

Θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων με λοβαστατίνη

Γ. Βέργουλας, Γρ. Μυσερλής, Φ. Σολωνάκη, Α. Κατσαβέλη,
Π. Παγκίδης, Γ. Ίμβριος, Β. Παπανικολάου, Δ. Τακούδας, Α. Αντωνιάδης

Κέντρο Μεταμόσχευσης Οργάνων, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Ιπποκράτειο Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

Η εργασία αυτή παρουσιάστηκε υπό την μορφή poster στο 32ο Συνέδριο της EDTA που έγινε τον Ιούνιο του 1995 στην Αθήνα.

Περίληψη: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να ερευνηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λοβαστατίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (MN). Δεκαπέντε υπερχοληστεριναιμικοί (ολική χοληστερόλη ≥ 240 mg/dl) ασθενείς (7 άνδρες) με MN, μέσης ηλικίας 45 ετών (διακύμανση 27-58 έτη), με μέση παρακολούθηση 29,8 μήνες (διακύμανση 12-85 μήνες), υπό τριπλή ανοσοκαταστολή (κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, μεθυλοπρεδνιζολόνη), με σταθερή νεφρική λειτουργία και σωματικό βάρος εντός του φυσιολογικού για το φύλο, την ηλικία και το ύψος τους, έλαβαν 10 mg/d λοβαστατίνης για τρεις μήνες. Μελετήθηκαν η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια και οι απολιποπρωτείνες A1 και B του ορού πριν και μετά τη θεραπεία με λοβαστατίνη. Με ηλεκτροφόρηση προσδιορίστηκαν τα χυλομικρά και οι προ B, B και A λιποπρωτείνες. Επίσης στις ίδιες χρονικές στιγμές μετρήθηκαν η κρεατινίνη ορού, οι

ηλεκτρολύτες του ορού K, Na, Ca, P, η CPK, οι τρανσαμινάσες του ορού SGOT, SGPT και τα ολικά λευκώματα των ασθενών. Η νεφρική λειτουργία των ασθενών παρέμεινε σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, δε διαπιστώθηκαν ηλεκτρολυτικές μεταβολές ούτε μεταβολές της CPK και των τρανσαμινάσων. Τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και το profil των λιποπρωτεϊνών δεν άλλαξαν αλλά υπήρξε σημαντική πτώση των επιπέδων της ολικής και της LDL-χοληστερόλης από $305,0 \pm 55,5$ mg/dl σε $254,53 \pm 29,87$ mg/dl ($p = 0,004$) και από $200,35 \pm 46,17$ mg/dl σε $158,20 \pm 36,28$ mg/dl ($p = 0,010$) αντίστοιχα. Συμπερασματικά η χορήγηση μικρών δόσεων λοβαστατίνης είναι ασφαλής σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς που έχουν λάβει νεφρικό μόσχευμα και βρίσκονται σε τριπλή ανοσοκαταστολή και μειώνει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης.

Ιπποκράτεια 1997, 1: 151-158.

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι υπεύθυνες για το υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων^{1,2} μετά δε το πρώτο έτος της μεταμόσχευσης αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου³.

Η αρτηριοσκλήρυνση, ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων, είναι συχνή στους νεφροπαθείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης και εφ' όσον υπάρχει συνεχίζει να εξελίσσεται και μετά από τη μεταμόσχευση⁴.

Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση της αρτηριοσκλήρυνσης⁵ και η υπερλιπιδαιμία είναι ένας από τους πιο σημαντικούς^{5,6}. Διαταραχές των λιπιδίων και του μεταβολισμού των υδατανθράκων παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁷⁻¹⁰, η δε αντίσταση στην ινσουλίνη διαπιστώνεται σε υψηλό ποσοστό ασθενών που βρίσκονται σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας^{10,11}. Μετά τη μεταμόσχευση η υπερλιπιδαιμία είναι πιο έντονη και θεωρείται ότι σε αυτό συμβάλλουν η κυκλοσπορίνη και η κορτιζόνη⁹, τα υψηλά επίπεδα των λιπιδίων πριν από τη μεταμόσχευση¹² καθώς και τα διουρητικά

νιση της αρτηριοσκλήρυνσης⁵ και η υπερλιπιδαιμία είναι ένας από τους πιο σημαντικούς^{5,6}. Διαταραχές των λιπιδίων και του μεταβολισμού των υδατανθράκων παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁷⁻¹⁰, η δε αντίσταση στην ινσουλίνη διαπιστώνεται σε υψηλό ποσοστό ασθενών που βρίσκονται σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας^{10,11}. Μετά τη μεταμόσχευση η υπερλιπιδαιμία είναι πιο έντονη και θεωρείται ότι σε αυτό συμβάλλουν η κυκλοσπορίνη και η κορτιζόνη⁹, τα υψηλά επίπεδα των λιπιδίων πριν από τη μεταμόσχευση¹² καθώς και τα διουρητικά

και οι β-αναστολεις¹³.

Ο ρόλος της κυκλοσπορίνης στην πρόκληση υπερλιπιδαιμίας μετά τη νεφρική μεταμόσχευση αρχικά αμφισβητήθηκε¹⁴, σήμερα όπως υπάρχουν κλινικά στοιχεία ότι η κυκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσει υπερλιπιδαιμία δια της αύξησης των επιπέδων των LDL και VLDL λιποπρωτεϊνών¹⁵⁻¹⁸, ενώ για τα κορτικοστεροειδή έχει αποδειχθεί ότι η θεραπευτική τους δόση σχετίζεται αναλογικά με την υπερλιπιδαιμία¹⁹. Τόσο η κυκλοσπορίνη όσο και η κορτιζόλη θεωρούνται διαβητογόνοι παράγοντες και υπολογίζεται ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 10% αναπτύσσει τελικά μεταμοσχευτικό σακχαρώδη διαβήτη με αποτέλεσμα ο σακχαρώδης διαβήτης να παρατηρείται πιο συχνά μετά τη μεταμόσχευση^{20,21}. Εκτός από την αυξημένη συγκέντρωση των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, οι μεταβολές στη σύνθεση²² και η τάση για οξειδωση^{23,24} των λιποπρωτεϊνών μπορεί να παίζουν ρόλο στην αρτηριοσκλήρυνση των μεταμοσχευμένων ασθενών, υπόθεση που ενισχύεται από την πρόσφατη διαπίστωση ότι οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα της υποτάξης LDL B, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, αυξημένη τάση για οξειδωτική τροποποίηση και αυξημένους τίτλους αυτοαντισωμάτων κατά της MDA-LDL²⁵.

Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού υπό τριπλή ανοσοκαταστολή παρουσιάζουν αύξηση της ολικής χοληστερόλης που οφείλεται σε άνοδο της LDL και HDL χοληστερόλης παρά την ελαφρά πτώση της VLDL-χοληστερόλης, ενώ τα ολικά και VLDL τριγλυκερίδια παραμένουν στην ουσία αμετάβλητα με μια ελαφρά πτώση των LDL τριγλυκεριδίων²⁶.

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με αγγειακές βλάβες χρόνιας απόρριψης στο νεφρικό μόσχευμα παρουσιάζουν πολύ εντονότερες διαταραχές λιπιδίων συγκρινόμενοι με μεταμοσχευμένους ασθενείς που έχουν σταθερή νεφρική λειτουργία²⁷ και ότι η ανάπτυξη ιστοπαθολογικών βλαβών στα αγγεία συμβατών με χρόνια απόρριψη (ΧΑΑ), που αποτελούν άριστο προγνωστικό στοιχείο επακόλουθης απώλειας μοσχεύματος, συνδέονται με έντονες διαταραχές λιπιδίων πριν από τη μεταμόσχευση^{28,29}.

Μέχρι πρόσφατα η διαίτα χαμηλής χοληστερόλης και η απώλεια βάρους ήταν τα μόνα μέτρα που παίρνονταν για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας των ασθενών αυτών^{12,30}. Σήμερα η διαίτα δε θεωρείται αποτελεσματική και επιπλέ-

ον η εμπειρία μας έχει δείξει ότι οι συστάσεις για διαίτα και απώλεια βάρους πολύ συχνά δεν εφαρμόζονται.

Η χρησιμοποίηση φαρμακευτικών παραγόντων σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία στο γενικό πληθυσμό έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου και της αθηροσκλήρυνσης και ελαττώνει τη θνητότητα και τα βαρεια στηθαγικά επεισόδια σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο^{31,32}. Η χρήση υπολιπιδαιμικών παραγόντων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς θεωρείται από πολλούς επιβεβλημένη, ιδιαίτερα στους ασθενείς που παίρνουν κυκλοσπορίνη, η οποία τους καθιστά περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας από αυτούς που παίρνουν μόνο κορτιζόνη και αζαθειοπρίνη³³. Οι αναστολεις της αναγωγής του 3-υδροξυ-3 μεθυλογλουταρύλο-συνενζύμου Α (HMG-CoA), στους οποίους ανήκει και η λοβαστατίνη, είναι οι πλέον κατάλληλοι παράγοντες μείωσης της ολικής χοληστερόλης σε πολλές κατηγορίες ασθενών³⁴. Οι αναστολεις αυτοί εμποδίζουν τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ και έτσι αναστέλλουν τη σύνθεση της χοληστερόλης σε επίπεδο ηπατικού κυττάρου. Επίσης προάγουν τη δέσμευση και είσοδο της LDL-χοληστερόλης στο ηπατοκύτταρο από το πλάσμα. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργειά τους είναι η ραβδομυόλυση και έχουν αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις, ειδικά σε συγχορήγηση στατινών και κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς³⁴. Η παρούσα εργασία είχε σκοπό τη μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του υπολιπιδαιμικού παράγοντα λοβαστατίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που έπαιρναν κυκλοσπορίνη.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν δεκαπέντε ασθενείς που είχαν λειτουργούν νεφρικό μόσχευμα (7 άνδρες) και ολική χοληστερόλη ορού ≥ 240 mg/dl παρά την επί τρίμηνο διαιτητική θεραπεία χαμηλής χοληστερόλης με μέσο χρόνο παρακολούθησης 29,8 μήνες (διακύμανση 12-85 μήνες). Η μέση ηλικία τους ήταν $45,31 \pm 13,24$ (M \pm SD) χρόνια (διακύμανση 27-58 χρόνια) και το μέσο σωματικό βάρος τους ήταν $66,53 \pm 10,25$ Kg (διακύμανση 50-92 Kg). Οι ασθενείς έπαιρναν τριπλή ανοσοκαταστολή (αζαθειοπρίνη 1,0-1,5 mg/KgBΣ/24h, κυκλοσπορίνη 3-4 mg/Kg BΣ/24h και μεθλοπρεδνιζολόνη ισοδύναμη με 0,08-0,10 mg/kgBΣ/24h πρεδνιζολόνης), είχαν λάβει νεφρικό μόσχευμα τουλάχιστον ένα χρόνο πριν ενταχθούν στη μελέτη και είχαν σταθερή νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού πριν από τη μεταμόσχευση $1,42 \pm 0,62$ mg/dl). Πριν από την έναρξη χορήγησης λοβαστατίνης σε δύο από

τους ασθενείς προηγήθηκε δίαιτα απίσχανσης λόγω υπερβολικού, για την ηλικία, το φύλο και το ύψος τους, σωματικού βάρους. Από τη μελέτη αυτή αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας ή ενεργού λοιμώξης το τελευταίο τρίμηνο, ασθενείς που έπασχαν από μυοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοειδοπάθεια, γυναίκες σε εγκυμοσύνη, ασθενείς με λευκωματουρία > 250 mg/d ή κρεατινίνη ορού > 2,5 mg/dl και ασθενείς που έπαιρναν β-αναστολείς, διουρητικά ή άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες. Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν επίπεδα τρανσαμινασών, κρεατινικής φωσφοκινάσης ή αλκαλικής φωσφατάσης άνω του φυσιολογικού ορίου.

Πρωτόκολλο

Οι υποψήφιοι να ενταχθούν στη μελέτη ασθενείς, έπαιρναν οδηγίες, γραπτά και προφορικά, στο Εξωτερικό Ιατρείο του Κέντρου Μεταμοσχεύσεων για τη δίαιτα που έπρεπε να ακολουθήσουν. Η δίαιτα ήταν χαμηλής περιεκτικότητας σε ακόρεστα λιπαρά οξέα με πηλίκο πρωτεϊνών/σακχάρων μικρότερο της μονάδας, προσαρμοσμένη πρόσληψη θερμίδων, με περιεχόμενο φυτικών ινών 25-30 γραμμάρια την ημέρα και περιεχομένη χοληστερόλη < 300 mg/d. Οι ασθενείς που εντάσσονταν στη μελέτη της λοβαστατίνης ήταν αυτοί που μετά από τρίμηνη δίαιτα εξακολουθούσαν να έχουν χοληστερόλη > 240 mg/dl. Στους ασθενείς αυτούς χορηγούνταν λοβαστατίνη σε δόση 10 mg κάθε βράδυ και για χρονικό διάστημα τριών μηνών. Σε όλους τους ασθενείς τονίζονταν η ανάγκη να διατηρήσουν τις διαιτητικές τους συνήθειες. Οι ασθενείς της μελέτης εξετάζονταν στο ΕΙ από τον ίδιο γιατρό στις εβδομάδες 0,4,8 και 12 και όλα τα προβλήματα τους καταγράφονταν.

Οι μετρήσεις των λιπιδίων και λοιπών βιοχημικών παραγόντων έγιναν στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας του Νοσοκομείου μας. Η αιμοληψία γίνονταν μετά από δεκαεξάωρη νηστεία. Μετρήθηκαν πριν και μετά το πέρας της τρίμηνης θεραπείας τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, τα φωσφολιπίδια, οι απολιποπρωτεΐνες Α1 και Β και προσδιορίστηκαν με ηλεκτροφόρηση οι λιποπρωτεΐνες Α, Β και προ-Β. Τέλος προσδιορίστηκαν η κρεατινίνη του ορού, οι ηλεκτρολύτες Κ, Να, Ca, Ρ, η CPK, οι τρανσαμινάσες (SCOT, SGPT), τα ολικά λευκώματα και η λευκωματίνη του ορού. Ο προσδιορισμός της ολικής χοληστερόλης έγινε με ενζυμική μέθοδο που βασίζεται στην απελευθέρωση της χοληστερόλης από τους εστέρες της, παραγωγή διαλύματος ερυθρού χρώματος, η ένταση του οποίου είναι ανάλογη με την ποσότητα της χοληστερόλης στον ορό και τελικά προσδιορισμός με φωτομέτρηση. Ο προσδιορισμός της HDL-χοληστερόλης έγινε με την ίδια μέθοδο με τη διαφορά ότι προηγήθηκε καθίζηση και απομάκρυνση της LDL και VLDL χοληστερόλης με φωσφοροβόλφραμικό Mg. Ο προσδιορισμός των τριγλυκεριδίων έγινε με ενζυμική μέθοδο απελευθέρωσης της γλυκερόλης των τριγλυκεριδίων και τελική παραγωγή διαλύματος με κόκκινο χρώμα, η ένταση του οποίου είναι ανάλογη με την ποσότητα των τριγλυκεριδίων του ορού. Ο προσδιορισμός της LDL-χοληστερόλης έγινε εμμέσως από την ολική χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια βάσει του τύπου Friedwald (LDL-χοληστερόλη=ολική χοληστερόλη-HDL χοληστερόλη -1/5 τριγλυκεριδίων). Ο προσδιορισμός των φωσφολιπιδίων έγινε με ενζυμική μέθοδο και στη συνέχεια φωτομέτρηση του παραχθέντος χρώματος, που είναι ανάλογο με τη συγκέντρωσή τους στον ορό (φ.τ. 1,6-2,5 g/l). Ο προσδιορισμός των τρανσαμινασών και της CPK έγινε με ενζυμικές με-

θόδους και ο προσδιορισμός του φωσφόρου με βιοχημική μέθοδο. Ο προσδιορισμός της κρεατινίνης του ορού έγινε με βιοχημική μέθοδο φωτομετρική. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια της Boehringer. Ο προσδιορισμός των απολιποπρωτεϊνών (Α1 και Β) έγινε με θολοσιμετρική μέθοδο. Η αρχή του προσδιορισμού στηρίζεται σε αντιδράσεις αντιγόνου-αντισώματος, που αποδίδουν θολρότητα στο διάλυμα, η ένταση της οποίας είναι ανάλογη με την ποσότητα της απολιποπρωτεΐνης. Η φωτομέτρηση του διαλύματος δίνει την ακριβή συγκέντρωση των λιποπρωτεϊνών στον ορό (αντιδραστήρια Raichem). Η ηλεκτροφόρηση των λιποπρωτεϊνών έγινε με συσκευή ηλεκτροφόρησης Helena με Bufer HR Tris-Barbital pH 8,6-9,0 της Helena και σε ταινίες Lipo-κυτταρίνης II Titan, στα 180 volt, επί 15' λεπτά. Μετά από βαφή έγινε ο προσδιορισμός των λιποπρωτεϊνών με scanning. Ο προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών έγινε σε αναλυτή ηλεκτροδίων, όπου μετρούμε τη διαφορά δυναμικού ιόντων Κ, Να, Ca.

Χρησιμοποιήθηκε το βιοστατιστικό πακέτο SPSS για PC, έκδοση +4, και η στατιστική ανάλυση έγινε με το Student's t test για ζεύγη τιμών. Οι διαφορές θεωρήθηκαν ότι είναι στατιστικά σημαντικές όταν το p ήταν μικρότερο του 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων πριν και μετά τη μελέτη φαίνονται στον πίνακα 1. Η χορήγηση λοβαστατίνης προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων τόσο της ολικής (επίπεδα ολικής χοληστερόλης πριν: 305,00 ± 55,00 mg/dl, μετά: 254,53 ± 29,87 mg/dl, p = 0,004) όσο και της LDL-χοληστερόλης (επίπεδα LDL-χοληστερόλης πριν: 200,35 ± 46,17 mg/dl μετά: 158,20 ± 36,28 mg/dl, p = 0,010). Η HDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή. Η ολική χοληστερόλη παρουσίασε

Πίνακας 1. Επίπεδα ολικής χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων πριν και μετά τη θεραπεία με λοβαστατίνη

	Ολική χοληστ/λη mg/dl	HDL χοληστ/λη mg/dl	LDL χοληστ/λη mg/dl	Τριγλυκερίδια mg/dl
ΠΡΙΝ	350,00*	54,21	200,35**	208,50
	± 55,50	± 14,90	± 46,17	± 166,49
ΜΕΤΑ	254,53*	54,53	158,20**	209,46
	± 29,87	± 15,94	± 36,28	± 91,40

* p = 0.004. **p = 0.010

πτώση 16,72%, η LDL-χοληστερόλη πτώση 21,00% και ο δείκτης LDL/HDL πτώση 20,87% (Πίν. 2). Η κρεατινίνη ορού, οι ηλεκτρολύτες K, Na, Ca, P, οι τρανσαμινάσες SGOT, SGPT, η CPK και η λευκωματίνη του ορού δεν έδειξαν διαφορές πριν και μετά από τη χορήγηση της λοβαστατίνης (Πίν. 3,4). Επίσης τα μετά το πέρας της δοκιμασίας, επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών (Πίν. 5) και η εκατοστιαία αναλογία των συγκεντρώσεων των λιποπρωτεϊνών στην ηλεκτροφόρηση (Πίν. 6) δεν διέφεραν σημαντικά από τα προ της δοκιμασίας ευρήματα αντίστοιχα:

Πίνακας 2. Εκατοστιαία μεταβολή της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και του λόγου LDL/HDL μετά τριμηνή αγωγή με λοβαστατίνη

Ολική χοληστερόλη	16,72% ↓
LDL Χοληστερόλη	21,00% ↓
LDL/HDL Χοληστερόλη	20,87% ↓

Πίνακας 3. Τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού και των ηλεκτρολυτών K, Na, Ca και P πριν και μετά τη θεραπεία με λοβαστατίνη

	Κρεατινίνη ορού mg/dl	K ορού mmol/l	Na ορού mmol/l	Ca ορού mg/dl	P ορού mg/dl
ΠΡΙΝ	1,42	4,77	143,66	9,72	3,28
	±	±	±	±	±
	0,62	0,54	6,07	0,59	0,89
ΜΕΤΑ	1,39	4,63	143,33	9,68	3,35
	±	±	±	±	±
	0,61	0,60	5,35	0,63	0,82

* p = NS

Πίνακας 4. Τα επίπεδα της CPK, SGOT, SGPT και της λευκωματίνης του ορού πριν και κατά το πέρας της περιόδου χορήγησης λοβαστατίνης

	CPK iu/l	SGOT iu/l	SGPT iu/l	Λευκ/τινή gr/dl
ΠΡΙΝ	16,66	25,93	25,93	4,20
	±	±	±	±
	9,75	9,57	10,21	0,39
ΜΕΤΑ	18,66	22,53	22,20	4,08
	±	±	±	±
	12,45	8,70	8,31	0,50

* p = NS

Πίνακας 5. Η εκατοστιαία αναλογία των λιποπρωτεϊνών του ορού στην ηλεκτροφόρηση πριν και μετά την τριμηνή θεραπεία με λοβαστατίνη

Ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών			
	B %	ΠροB %	A %
ΠΡΙΝ	51,97	22,24	27,59
	±	±	±
	7,22	9,95	16,83
ΜΕΤΑ	51,96	20,40	28,84
	±	±	±
	7,09	10,28	7,56

* p = NS

Πίνακας 6. Τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών A1 και B και των φωσφολιπιδίων στον ορό πριν και μετά τη θεραπεία με λοβαστατίνη

	Από A1 mg/dl	Από B mg/dl	Φωσφολιπίδια g/l
ΠΡΙΝ	140,84	114,3	2,59
	±	±	±
	42,45	32,75	0,45
ΜΕΤΑ	144,69	120,0	2,52
	±	±	±
	40,54	25,06	0,41

* p = NS

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μέχρι πρόσφατα, η με φάρμακα αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας στις μεταμοσχεύσεις νεφρού ήταν πολύ περιορισμένη και αυτό οφείλονταν στα ερωτήματα εάν υπάρχει ένδειξη για θεραπεία, ποια είναι η κατάλληλη θεραπεία, καθώς και στις ανεπιθύμητες δράσεις των μέχρι σήμερα γνωστών υπολιπιδαιμικών παραγόντων. Η βασική στρατηγική σε όλες τις υπολιπιδαιμικές θεραπείες των ασθενών αυτών ήταν η διαιτητική προσέγγιση. Πρόσφατες όμως εργασίες έχουν δείξει ότι η διαίτα δεν έχει κανένα αποτέλεσμα^{35,36}. Από την άλλη μεριά αναδρομική μελέτη πολλών εργασιών έδειξε ότι οι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες με εξαίρεση την κλοφιβράτη είναι ωφέλιμοι στην αντιμετώπιση των περισσότερων περιπτώσεων υπερλιπιδαιμίας στο γενικό πληθυσμό³⁷ και ότι οι γνωστοί υπολιπιδαιμικοί παράγοντες έχουν το ίδιο υπολιπιδαιμικό αποτέλεσμα και στους ασθενείς

νείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Η γνώση ότι η υπερλιπιδαιμία είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες της αρτηριοσκλήρυνσης, που αποτελεί τον βασικό παράγοντα του υψηλού ποσοστού θανάτων από αγγειακά επεισόδια στους ασθενείς αυτούς^{1,3}, η διαπίστωση ότι η υπολιπιδαιμική θεραπεία με φάρμακα στις μεταμοσχεύσεις καρδιάς είναι επωφελής³⁸ και η εμφάνιση εργασιών που υποστηρίζουν ότι πιθανόν η υπερλιπιδαιμία των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού παίζει ρόλο και στην εμφάνιση της χρόνιας απόρριψης του νεφρικού μοσχεύματος μας οδήγησαν στην απόφαση να χρησιμοποιήσουμε υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή.

Οι δεσμευτικές ρητίνες του χολικού οξέος, το νικοτινικό οξύ και το probucol αποκλείστηκαν για τις ανεπιθύμητες δράσεις που παρουσιάζουν σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού³⁹⁻⁴¹. Από τις φιμπράτες και τις στατίνες, που είναι αποτελεσματικοί και καλά ανεκτοί υπολιπιδαιμικοί παράγοντες^{42,43}, χρησιμοποιήσαμε την λοβαστατίνη που σε πρόσφατες πειραματικές μελέτες αναφέρεται ότι έχει και την ιδιότητα να ελαττώνει την ενδοσπειραματική πίεση⁴⁴. Επειδή έχει αποδειχθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης με κυκλοσπορίνη αυξάνει τα επίπεδά τους στο πλάσμα⁴⁵, η λοβαστατίνη χορηγήθηκε στη δόση των 10 mg/d, η οποία καθιστά την πιθανότητα ραβδομύλωσης ακόμη μικρότερη από το ποσοστό 0,5% που αναφέρεται διεθνώς³⁴.

Η λοβαστατίνη σε δόση 40 mg δύο φορές την ημέρα προκαλεί μέση ελάττωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης κατά 33% και 41% αντίστοιχα στο γενικό πληθυσμό³⁴. Η πτώση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης, που καταγράφηκε μετά την επί τρίμηνο χορήγηση της λοβαστατίνης σε δόση 10 mg/d στους ασθενείς μας, ήταν 16,72% και 21,0% αντίστοιχα και ήταν στατιστικά σημαντική (Πίν. 1). Η ελάττωση της ολικής και LDL χοληστερόλης δε διέφερε σημαντικά από αυτήν που παρατηρήθηκε σε μεταμοσχευμένους ασθενείς υπό διπλή ανοσοκαταστολή που πήραν 20 mg λοβαστατίνης την ημέρα (21% και 28% αντίστοιχα), καθώς και από αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία που πήραν ημερήσια δόση λοβαστατίνης 20 mg^{42,46,47}. Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Μικρές αυξήσεις, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, παρατηρήθηκαν σε

μεταμοσχευμένους και μη ασθενείς οι οποίοι έπαιρναν τη διπλάσια έως οκταπλάσια ημερήσια δόση λοβαστατίνης από τη δόση που χορηγήσαμε εμείς^{34,42}. Η λοβαστατίνη στη δόση των 10 mg/d δεν είχε σημαντική επίδραση επί των επιπέδων της A1 και B απολιποπρωτεΐνης και των φωσφολιπιδίων του ορού. Η χορήγηση 40 mg λοβαστατίνης δύο φορές την ημέρα σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς προκάλεσε 29% πτώση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης B και 9% αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης A1³⁴. Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα η δόση των 20 mg την ημέρα προκάλεσε 9% πτώση της απολιποπρωτεΐνης B που δεν ήταν στατιστικά σημαντική και καμία μεταβολή στην απολιποπρωτεΐνη A1⁴². Η μελέτη μας δεν έδειξε αξιόλογη μεταβολή των απολιποπρωτεϊνών A1 και B και των φωσφολιπιδίων (Πίν. 6). Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων δεν παρουσίασαν μεταβολή και τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά του Kasiske και των συνεργατών του⁴², όπου χορηγήθηκε λοβαστατίνη σε δόση 20 mg/d. Σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς που πήραν λοβαστατίνη σε δόση που κυμαίνονταν από 20 έως 80 mg την ημέρα διαπιστώθηκε πτώση των τριγλυκεριδίων της τάξης του 13-28%. Η ηλεκτροφόρηση των λιποπρωτεϊνών δεν έδειξε σημαντική μεταβολή των επιπέδων τους μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (Πίν. 5).

Έχει αναφερθεί ότι η λοβαστατίνη, όταν χορηγήθηκε σε δόση 40-80 mg/d μαζί με κυκλοσπορίνη, προκάλεσε ραβδομύλωση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια^{48,49}. Στην παρούσα μελέτη δεν καταγράφηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου. Οι ασθενείς μας δεν παρουσίασαν άλγη των κάτω άκρων ή μυαλγίες. Παρά το γεγονός ότι όλοι έπαιρναν αζαθειοπρίνη και κυκλοσπορίνη δε διαπιστώθηκαν φαινόμενα ηπατοτοξικότητας. Τα επίπεδα της ΨΡΚ, καθώς και οι τρανσαμινάσες του ορού των ασθενών μας παρέμειναν σε φυσιολογικά όρια σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (Πίν. 4) και οι ηλεκτρολύτες του ορού K, Na, Ca, P δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή (Πίν. 3). Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η λοβαστατίνη χορηγούμενη σε μικρή δόση σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων υπό τριπλή ανοσοκαταστολή προκαλεί σημαντική πτώση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης, ενώ παράλληλα δεν έχει ηπατοτοξική δράση ούτε προκαλεί ραβδομύλωση. Μπορεί λοιπόν να θεωρηθεί ασφαλής και αποτελεσματική η δόση των 10 mg/d μια και φαίνεται ότι οι θεραπείες στις οποίες χρησιμοποιή-

θηκε η διπλάσια δόση του φαρμάκου δεν είχαν σημαντικές διαφορές, όσον αφορά το αποτέλεσμα. Τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι ελάττωση 1% της ολικής χοληστερόλης ελαττώνει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου κατά 2% σε άτομα με πρωτοπαθή υπερλιπιδαιμία³¹. Παρ' όλο που σε όλους τους ασθενείς μας δεν επιτεύχθηκαν τα επιθυμητά επίπεδα ολικής χοληστερόλης (<240 mg/dl) και LDL-χοληστερόλης (< 130 mg/dl), εάν δεχθούμε ότι τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας έχουν εφαρμογή και στη δευτεροπαθή υπερλιπιδαιμία ασθενών με νεφρικό μόσχευμα, τότε θα πρέπει να αναμένεται σημαντική συμβολή της λοβαστατίνης στην ελάττωση της θνητότητας και νοσηρότητας των ασθενών αυτών στο απώτερο μέλλον. Θα μπορούσαμε επίσης να υποθέσουμε ότι η λοβαστατίνη μπορεί να αναστείλει την εμφάνιση ή να επιβραδύνει την εξέλιξη ενδονεφρικής αγγειακής νόσου σε ασθενείς με χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος, εάν δεχθούμε ότι τα νεφρικά μοσχεύματα συμπεριφέρονται όπως τα καρδιακά μοσχεύματα απέναντι στους υπολιπιδαιμικούς αυτούς παράγοντες³⁸.

ABSTRACT

Vergoulas G, Miserlis Gr, Solonaki F, Katsaveli A, Pagidis P, Imvrios G, Papanikolaou V, Takoudas D, Antoniadis A. Treatment of hypercholesterolemia of renal allograft recipients with lovastatin. Hippokratia 1997, 1: 151-158.

The aim of this study was to investigate the safety and efficacy of lovastatin in hyperlipidemic renal transplant patients. Fifteen hypercholesterolemic (total cholesterol >240 mg/dl) renal transplant recipients (7 men) with mean age 45 years (range 27-58 years), mean follow up 29.8 months (range 12-85 months), triple drug immunosuppression (cyclosporine A, azathioprine, methylprednisolone) stable renal function and weight in the normal range for sex, age and height, received 10 mg/d lovastatin for three months. Serum total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, phospholipids, apolipoproteins A, Apo B were measured before and after treatment with lovastatin. Lipoprotein electrophoresis for chylomicrons, pro B, B and A lipoproteins was done at the same time. Also serum creatinine, K, Na, Ca, P, CPK, SGOT, SGPT and total protein were measured. Graft function remained stable during the study period, there were no electrolyte disturbances and no change of CPK and transaminase levels was

noticed. HDL cholesterol, triglycerides and lipoprotein profile did not change but there was significant fall of total cholesterol and LDL cholesterol levels from 305 ± 55.5 mg/dl to 254.5 ± 29.87 mg/dl ($p = 0.004$) and from 200.35 ± 46.17 mg/dl to 158.20 ± 36.28 mg/dl ($p = 0.010$) respectively. In conclusion low dose lovastatin treatment to hyperlipidemic renal allograft recipients under triple drug immunosuppression is safe and lowers significantly total and LDL cholesterol levels.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gunnarsson R, Lofmark R, Nordlander R, Nyquist O, Groth CG. Acute myocardial infarction in renal transplant recipients: Incidence and prognosis. *Eur Heart J* 1984, 5: 218-21.
2. Gruber AS, Pescovits MD, Simmons RL, et al. Thromboembolic complications in renal allograft recipients. *Transplantation* 1987, 44: 775-8.
3. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgreen G. Ischemic heart disease - a major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995, 60: 451-7.
4. Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, Merrill JP. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1975, 7: 167-175.
5. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988, 84: 985-92.
6. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991, 88: 1785-92.
7. Φαλτσής Σ, Βαγιωνάς Γ, Βέργουλας Γ, Μελισσαρίδης Γ. Παρατηρήσεις επί της διαταραχής των λιπιδίων σε ουραιμικούς αρρώστους υπό συντηρητική αγωγή και αιμοκάθαρση. *Αρχεία Ιατρικών Εταιρειών* 1978, 4: 187-90.
8. Βαγιωνάς Γ, Βέργουλας Γ, Κιουρτσόγλου Ν, Καμπουράκης Γ, Φαλτσής Σ. Μεταβολές τριγλυκεριδίων-γλυκερίνης επί ασθενών πασχόντων εκ ΧΝΑ. *Πρακτικά Ιου Πανελληνίου Συνεδρίου Νεφρολογίας*, 1980: 232-8, Θεσσαλονίκη.
9. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991, 39: 169-83.
10. Mak RHK, De Fronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nefron* 1992, 61: 377-82.
11. Βαγιωνάς Γ, Βέργουλας Γ, Μπεζάζη-Παπακωνσταντίνου Ε, Λαζαρίδου Π, Φαλτσής Σ. Μεταβολές της καμπύλης σακχάρου και ινσουλίνης μετά ενδοφλέβια και per os χορήγηση γλυκόζης σε ουραιμικούς αρρώστους. *Πρακτικά 2ου Πολυθεματικού Παγκρήτειου Συνεδρίου* 1982, Α: 354-61, Κρήτη.
12. Kasiske BL, Umen AJ. Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* 1987, 66: 309-16.
13. *Leading article*. Antihypertensive drugs, plasma lipids,

- and coronary disease. *Lancet* 1980, ii: 19-20.
14. *Rosman J, Evequoz D, Landmann J, Thiel G.* Cyclosporine A has no impact on alterations of the lipid profile after renal transplantation. *Transplant Int* 1992, 5(Suppl 1): S532-S535.
 15. *Drueke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevalier A, Kreis H.* Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 1991, 39(Suppl 31): S24-S28.
 16. *Edwards BD, Bhatnagar D, Mackness MI, et al.* Effect of low dose cyclosporin on plasma lipoproteins and markers of cholestasis in patients with psoriasis. *Q J Med* 1995, 88: 109-113.
 17. *Hricik DE, Bartucci MR, Mayers JT, Shulak JA.* The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporin-treated kidney and kidney-pancreas transplant patients. *Transplantation* 1992, 54: 868-71.
 18. *Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M, O'Connor B, Seed M, Brown EA.* Does cyclosporin increase lipoprotein (a) concentrations in renal transplant recipients? *Lancet* 1993, 341: 268-70.
 19. *Chan MK, Varghese Z, Moorhead JE (editorial).* Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 1981, 19: 625-37.
 20. *Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Burke G, Miller J.* Posttransplant Hyperglycemia. *Transplantation* 1989, 47: 278-81.
 21. *Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, et al.* Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporin era-an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991, 51: 343-7.
 22. *Telci A, Salmayenli N, Aydin AE, Yamaner S, Sivas A, Eldegez U.* Serum lipids and apolipoprotein concentration in renal transplant patients. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992, 30: 847-50.
 23. *Apanay DC, Neylan JF, Ragad MS, Sgoutas DS.* Cyclosporin increases the oxidability of low-density lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplantation* 1994, 58: 663-9.
 24. *Dimeny E, Fellstrom B.* Metabolic abnormalities in renal transplant recipients. Risk factors and predictors of chronic graft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12: 21-4.
 25. *Ghanem H, van den Dorpel MA, Weimar W, Man in't Veld AJ, El-Kannishy MH, Janssen H.* Increased low density lipoprotein oxidation in stable kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1996, 49: 488-93.
 26. *Dimeny E, Wahlberg J, Lithell H, Fellstrom B.* Hyperlipidemia in renal transplantation - risk factor for long term graft outcome. *Eur J Clin Invest* 1995, 25: 574-83.
 27. *Dimeny E, Fellström B, Larsson E, Tuvfeson G, Lithell H.* Chronic vascular rejection and hyperlipoproteinemia in renal transplant patients. *Clin Transplant* 1993, 7: 482-90.
 28. *Dimeny E, Wahlberg J, Larsson E, Fellstrom B.* Can histopathological findings in early renal allograft biopsies identify patients at risk for chronic vascular rejection? *Clin Transplant* 1995, 9: 79-84.
 29. *Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, et al.* Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 1994, 57: 68-72.
 30. *Grundy SM.* Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 1990, 37: 847-53.
 31. *Lipid Research Clinic Program.* The lipid research clinics coronary primary prevention trial: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984, 251: 351-6.
 32. *The scandinavian simvastatin survival study group.* Randomised trial of cholesterol lowering in 444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994, 334: 1765-9.
 33. *Verpooten GA, Cools FJ, Van der Planken MG, et al.* Elevated plasminogen activator inhibitor levels in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11: 347-51.
 34. *Tobert JA.* Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988, 62: 28J-34J.
 35. *Moore RA, Callahan MF, Cody M, Adams PL, et al.* The effect of American heart association step one diet on hyperlipidemia following renal transplantation. *Transplantation* 1990, 49: 60-2.
 36. *Tonstad S, Holdaas H, Gorbritz C, Ose L.* Is dietary intervention effective in post-transplant hyperlipidemia? *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 82-5.
 37. *Law MR, Thomson SG, Wald NJ.* Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *Brit Med J* 1994, 308: 373-9.
 38. *Reichart B, Meiser B, Wenke C, Brandl U, Seidel D, Thiery J.* What is the role of lipid lowering therapy in heart-allograft failure? *Kidney Int* 1995, 48, Suppl 52: S52-S55.
 39. *Keogh A, Day R, Critcheli L, Duggin G, Baron D.* The effect of food and cholestyramine on the absorption of cyclosporine in cardiac transplant patients. *Transplant Proc* 1988, 20: 27-30.
 40. *Wanner C, Bartens W, Galle J.* Clinical utility of antilipidemic therapies in chronic renal allograft failure. *Kidney Int* 1995, 48 (Suppl 52): S60-S2.
 41. *Sundararajan V, Cooper DKC, Muchmore J, et al.* Interaction of cyclosporine and probucol in heart transplanted patients. *Transplant Proc* 1991, 23: 2028-32.
 42. *Kasike BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, Goryance JM, Rao KV.* Lovastatin treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1990, 49: 95-100.
 43. *Chan TM, Cheng IKP, Tam SCF.* Hyperlipidemia after renal transplantation: Treatment with gemfibrozil. *Nephron* 1994, 67: 317-21.
 44. *O'Donnell M, Kasike B, Schmitz P, Katz S, Keame W.* Contrasting effects of lovastatin and enalapril on glomerular injury in Dahl salt-sensitive rats. *Kidney Int* 1990, 37: 391.
 45. *Arnadottir M, Eriksson L-O, Thysell H, Karkas JD.* Plasma concentration profiles of simvastatin 3 Hydroxy-

- 3-Methylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron* 1993, 64: 410-3.
46. *The Lovastatin Study Group II*. Therapeutic response to lovastatin in non familial hypercholesterolemia. *JAMA* 1986, 256: 2829-34.
47. *Tikkanen MJ, Helve E, Jaattela J, et al*. Comparison between lovastatin and gefibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia: the Finish multicenter study. *Am J Cardiol* 1988, 62: 35J-39J.
48. *Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J*. Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. *N Engl J Med* 1988, 318: 46.
49. *East C, Alivizatos PA, Grundy SM, Jones PH, Jones PH, Farmer JA*. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1988, 318: 47.

Αλληλογραφία:

Γ. Βέργουλας, Αλκμήνης 53
542 49 - Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Bergoulas, 53, Alkminis Str.
542 49 - Thessaloniki-Greece