (Şekil 10).

IV.2. SODYUM NİTROPRUSİYATIN ETKİSİ

Vasküler damarlarda ve damar dışı düz kaslarda direkt bir etki ile gevşeme oluşturan sodyum nitroprusiyat (SNP, 10^{-9} - 10^{-4} M), Ach ve K^{+} ile prekontrakte edilen izole sıçan fundus şeritlerinde konsantrasyon bağımlı gevşetici etkiye neden olmuştur. SNP, Ach ve 5-HT ile prekontrakte edilen dokularda K^{+} ile kastırılan dokulara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla gevşeme oluşmuştur (Şekil 2 ve 5, Tablo 5).

SNP'nin dokudaki etki profilinin belirlenmesinden sonra ilerleyen çalışmalarda SNP'ye maksimum gevşeme yanıtının alındığı konsantrasyonu (10^{-4} M) deneyin sonunda, atorvastatinden sonra uygulanmış ve dokuların gevşeme kapasitesi değerlendirilmiştir.

IV. 3. İZOLE SIÇAN GASTRİK FUNDUS ŞERİTLERİNDE ATORVASTATİNİN ETKİSİ

Atorvastatin (10^{-7} - 3×10^{-4} M); Ach (10^{-5} - 3×10^{-5} M); K^+ (40-60 mM) ve 5-HT (3×10^{-7} - 10^{-6} M) ile submaksimal (60-80 %) olarak prekontrakte edilen izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde konsantrasyon bağımlı (3×10^{-5} - 3×10^{-4} M) gevşemelere neden olmuştur (Şekil 3; 6 ve 9).

Kastırıcı ajanların oluşturduğu prekontraksiyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir (Ach; 3.36 ± 0.15 g, n=17, K^+ ; 3.55 ± 0.21 g, n=15, 5-HT; 3.53 ± 0.45 g, n=5, $p > 0.05$).

Atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritlerindeki maksimum gevşetici etkisi Ach, K^+ ve 5-HT ile prekontrakte edilen dokular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Benzer şekilde EC_{50} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6).

Atorvastatinin fundus şeritlerindeki maksimum gevşetici etkisinin SNP ile elde edilen maksimum gevşetici etkiye benzer olduğu ancak SNP'nin atorvastatinden daha potent bir gevşetici ajan olduğu görülmektedir (Tablo 5 ve 6).

Ayrıca atorvastatin ile elde edilen gevşemenin kastırıcı ajanla oluşturulan prekontraksiyona ya da dokuda SNP'ye alınan maksimum gevşetici etkiye göre kıyaslanması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 2, 5 ve 8).

IV.3.1. ÇEŞİTLİ İNHİBİTÖRLER VARLIĞINDA ATORVASTATİNİN GEVŞETİCİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

IV.3.1.1. N^G-Nitro-L-Arjinin (L-NOARG)'in Etkisi

Bir NO sentetaz inhibitörü olan L-NOARG (10^{-4} M, 20 dak) ile inkübasyon Ach ile prekontrakte izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde atorvastatinin oluşturduğu gevşetici etkileri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirmemiştir (Şekil 11, Tablo 7).

IV.3.1.2. Mevalonat'ın Etkisi

İzole sıçan gastrik fundus şeritlerinin kolestrolün prekürsör maddelerinden olan mevalonat (10^{-2} M, 45 dak) ile inkübasyonu atorvastatinin Ach ile prekontrakte dokularda oluşturduğu gevşetici etkisini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirmemiştir (Şekil 11, Tablo 7).

IV.5. TABLOLAR ve ŞEKİLLER

Tablo 4. Asetilkolin (Ach), KCL (K⁺) ve Serotoninin (5-HT) izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde maksimum kasılma (E_{maks}) ve EC₅₀ değerleri.

	E _{maks} (g)	EC ₅₀	n
Ach	5.13 ± 0.28	5.62 ± 0.19	15
K⁺	4.83 ± 0.42	25.7 ± 0.07	12
5-HT	5.82 ± 0.23	7.11 ± 0.17 *	8

E_{maks} : g cinsinden maksimum kasılma değerlerini göstermektedir.

EC₅₀ : Ach, 5-HT için -log M, K⁺ için mM olarak ifade edilmiştir.

n: izole sıçan gastrik fundus şerit sayısını göstermektedir.

* p < 0.001 Ach ve K⁺ kastırıcı ajanlarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Tablo 5. Sodyum Nitroprusiyatın (SNP), Ach ve K⁺ ile prekontrakte izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde ki maksimum gevşetici etkisi (E_{maks}) ve EC₅₀ değerleri.

	E _{maks}	EC ₅₀	n
Ach	95.54 ± 6.01	5.71 ± 0.11	12
K⁺	76.06 ± 5.41 *	4.97 ± 0.05	14
5-HT	104.78 ± 3.91	-----	4

E_{maks} : Prekontraksiyona göre % gevşeme değerlerini göstermektedir.

EC₅₀ : - log M olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan gastrik fundus şerit sayısını göstermektedir.

* p < 0.05 Ach ve 5-HT ile kastırılan dokularda alınan SNP gevşemesiyle istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Tablo 6. Ach, K⁺ ve 5-HT ile prekontrakte edilen izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde atorvastatinin maksimum gevşetici etkisi (E_{maks}) ve EC₅₀ değerleri.

Atorvastatin			
	E_{maks}	EC₅₀	n
Ach	96.73 ± 6.56	4.10 ± 0.09	11
K⁺	83.15 ± 6.53	4.35 ± 0.12	14
5-HT	100.2 ± 6.07	4.23 ± 0.08	4

E_{maks} : Ach, K⁺ veya 5-HT ile prekontrakte edilmiş dokularda prekontraksiyona göre atorvastatinin gevşeme

değerlerini göstermektedir.

EC₅₀ : - log M olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan gastrik fundus şerit sayısını göstermektedir.

* p > 0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 7. İzole sıçan fundus şeritlerinde atorvastatin ile elde edilen maksimum gevşetici etki (E_{maks}) ve EC₅₀ değerleri üzerinde çeşitli inhibitörlerin etkisi.

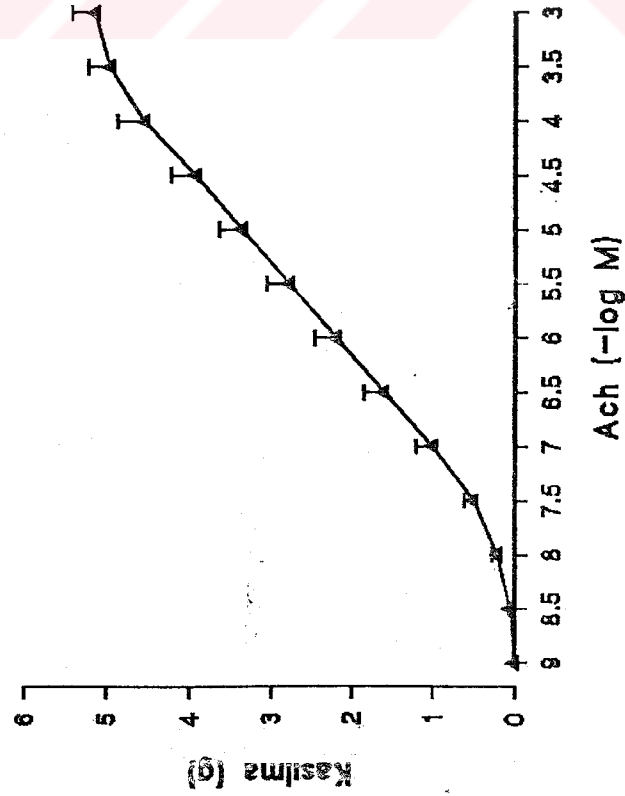
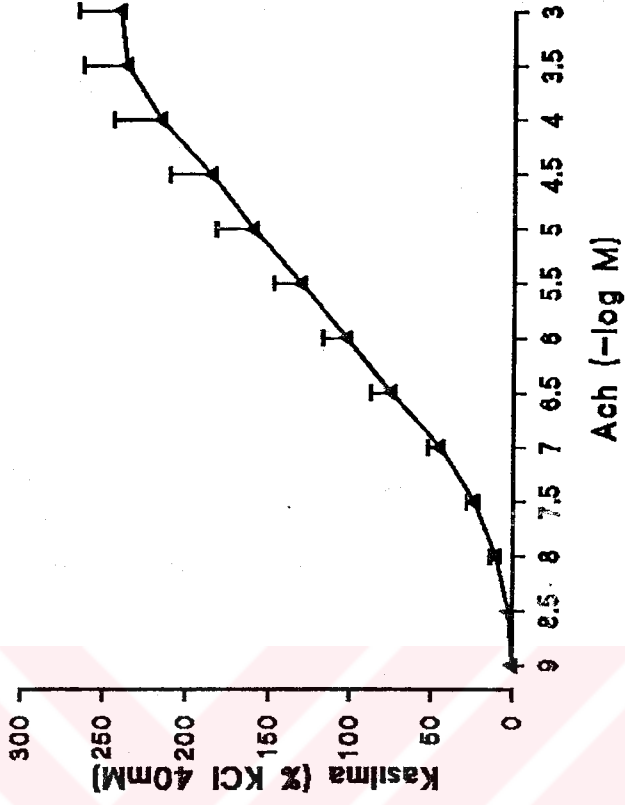
Atorvastatin			
	E_{maks}	EC₅₀	n
Kontrol	84.50 ± 8.37	3.98 ± 0.04	12
+ L-NOARG	82.76 ± 8.50	3.94 ± 0.07	12
Kontrol	84.50 ± 8.37	3.98 ± 0.04	12
+ Mevalonat	89.47 ± 8.65	3.98 ± 0.06	12

E_{maks} : Ach ile prekontrakte edilmiş dokularda prekontraksiyona göre atorvastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

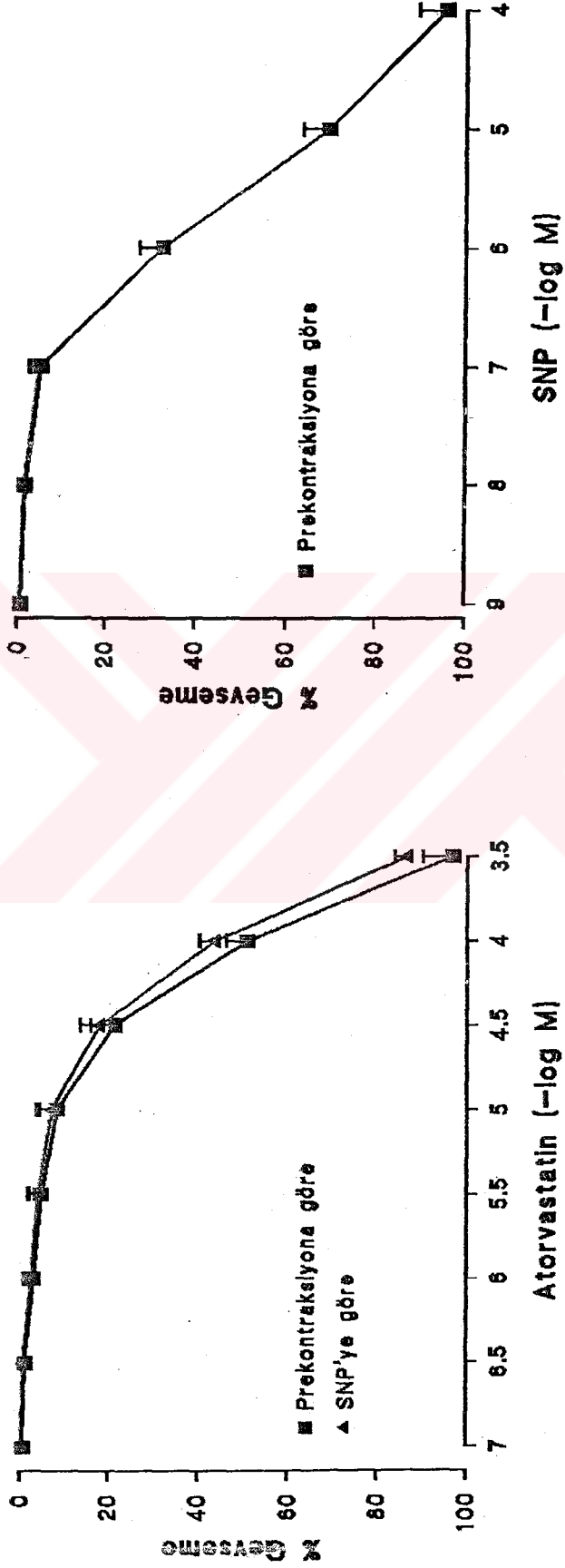
EC₅₀ : - log M olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan gastrik fundus şerit sayısını göstermektedir.

* p > 0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi



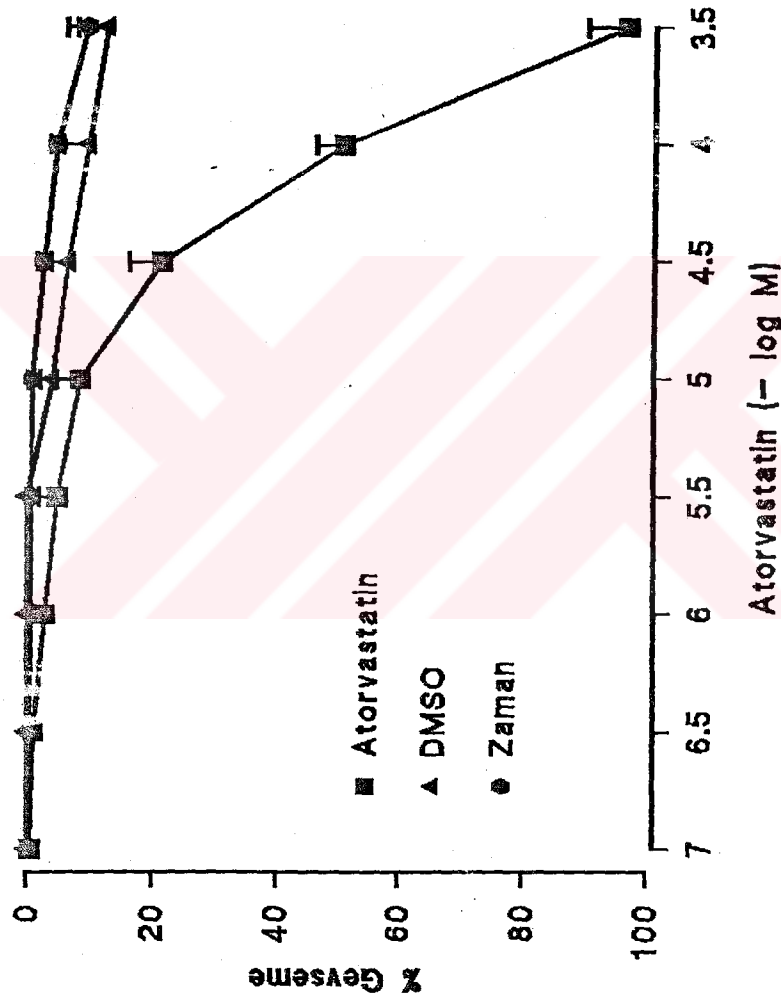
Şekil 1: İzole sıçan gastrik fundus şartlarında asetilkolinin (ACh) konsantrasyon cevap eğrisi (n=15)



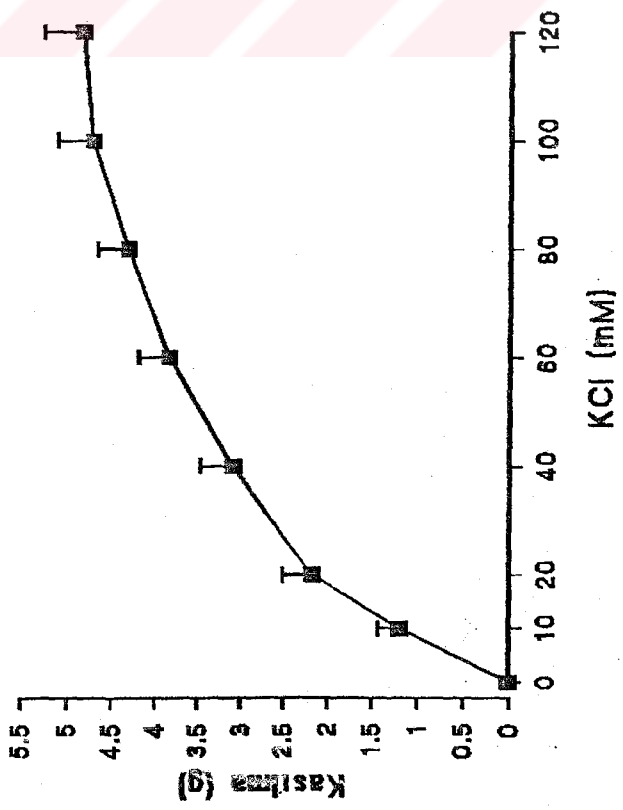
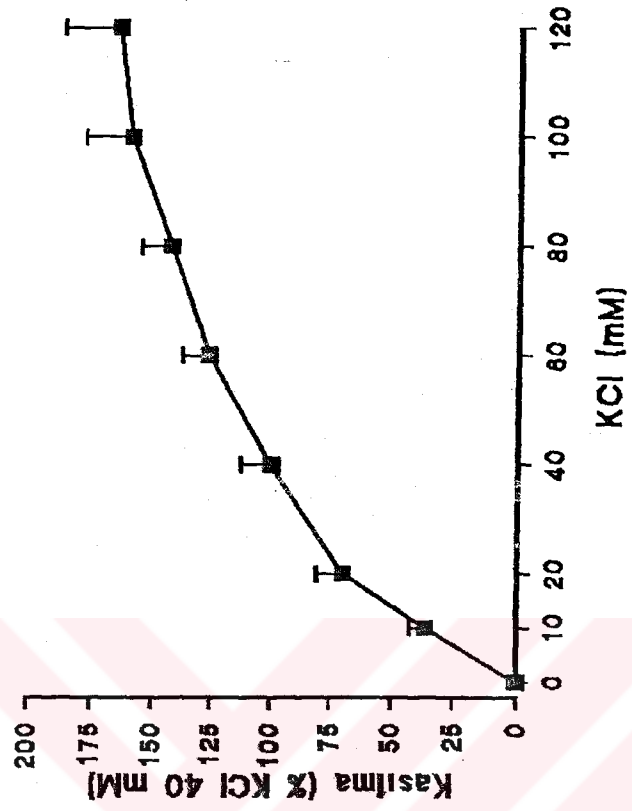
Şekil 2: Ach ile prekontrakte edilen izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde atorvastatin (n=11) ve sodyum nitroprusiyatın (n=12) konsantrasyon bağımlı gevşetici etkileri

Atorvastatinin gevşetici etkisi Ach prekontraksiyonu ve SNP (10^{-4} M) ile elde edilen gevşemeye göre değerlendirilmiştir

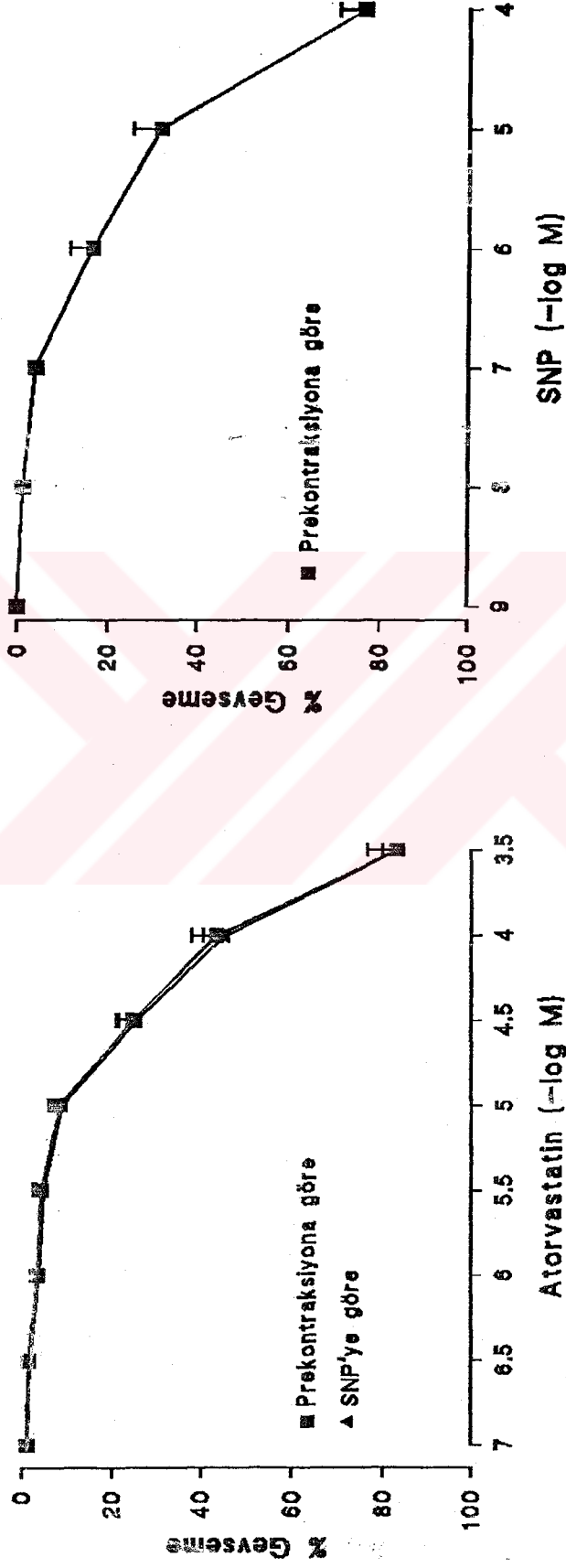
p>0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi



Şekil 3 : Ach ile prekontrakte edilen izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde atorvastatinin (n=11), DMSO (n=8) ve zaman (n=5) kıyaslamalı konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi



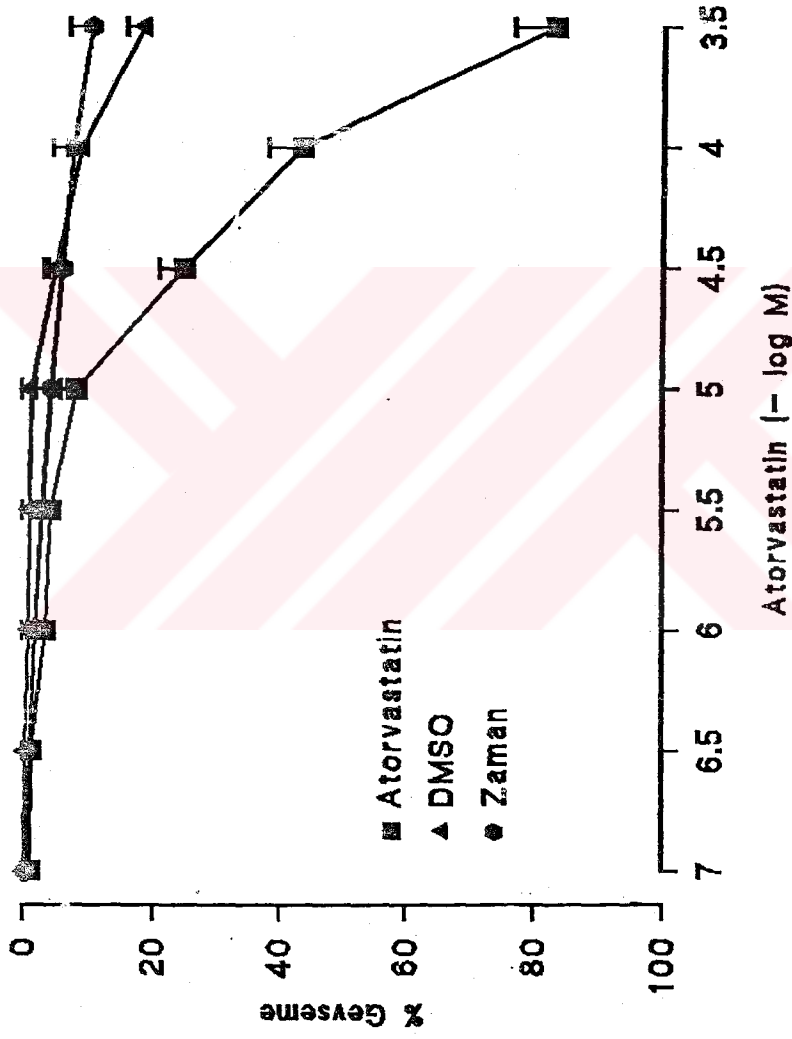
Şekil 4 : İzole sıçan gastrik fundus şartlarında KCl'nin konsantrasyon-cevap eğrisi (n=12)



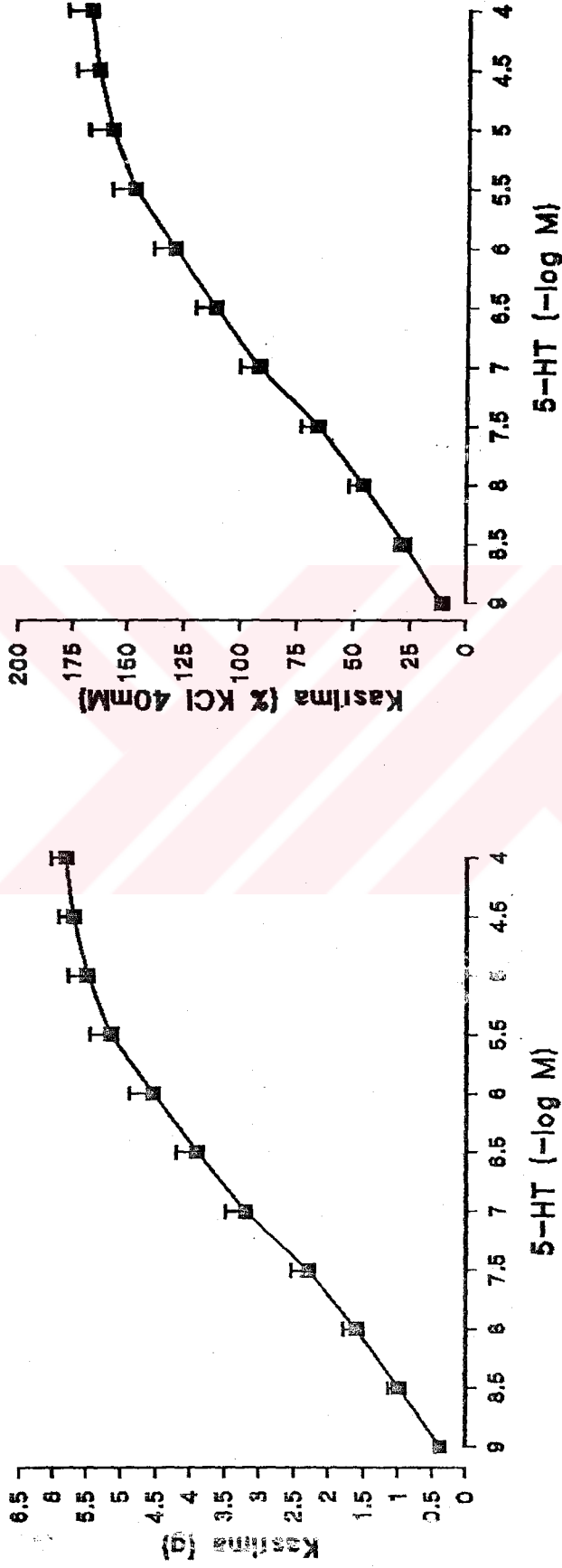
Şekil 5 : KCl ile prekontrakte edilen izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde atorvastatin (n=14) ve sodyum nitroprusiyatın (n=14) konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkileri

Atorvastatinin gevşetici etkisi KCl prekontraksiyonu ve SNP (10^{-4} M) ile elde edilen gevşemeye göre değerlendirilmiştir

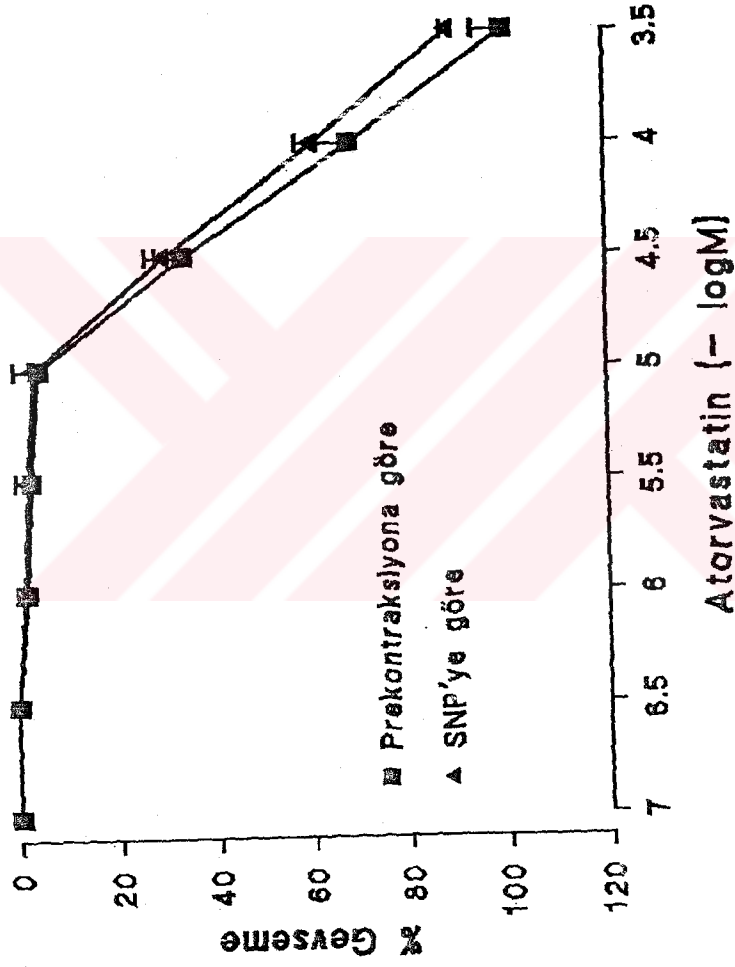
p > 0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi



Şekil 6 : KCl ile prekontrakte edilen izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde atorvastatinin (n=14), DMSO (n=5) ve zaman (n=8) kıyaslamalı konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi



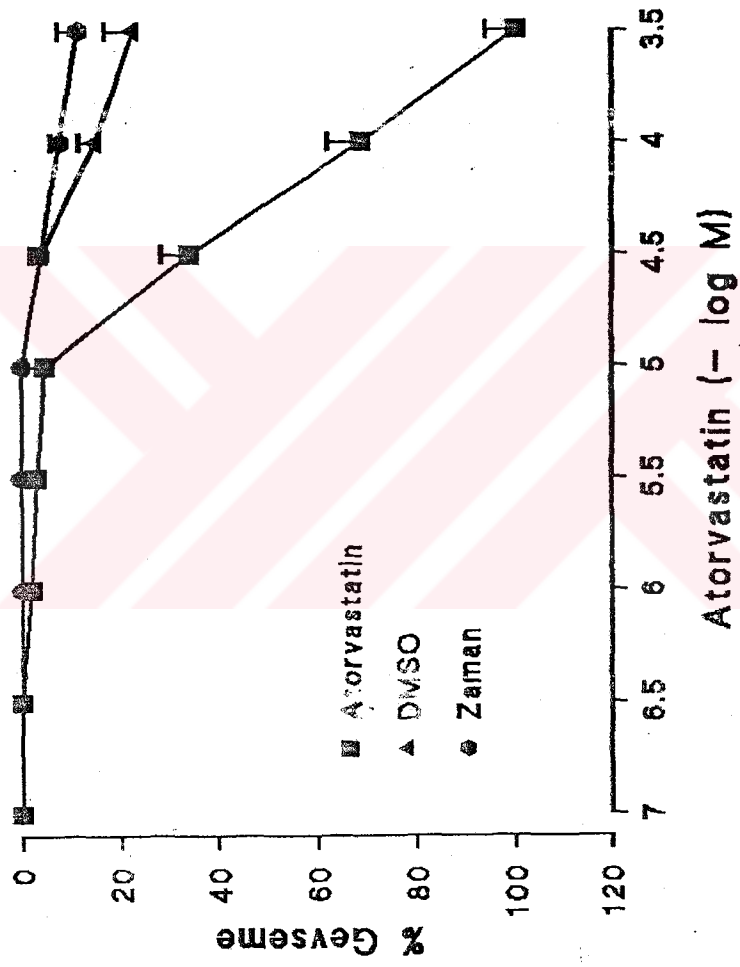
Şekil 7 : İzole sıçan gastrik fundus serotonininde serotoninin (5-HT)konsantrasyon cevap eğrisi (n=8)



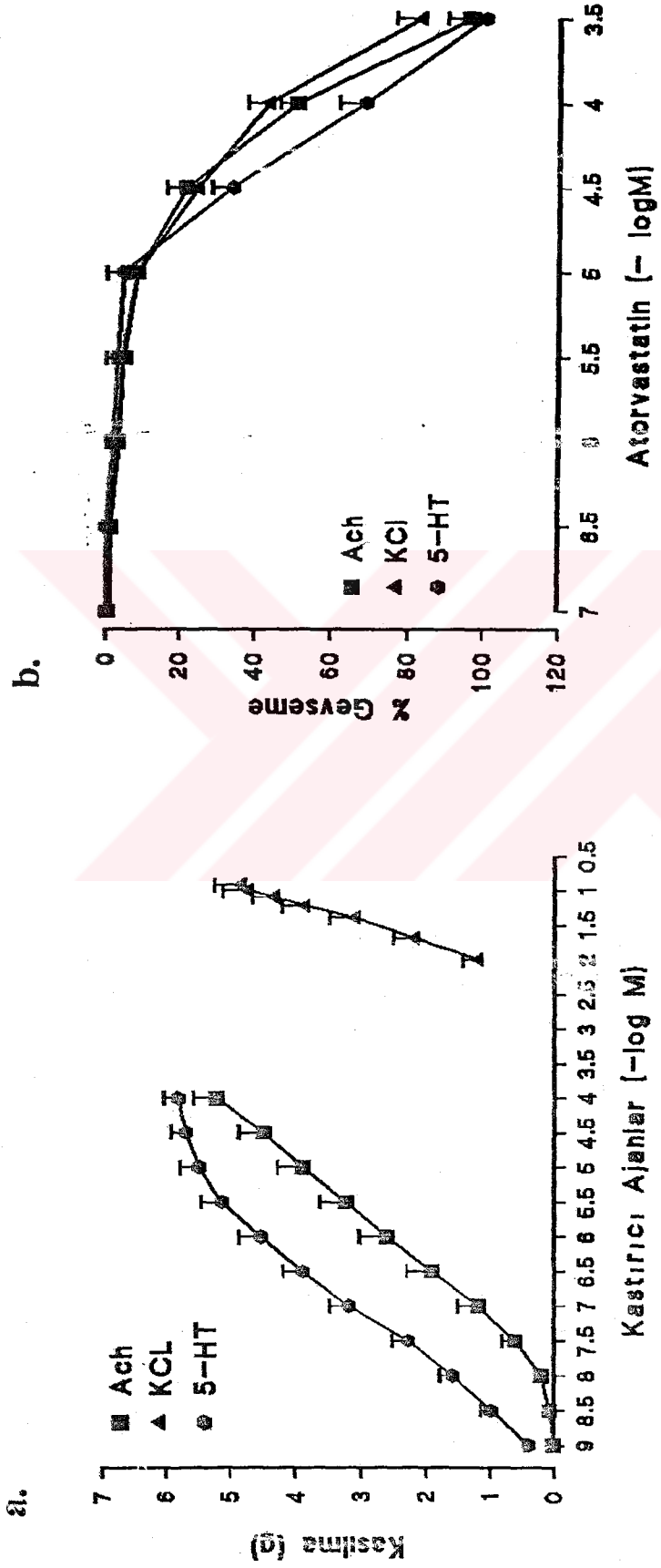
Şekil 8: Serotonin (5-HT) ile prekontrakte edilen izole sıçan fundus şartlarında atorvastatinin (n=4) konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi

Atorvastatinin gevşetici etkisi KCl prekontraksiyonu ile elde edilen gevsemeye göre değerlendirilmiştir

p > 0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi



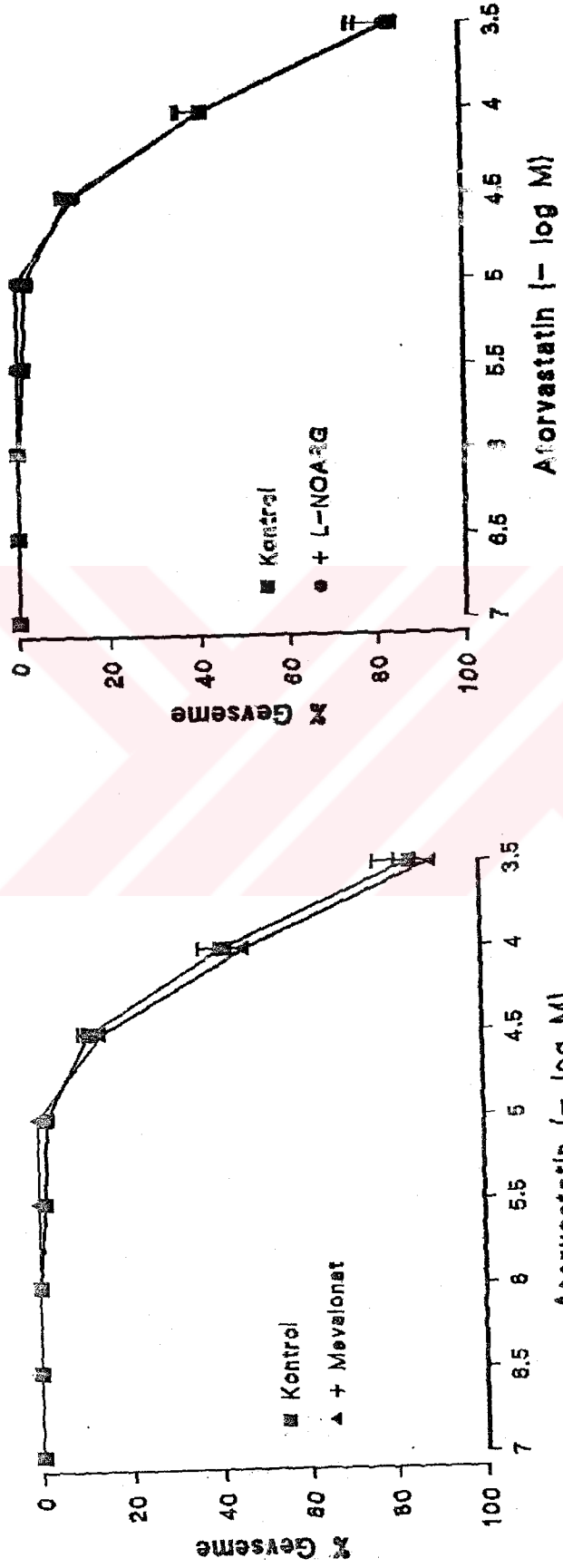
Şekil 9 : Serotonin (5-HT) ile prekontrakte edilen izole sıçan gastrik fundus şartlarında atorvastatinin (n=4), DMSO (n=4) ve zaman (n=4) kıyaslamalı konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi



Şekil 10 : a. İzole sıçan gastrik fundus şeritlerinde Ach, KCl ve 5-HT'nin konsantrasyon-cevap eğrileri

b. Ach, KCl ve 5-HT ile prekontrakte edilen izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde atorvastatinin konsantrasyon bağımlı gevşetici etkisi

$p > 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi



Şekil 11 : İzole sıçan gastrik fundus şartlarında kolesterol prekürsörü mevalonat (10⁻⁴ M) ve NO sentetaz inhibitörü L-NOARG (10⁻² M) varlığında atorvastatinin konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi (n=12)
p>0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi

IV. TARTIŞMA

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. Etkilerini karaciğerde kolesterolce zengin lipoproteinlerin biyosentezini azaltarak ve DDL reseptör aktivasyonunu stimüle ederek gösterirler. Kolesterol ve DDL düzeylerini düşürücü etkileri açısından diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha potent olan statinler, hiperkolesterolemi tedavisinde tercih edilirler (39, 72).

Artmış plazma kolesterol düzeylerinin, koroner kalp hastalıklarının oluşma riskini ve bu hastalığa bağlı mortalite oranını önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir (44, 46, 56, 88, 89, 118). Uzun süreli statin tedavisinin kardiyovasküler hastalıkların oluşma riskini azalttığı gözlemlenmiş ve bu olumlu etki statinlerin plazma kolesterol düzeylerini düşürmeleriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak son yıllarda in vivo ve in vitro koşullarda yürütülen çalışmalarda statinlerin plazma kolesterolü üzerindeki etkilerinden bağımsız olan direkt kardiyovasküler etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (17, 63, 85, 97, 121). Örneğin, statinlerin koroner arter hastalıkları, miyokardiyal iskemi/repüfüzyon, serebral iskemi ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalıklarda gözlenen endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttikleri görülmektedir. Ayrıca, süregelen çalışmalar statinlerin yine kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, antiaterosklerotik, antiinflamatuvar, antioksidan ve antitrombotik etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bu etkiler statinlerin pleotropik etkileri olarak tanımlanmaktadır (66).

Son yıllarda statinlerin akut bir etki vasküler tonusu etkileyebilecekleri ortaya konmuştur. Simvastatin ile yapılan bir çalışmada izole sıçan aorta ve mezenterik arterinde direkt vasküler gevşetici etkilerinin olduğu gösterilmiştir (97). Bunlara ilaveten laboratuvarımızda koroner bypass graft materyalleri (Internal meme içi arteri ve safen ven) ve izole sıçan aortasında yürütülen çalışmalarda atorvastatin, pravastatin

ve serivastatinin konsantrasyon- bağımlı olarak gevşetici etkilere neden olduğu ortaya konmuştur (111). Statinlerin bu gevşetici etkilerine endotel bağımlı vazodilatör maddeler olan NO ve PGI₂'nin salınımının rolü olduğu gösterilmiştir (97, 109, 110, 111, 112). Ayrıca statinlerin hücre içine kalsiyum girişini ya da hücre içi depolardan Ca⁺⁺ çıkışını engelledikleri ve bu etkinin de vasküler düz kası gevşetici etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (98).

Statinlerin damar dışı düz kaslar üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bu çalışmada statin grubunun sentetik bir üyesi olan atorvastatinin gastrointestinal bir düz kas olan izole sıçan gastrik fundus şeritleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Asetilkolin ve serotonin gastrointestinal düz kasında güçlü kastırıcı etkiye sahip endojen maddelerdir. Kastırıcı etkilerine spesifik reseptörlerinin aktivasyonu sonucu yükselen hücre içi Ca⁺⁺ düzeyleri aracılık etmektedir (14, 29). Reseptör aracısız olarak, voltaj bağımlı (L-tipi) kanallarını aktive ederek hücre içi Ca⁺⁺ düzeylerini yükselten potasyum klorür de gastrointestinal düz kasını etkin olarak kastırmaktadır. Kastırıcı ajanlar arasında Emaks (g) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. EC₅₀ değerleri kıyaslandığında ise, izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde en potent kastırıcı ajanın serotonin (5-HT) olduğu belirlenmiştir. Atorvastatinin Ach, 5-HT ve K⁺ ile submaksimal olarak kastırılan izole sıçan gastrik fundus şeritlerine artan konsantrasyonlarda (10⁻⁷-3x10⁻⁴ M) kümülatif olarak uygulanmış ve konsantrasyon bağımlı gevşemelere neden olmuştur. Atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritlerindeki maksimum gevşetici etkisi Ach, 5-HT ve K⁺ ile prekontrakte edilen dokular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Ayrıca atorvastatinin etkisinin incelenmesine paralel olarak aynı dokunun diğer parçalarında Ach, 5-HT ve K⁺ kasılmalarının deney süresince zamana bağlı değişimi ve atorvastatinin çözücüsü DMSO'nun direkt etkisi incelenmiştir. Kastırıcı ajanların oluşturduğu prekontraksiyon düzeyinin deney süresince değişmediği ve DMSO'nun direkt gevşetici bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

İzole gastrik fundus şeritlerinde direkt etki ile gevşeme oluşturan SNP'nin etkisi de incelenmiş ve SNP'nin Ach ve 5-HT ile prekontrakte edilen dokularda K^+ ile prekontrakte edilen dokulara göre daha etkin gevşeme oluşturduğu gözlenmiştir. Atorvastatinin gastrik fundus şeritlerinde oluşturduğu maksimum gevşetici etki SNP'nin aynı dokuda oluşturduğu maksimum gevşetici etkiden farklı bulunmamıştır. Ancak EC_{50} değerleri açısından yapılan kıyaslamada gastrik fundus düz kasını gevşetmede SNP'nin atorvastatine oranla daha potent olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, SNP'nin hızlı atorvastatinin ise daha yavaş seyreden bir gevşeme profili oluşturduğu gözlenmiştir. Atorvastatinin gastrik fundus şeritlerinde üzerindeki gevşetici etki profili ve etki maksimumu atorvastatin ve bir diğer statin simvastatinin vasküler düz kası gevşetici etkilerine benzerlik göstermektedir (97, 98, 109).

Atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde oluşturduğu gevşetici etkinin mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik olarak çeşitli inhibitörlerin varlığında atorvastatinin etkisi çalışılmıştır. Endotel bağımlı gevşetici bir faktör olan ve statinlerin damar düz kasını gevşetici etkilerine aracılık ettiği belirlenen nitrik oksit aynı zamanda gastrointestinal sistemin inhibitör nonkolinerjik nonadrenerjik kotransmitteridir (12). NO'nin ayrıca gastrik düz kas hücrelerinde oluştuğu bildirilmektedir (54). İzole sıçan gastrik fundus şeritlerinin NO sentaz inhibitörü L-NOARG ile inkübasyonu atorvastatinin gevşetici etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu bulgu, izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde atorvastatinin gevşetici etkisine nöronal ya da düz kas kaynaklı NO salınımının aracılık etmediğini gösterir.

Atorvastatin, HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek HMG-KoA' dan mevalonik asit (mevalonat) oluşumunu engellemektedir (68). Mevalonat, sadece kolesterolün değil hücrede kolesterol sentezinden önce oluşan ve hücre büyümesi ile hücre içi sinyal transdüksiyonunda önemli rol oynadıkları belirlenen isoprenoidlerin de öncül maddesidir (63, 97, 123). Mevalonat yolağı inhibisyonunun statinlerin lipolipidemik etkilerinin yanı sıra antiaterosklerotik, antioksidan, antitrombotik ve eNOS ekspresyonunu artırıcı ve damar düz kasını gevşetici etkilerine de aracılık ettiği

görülmektedir (63, 66, 97). Atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritlerindeki gevşetici etkisinde de bu mekanizmanın rolünün incelenmesi düşünülmüş ve bu amaçla izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde mevalonat varlığında atorvastatinin etkileri çalışılmıştır. Dokuların mevalonat ile inkübasyonu atorvastatinin gevşetici etkilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirmemiş, ve mevalonat yolağı inhibisyonun gevşetici etkiye aracılık etmediğini ortaya koymuştur. Atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritlerindeki gevşetici etkisinin NO ve/veya mevalonat yolağı inhibisyonu ile ilişkisinin olmaması bu gevşetici etkiye başka mekanizmaların aracılık ettiğini düşündürmektedir.

Sıçan pankreatik β -hücrelerinde yapılan bir çalışmada simvastatinin L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek insülin salınımı engellediği gösterilmiştir. Ayrıca izole sıçan aortasında yapılan iki ayrı çalışmada simvastatinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından Ca^{++} girişini ve hücre içi depolardan Ca^{++} salınımını engellediği gösterilmiştir (97, 98). Bu veriler doğrultusunda atorvastatinin izole gastrik fundus şeritlerindeki gevşetici etkisine benzer mekanizmalar aracılığı ile hücre içi Ca^{++} düzeyinin düşürülmesinin rolü olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarını aktive ederek etki gösteren K^{+} 'un kastırıcı etkisinin atorvastatin ile geriye döndürülmesi de bu görüşü desteklemektedir. Gastrointestinal fonksiyonlarda Ca^{++} 'un önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (29). Çalışmanın bundan sonraki aşamasında atorvastatinin etkisinde bu mekanizmanın rolünün incelenmesi düşünülmektedir.

Atorvastatinin klinikte kullanılan dozları 10-80 mg/gün ile ulaşılan plazma-konsantrasyonu 1.25-252 μ g/L olarak bildirilmektedir (65). Çalışmamızda atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritlerindeki gevşetici etkilerini gözlediğimiz düşük konsantrasyonlar (10^{-7} - 10^{-6} M) klinikte kullanılan atorvastatinin ulaştığı maksimum plazma konsantrasyonlarına uygunluk göstermektedir. Ancak belirgin gevşetici etki daha yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır (10^{-5} - 3×10^{-4} M). Statinlerle yapılan in vitro çalışmalarda kullanılan konsantrasyonların bu ilaçların terapötik dozlarından

yüksek olabildiği başka araştırcılar tarafından da belirtilmiştir. Örneğin, statinlerin endotel ve düz kas hücre kültürlerinde NO sentezi veya antiaterosklerotik etkilerinin incelendiği in vitro çalışmalarada bu grup ilaçlar benzer konsantrasyonlarda kullanılmıştır (27, 28, 7, 63). Öte yandan statinlerin doku düzeylerindeki konsantrasyonlarının plazma düzeylerinden yüksek olabileceği gösterilmiştir (35). Bu durumda hücre düzeyindeki konsantrasyonların plazma konsantrasyonlarından yüksek olması mümkündür.

Sonuç olarak bu çalışmada atorvastatinin izole gastrik fundus şeritlerinde gevşetici etkisinin olduğu belirlenmiştir. Statin grubu ilaçların gastrointestinal düz kası üzerinde direkt gevşetici etkilerinin olması özellikle gastrointestinal motilite bozukluklarında ya da bu sistemin spazm durumlarının tedavisinde önemli olabilir.



V. ÖZET

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. Bu mekanizma ile karaciğerde kolesterol sentezini azaltarak etki gösteren ve plazma kolesterol düzeylerini düşürücü etkileri açısından diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha etkin olan statinler hiperkolesterolemi tedavisinde tercih edilirler. Son yıllardaki çalışmalar, statinlerin plazma kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu iyileştirici, damar düz kasını gevşetici, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerinin olduğunu da göstermektedir.

Çalışmamızda kolesterol düşürücü etkisi diğer statinlere oranla daha fazla ve sentetik bir türev olan atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritleri üzerine olan direkt etkisi incelenmiştir. 200-250 gram ağırlığında, 12 saat süreyle aç bırakılan Wistar albino erkek sıçanlardan izole edilen gastrik fundus, şeritler halinde hazırlanarak 37 °C'deki ve % 5 CO₂+ %95 O₂ ile havalandırılan izole organ banyo sistemine 1 gram ön gerim verilerek takılmıştır. 1 saatlik dengelenme süresinin sonunda dokuların cevaplılığı K⁺ (40 mM) ile standardize edilmiş ve atorvastatinin (10⁻⁷-3x10⁻⁴ M) konsantrasyon-bağımlı etkisi Ach, 5-HT ve K⁺ ile submaksimal (60-80 %) prekontrakte edilen dokularda çalışılmıştır.

Bulgularımız atorvastatinin izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde konsantrasyon- bağımlı gevşetici etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Gevşetici etkinin mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik olarak dokular önceden NO sentetaz inhibitörü L-NOARG (10⁻⁴ M, 20 dak) inkübe edilmiştir. Bu inhibitörün inkübasyonu sonucunda atorvastatinin sıçan gastrik fundus şeritlerindeki gevşetici etkisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık belirlenmemiştir.

Öte yandan, atorvastatinin izole gastrik fundus şeritleri üzerindeki gevşetici etkisinde kolesterolün prekürsör maddelerinden olan mevalonatın (10⁻² M, 45 dak) rolü

incelenmiş ve dokuların mevalonat ile inkübasyonunun atorvastatinin gevşetici etkisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir.

Bulgularımız atorvastatinin damar dışı bir düz kas preparatı olan izole sıçan gastrik fundus şeritlerinde konsantrasyon-bağımlı direkt gevşetici etkisinin olduğunu göstermektedir. Atorvastatinin bu gevşetici etkisine gastrointestinal düz kasın inhibitör nörotransmitteri olan NO'nun ve mevalonat yolağı inhibisyonunun aracılık etmediği belirlenmiştir. Atorvastatinin gastrik fundus şeritlerindeki direkt gevşetici etkisi, yakın zamanda damar düz kas preparatlarında statinlerin oluşturduğu gevşetici etkide önerildiği üzere, hücre içi Ca^{++} düzeylerini düşürmesi ile ilgili olabilir.

Sonuç olarak, statin grubu ilaçların gastrointestinal düz kası üzerinde direkt gevşetici etkilerinin olması özellikle gastrointestinal motilite bozukluklarında ya da bu sistemin spazm durumlarının tedavisinde önemli olabilir.

VII. SUMMARY

Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase (HMG CoA) inhibitor, Atorvastatin on Rat Gastrointestinal Smooth Muscle.

Statins are specific, competitive inhibitors of the rate limiting enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase (HMG CoA) in cholesterol biosynthesis. By this mechanism, statins act through lowering cholesterol biosynthesis and are the most effective plasma cholesterol lowering drugs among the other hypolipidemic agents. Therefore, they are preferred for the treatment of hypercholesterolemia. Recent studies demonstrated that they have antiatherosclerotic, endothelial dysfunction recovering, vascular smooth muscle relaxant, antioxidant, antiinflammatory, and antitrombotic effects which are independent from their cholesterol lowering effects.

In the present study, we aimed to investigate the direct effects of the most hypolipidemic and a synthetic statin, atorvastatin on isolated rat gastric fundus strips. Gastric fundus strips are isolated from 200-250 gram Wistar male rats starved for 12 hours preceding the procedure. Afterwards the strips were mounted in an organ bath system, aerated with %5 CO₂ + %95 O₂ at 37° C with a resting tension of 1 gram. After an equilibration time for 1 hour, the tissue responses were standardized with K⁺ (40 mM) and the effects of atorvastatin (10⁻⁷ – 3x10⁻⁴ M) were studied in concentration dependent manner on the tissues precontracted submaximally (60-80 %) with Ach, 5-HT and K⁺.

Our results demonstrate that atorvastatin is able to relax isolated rat gastric fundus strips contracted by Ach, 5-HT and K⁺ in a concentration dependent manner. In order to analyse its mechanism of action effects of atorvastatin were studied in the

presence of NO synthase inhibitor L-NOARG (10^{-4} M, 20 min), however, no statistically significant difference was observed in the relaxant effect of atorvastatin.

On the other hand, the effects of mevalonate (10^{-2} M, 45 min), which is one of the precursors of cholesterol, are examined on isolated gastric fundus strips and no change was observed on the relaxing effect of atorvastatin after the incubation of the tissues with mevalonate.

Our results reveal that atorvastatin has a direct, concentration-dependent, relaxing effect on a nonvascular smooth muscle, namely, isolated rat gastric fundus strips. It is determined that this relaxing effect is not mediated by the inhibition of gastrointestinal smooth muscle inhibitor neurotransmitter NO or mevalonate pathway. As it was suggested in the relaxing action of statins on vascular smooth muscle preparations recently, the direct relaxing effect of atorvastatin on gastric fundus strips may be related to lowering intracellular Ca^{++} levels.

Consequently, the relaxing effects of statins on gastrointestinal smooth muscle may offer considerable therapeutic significant in the treatment of gastrointestinal motility disorders or its spasm, despite their well known cholesterol lowering activity.

VIII. KAYNAKLAR

1. Akgün G. Hiperlipoproteinemilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. Editörler: Bökesoy T.A, Çakıcı İ, Belli M. Farmakoloji Ders Kitabı. 1. Baskı. Gazi Kitabevi 2000; 437-442.
2. Alber H.F.W, Dulak J.J, Hugal H ve arkadaşları. Atorvastatin reduces the blood levels of vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease [abstract]. J Am Coll Cardiol 2001 Feb;37 (2) Suppl. A:237 A.
3. Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E ve arkadaşları. Atorvastatin improves endothelial function in renal transplant recipients [abstract]. Nephrol Dial Transplant 2001 Jun;16 (6): A 214.
4. Atalar E, Acil T, Aytemir K ve arkadaşları. Effects of atorvastatin treatment on global fibrinolytic capacity, apoptosis, and leukocyte activation in patients with coronary artery disease [abstract]. J Am Coll Cardiol 2001 Feb;37 Suppl. A: 267A
5. Barter P.J, O'Brien R.C. Achievement of target plasma cholesterol levels in hypercholesterolaemic patients being treated in general practice. Atherosclerosis 2000; 149: 1199-205.
6. Bell D.M, Johns T.E, Lopez L.M. Endothelial dysfunction: Implication for therapy of cardiovascular diseases. Ann Pharmacother 1998; 32: 459-70.
7. Bellosta S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnaboldi L, Fumagalli R, Paoletti R, Corsini A. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis 1998; 137 (Suppl): S101-S109.
8. Billiar T.R. Nitric oxide: Novel biology with clinical relevance. Ann Surg 1995; 221(4):339-349.
9. Black D.M, Bakker-Arkema R.G, Nawrocki J.W. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. Arch Intern Med 1998 Mar 23; 158: 577-84.
10. Blum C.B. Comparison of properties of four inhibitors of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase. Am J Cardiol 1994; 73: 3D-11D.
11. Blumenthal R.S. Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. Am Heart J 2000; 139: 577-83.

12. Boeckxstaens G.Y, Pelckmans P.A, Bogers J.J, Bult H. ve arkadaşları. Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic nerves in the rat gastric fundus. *J. Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 441-447.
13. Bogman K. et al. HMG-CoA reductase inhibitors and p-glycoprotein modulation. *Br J pharmacol* 2001; 132: 1183-1192.
14. Bolton, B.T. Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 59: 606-718.
15. Boyd, R.A ve arkadaşları . Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal p-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 91-8.
16. Boyle E.M, Lille S.T, Allaire E, Clowes A.W, Verrier E.D. Atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 47-56.
17. Bravo L, Herrera M.D, Marhuenda E, Perez-Guerrero C. Cardiovascular effects of lovastatin in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 331-336.
18. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996; 33:181-194.
19. Busse R, Mülsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanism of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87 (5): V-18-V-25.
20. Bustos C, Hernandez-Presa M.A, Ortego M, ve arkadaşları. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998 Dec; 32:2057-64.
21. Byington R.B, Davies B.R, Plehn J.F, White H.D, Baker J, Cobbe S.M, Shepherd J. for the PPP Investigators. Reduction of stroke events with pravastatin The prospective pravastatin pooling (PPP) project. *Circulation* 2001; 103: 387-392.
22. Byington R.P, Jukema J.W, Salomen J.T, Pitt B, Bruschke A.V, Hoen H, Furberg C.D, Mancini G.B.J. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. *Circulation* 1995; 92: 2419-2425.

23. Chan K.A, Andrade S.E, Boles M, Buist D.S.M, Chase G.A, Donahue J.G, Goodman M.J, Gurwitz J.H, La Croix A.Z, Platt R. Inhibitors of hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A reductase and risk of fractures among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185-2219.
24. Chang P.H, Bacenheimer B.S. Current, new and future treatments in dyslipidemia and atherosclerosis. *Drugs* 2000; 60: 55-93.
25. Chen H, Ikeda U, Shimpo M, Ikeda M, Minota S, Shimada K. Fluvastatin up-regulates inducible nitric oxide synthase expression in cytokine stimulated vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2000; 35 (12): 923-928
26. Christians U, Jacobsen W, Floren L.C. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: Are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 1998; 80 (1): 1-34.
27. Corsini A, Bernini F, Quarato P, Donetti E, Bellostta S, Fumagalli R, Paoletti R, Soma V.M.R. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology* 1996; 87: 458-468.
28. Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M, Soma M.R, Gabbiani G, Fumagalli R, Paoletti R. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: In vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis* 1993; 101: 117-125.
29. Cox D.A, Cohen M.L. 5-Hydroxytryptamine_{2B} receptor signaling in rat stomach fundus: role of voltage-dependent calcium channels, intracellular calcium release and protein kinase C. *JPET* 1995; 272: 143-150.
30. Cox D.A, Cohen M.L. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: Clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacological Reviews* 1996; 48 (1): 3-15.
31. Creager M.A, Selwyn A. When "normal" cholesterol levels injure the endothelium. *Circulation* 1997; 96: 3255-3257.
32. Cummings S.R, Bauer D.C. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 2000; 283 (24): 3255-3257.
33. Davies M.G, Hagen P.O. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218 (5): 593-609

34. Edwards C.J, Hart D.J, Spector T.D. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355 (24): 2218-2219.
35. Enders M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz M.A, Liao J.K. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG-CoA) reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8880-8885.
36. Epstein F.H. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115-126.
37. Esper R.J. The role of lipid-lowering therapy in multiple risk factor management. *Drugs* 1998; 56 (suppl 1): 1-7.
38. Fan B, Tomlinson B, Critchely JAJH. Effects of atorvastatin on platelet aggregation in whole blood [abstract]. *Atherosclerosis* 1999 May; 35 (144) Suppl. 1:35
39. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: The role of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82 :3J-10J.
40. Farnier M, Picard S. Diabetes: statins, fibrates, or both? *Atherosclerosis* 2001; 3:19-28
41. Freeman D.J, Norrie J, Sattar N, Neely R.D.G, Cobbe S.M, Ford I, Isles C, Lorimer R, Macfarlane P.W, McKillop J.M, Packard C.J, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the west of scotland coronary prevention study. *Circulation* 2001; 103: 357-362
42. Fukato Y, Mutsuki A, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2001; 22: 32-39.
43. Furberg C.D. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99: 185-188.
44. Goldberg R.B, Mellies M.J, Sacks F.M, Moye L.A, Howard B.V, Howard W.J, Davis B.R, Cole T.G, Pfeffer M.A, Braunwald E. for the CARE investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels, subgroup analyses in cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.

45. Gross S.S, Wolin M.S. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 737-769.
46. Grundy S.M. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-1439.
47. Heinecke J.W. Is lipid peroxidation relevant to atherogenesis? *J Clin Invest* 1999; 104: 135-136.
48. Heller F.R, Descamps O, Hondekjin J.C. LDL oxidation: Therapeutic perspectives. *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl): S25-S31.
49. Holvet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl): S33-S38.
50. Howes L.G, Abbott D, Straznicky N.E. Lipoproteins and cardiovascular reactivity. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44 (4): 319-324.
51. Hughes A.D. The role of isoprenoids in vascular smooth muscle: Potential benefits of statins unrelated to cholesterol lowering. *J Human Hypertension* 1996; 10: 387-390.
52. Illingworth D.R, Tobert J.A. A review of clinical trials comparing HMG CoA reductase inhibitors. *Clinical Therapeutics* 1994; Vol.16 (3):366-385.
53. Jick H, Zornberg G.L, Jick S.S, Seshadri S, Drachman D.A. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356 (11): 1627-1631.
54. Jin J.G, Murthy K.S, Grider J.R, Makhoul G.M. Stoichiometry of neurally induced VIP release, NO formation and relaxation in rabbit and rat gastric muscle. *The American Physiological Society* 1996; G357-G369.
55. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder R.E. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid lowering therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized, placebo controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98:211-216.
56. Jones P.H. Lipid lowering treatment in coronary artery disease. How low should cholesterol go? *Drugs* 2000; 59 (5): 1127- 1135.
57. Jorge P.A.R, Osaki M.R, Almeida E. Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits treated with simvastatin and pravastatin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 948-953.

58. Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology. 7. ed. Appleton & Lange. 1998; 563-578.
59. Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. Cilt. 9. Baskı. Hacettepe- Taş Yayıncılık 2000; 562-580.
60. Keutz E.V, Schlüter G. Preclinical safety evaluation of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor. Am J Cardiol 1998; 82: 11J-17J.
61. Knoff R.H. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999; 341(7): 498-511.
62. Kwiterovich P.O. The Antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 1998; 82: 13Q-21Q.
63. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao J. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase HMG CoA reductase inhibitors. Circulation 1998; 97: 1129-1135.
64. Laurent S, Vanhoutte P, Cavero I, Chabrier P.E, Dupuis B, Elghozi J.L, Hamon G, Janiak P, Juillet Y, Kher A, Koen R, Madonna O, Maffrand J.P, Pruneau D, Thuillez C. The arterial wall: a new pharmacological and therapeutic target. Fundam Clin Pharmacol 1996; 100: 243-257.
65. Lea A.P, Tavish D.M. Atorvastatin: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. Drugs 1997; 53 (5): 828-847.
66. Lefer A.M, Scalia R, Lefer D.J. Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. Cardiovasc Research 2001; 49: 281-287.
67. Leung W.H, Lau C.P, Wong C.K. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. Lancet 1993; 341 (June 12):1496-1500.
68. Malhotra H.S, Goa K.L. Atorvastatin, an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001; 61 (12): 1835-1881.
69. Maltz H.C, Balog D.L, Cheigh J.S. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. The Ann of Pharmacother 1999; 33 (Nov): 1176-1179.

70. Manninen V, Elo M.O, Frick M.H. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in Helsinki Heart Study. *JAMA* 1998; 260: 641-51.
71. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D ve arkadaşları. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 Nov; 36: 617-21.
72. Maron D.J, Fazio S, Linton M.F. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213.
73. Marshall J.J, Kontos H.A. Endothelium-derived relaxing factors: A perspective from in vivo data. *Hypertension* 1990; 16: 371-386.
74. Martin M.J, Hulley S.B, Browner W.S. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from cohort of 361662 men. *Lancet* 1986; II: 933-936.
75. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D, Smith G, Warwick M. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001; 87(suppl): 28B-32B.
76. Meier C.R, Schlienger R.G, Kraenzlin M.E, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and risk of fractures. *JAMA* 2000; 283 (24): 3205-3210.
77. Miller F.J, Gutterman D.D, Rios D, Heistad D.D, Davidson B.L. Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. *Circ Res* 1998; 82: 1298-1305.
78. Moghadasian M.H. Clinical pharmacology of 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sciences* 1999; Vol 65.(13): 1329-1337.
79. Morrow D.A, Ridker P.M. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000; 84: 149-61.
80. Mullen M.J, Wright D, Donald A.E ve arkadaşları. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (2): 410-6.
81. Mück W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet* 2000 Aug; 39 (2): 99-116

82. Nakad A, Bataille L, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvastatin. *Lancet* 1999; 253 (May 22): 1763-1764.
83. Naoumova R.P, Dunn S, Rallidis L, et al. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997 Jul; 38: 1496-500.
84. Neuvonen P.J, Kantola T, Kivistö K.T. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 332-341.
85. O'Driscoll G, Green D, Taylor R.R. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-1131.
86. Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa M.A ve arkadaşları. Atorvastatin reduces NF-kappa B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999; 147: (2): 253-61.
87. Pearson T.A. Population benefits of cholesterol reduction: Epidemiology, economics and ethics. *Am J Cardiol* 2000; 85: 20E-23E.
88. Pedersen T.R, Kjekshus J, Pyörala K, Olsson A.G, Cook T.J, Musliner T.A, Tobert J.A, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81(Feb 1): 333-335.
89. Pederson T.R, Olsson A.G, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirsson G, Pyörälä K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert J.A, Musliner T.A, Cook T.J. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-1460
90. Plehn J.F, Davis B.R, Sacks F.M, Rouleau J.L, Pfeffer M.A, Benstein V, Cuddy T.E, Moye L.A, Piller L.B, Rutherford J, Simpson L.M, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216- 223.
91. Plutzky J, Ridker P.M. Statins for stroke, the Second Story? *Circulation* 2001; 103: 348-350.

92. Porreca E, Di Febbo C, Amore C ve arkadaşları. Effect of lipid-lowering treatment on factor VII profile in hyperlipidemic patients. *Thromb Haemost* 2000 Nov; 84:789-93.
93. Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M. *Pharmacology*. 4. ed. Churchill Livingstone. 1999; 188-194.
94. Schmieder R.E, Schobel H.P. Is endothelial dysfunction reversible? *Am J Cardiol* 1995; 76: 117A-121A.
95. Shiomi M, Ito T. Effects of cerivastatin sodium, a new inhibitor of HMG- CoA reductase, on plasma lipid levels, progression of atherosclerosis, and the lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 961-968.
96. Simons L.A, Sullivan D, Simons J, et al. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998 Mar; 137: 197-203.
97. Sotomayor M.A, Herrera M.D, Marhuenda E, Andriansitohaina R. Characterization of endothelial factors involved in the vasodilatory effect of simvastatin in aorta and small mesenteric artery of the rat. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1179-1187
98. Sotomayor M.A, Perez-Guerrero C, Herrera M.D, Marhuendo E. Effect of simvastatin on vascular smooth muscle responsiveness: involvement of Ca^{+2} homeostasis. *Eur J Pharmacol* 2001; 415: 217-224.
99. Sparrow C.P, Burton C.A, Hernandez M, Mundt S, Hassing H, Patel S, Rossa R, Hermanowski- Vosatka A, Wang P.R, Zhang D, Peterson L, Detmers P.A, Chao Y.S, Wright S.D. Simvastatin has anti-inflammatory and anti-atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 115-121.
100. Stein E.A. New statins and new doses of older statins. *Current Atherosclerosis Reports* 2001; 3: 14-18.
101. Stern R.H, Gibson D.M, Whitfield L.R. Cimetidine does not alter atorvastatin pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Feb; 53: 475-8.

102. Strandberg T.E, Vanhanen H, Tikkanen M.J. Effect of statins on c-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353: 118-119.
103. Straznicki N.E, Howes L.G, Lam W, Louis W.J. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 582-586.
104. Takemoto Masao , Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1712-1719.
105. Tannous M, Cheung R, Vignini A ve arkadaşları. Atorvastatin increases ecNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost* 1999; 82 (5): 1390-4.
106. Taskinen M-R. Strategies for the management of diabetic dyslipidaemia. *Drugs* 1999; 58 Suppl. 1:47-51.
107. Tesfamariam B, Frochlich B.H, Gregg R.E. Differential effects of pravastatin, simvastatin and atorvastatin on Ca^{2+} release and vascular reactivity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 34: 95-101.
108. The Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339 (19): 1349-1357.
109. Topal G, Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Özdemir O. Relaxing effects of HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin on isolated rat aorta [abstract]. NATO-ASI Conference on Vascular Endothelium: Source and target of inflammatory mediators, 24 June-3 July 2000 Crete, Greece.
110. Topal G, Uydeş-Doğan B.S, Özdemir O. Relaxing effects of cerivastatin on isolated rat aorta [abstract]. *Fund&Clin Pharmacol* 2001 July; 15(1): 95. 6-9 July 2001 Lyon, France.
111. Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Akpınar B, Özdemir O. Vascular effects of pravastatin and simvastatin on human isolated internal mammary artery. *Fund & Clin Pharm* 1999; 13(1). 3-7 July 1999 Budapest, Hungary.

- 112.Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Güden M, Akpınar B, Sağbaş E, Özdemir O. Effects of a HMG-CoA Reductase inhibitor, etorvastatin on human isolated bypass graft material. NATO-ASI Course on Nitric Oxide: Basic and Clinical Applications. Life Sciences 2000; 317: 201-202. 7-17 Sep 2000 Scily, Italy.
- 113.Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HMG ve arkadaşları. Dose dependent effects of atorvastatin on C-reactive protein in type 2 diabetes mellitus [abstract no. 684-P]. Diabetes 2001 Jun; 50 Suppl. 2 .
- 114.Van Mil A.H.M, Westendorp R.G.J, Bollen E.L.E.M, Lagaay A.M, Blauw G.J. HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of stroke. Drugs 2000; 59: 1-6.
- 115.Wagner A.H, Köhler T, Rückschloss U ve arkadaşları. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. Art Thrombosis Vasc Biol 2000; 20 (1): 61-9.
- 116.Wassmann S, Laufs U, Baeumer A.T, Müller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rösen R, Böhm M, Nickenig G. HMG_Coa reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. Hypertension 2001; 37: 1450-1457.
- 117.Viigimaa M, Valkman R. Lipid-lowering and anti-aggregatory efficacy of atorvastatin in coronary heart disease patients with combined hyperlipidemia [abstract]. Atherosclerosis 1999 May 24; 144 Suppl. 1:24.
- 118.West of Scotland Coronay Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the west of scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Circulation 1998; 97:1440-1445
- 119.Weaver R, Stroes E, Rabelink T.J. Nitric oxide and hypercholesterolemia: A matter of oxidation and reduction? Atherosclerosis 1998; 137: S51-S60.
- 120.Wiesbauer F, Kaun C, Bodlaj G. HMG- CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular smooth muscle cells in vitro (abstract). J Am Coll Cardiol 2000; 35 (suppl). A:311 A.

121. Wilson S.H, Simari R.D, Best P.J.M, Peterson T.E, Lerman L.O, Aviram M, Nanth K.A, Holmes D.R, Lerman A. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:122-128.
122. Yang B-B, Smthers J.A, Abel R.B, et al. Effects of Maalox TC on pharmacokinetics and pharmacodynamics of atorvastatin [abstract]. *Pharm Res* 1996; 13 (9) Suppl.: S437.
123. Yang Z, Kozai T, Van de Loo B, Viswambharan H, Lachat M, Turina M.I, Malinski T, Lüscher T.F. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1691-7.

