

Statinlere Farklı Yaklaşımlar

Different approaches to statins

Uzm. Dr. Uğur BİLGE
Fatih Aile Sağlığı Merkezi, Kütahya

Özet

Dislipidemi tedavisinin temel hedefi olarak LDL kolesterol 10 yıldan fazla bir süredir klinisyenlerin hedefi olmuştur. Statinlerin bu tedavinin temel taşı olmalarına ve LDL kolesterolü potenslerine göre ortalama %30-50 oranında düşürmelerine rağmen hala kullanımıyla ilgili sorunlar vardır. LDL kolesterol seviyesini yoğun olarak düşürmenin ek kardiyovasküler (myokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon ve iskemik inme) fayda gösterip göstermeyeceği randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışması hiperlipidemisi olmayan yüksek duyarlıklı CRP seviyesi yüksek olan hastalarda statin tedavisinin vasküler olayları azaltıp azaltmadığını test etmiştir. JUPITER çalışması hsCRP'nin kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkta anahtar rol oynamasına odaklanmıştır. Heart Protection Study isimli çalışma da statinlerin güvenli bir tedavi seçeneği olduğu

Abstract

In the dyslipidemia management LDL-C as a main target of the therapy was accepted more than a decade. Statins accepted as the corner stones of the therapy are able to decrease LDL-C by a range of approximately 30-50% depending on their potency and dose of the statin administered, their usage are still lower in the clinical practice by physicians. It is still a question for clinicians that if more intensive lowering of LDL-C provides additional cardiovascular benefit or not. Intensive lowering of LDL-C as it pertains to the incidence of cardiovascular outcomes (including myocardial infarction, coronary revascularization and ischemic stroke) is assessed in randomized controlled trials. JUPITER, an acronym for Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, tested the hypothesis that statin treatment may reduce vascular events in persons with elevated high sensitivity C-reactive protein (CRP) but without hyperlipidemia. JUPITER trial focusing

ve kardiyoprotektif tedaviler kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular diğer çalışmaların da konusu olmuştur. Statin tedavisinin klinik faydaları olmasına rağmen yeni diabetes mellitus gelişme riskleri gibi yan etkileri hala kafa karıştırıcıdır. İskemik inme geçiren hastaların önemli bir kısmında statin kesilmesi 1 yıllık dönemde artmış ölümlerle ilişkilendirilmiştir. Benzer riskler diğer kardiyovasküler olay geçirmiş bireyler için de geçerlidir. Statin kullanımı hakkında hala tartışmalar olmasına rağmen kullanımları kardiyovasküler olay riskleri artmış hastalarda faydalı görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Statin tedavisi, kardiyovasküler koruma, statin intoleransı

on hsCRP has shown that inflammation is a key player for cardiovascular disease independent of cholesterol levels. In the Heart Protection Study it was shown that statins are safe treatment options and effective as cardioprotective therapy. Such findings are the subject of other studies. Although statin treatment has beneficial effects possibility of some side effects like the development of new diabetes mellitus is still confusing. Another important key point for statin treatment is the withdrawal of statins. A considerable proportion of patients with acute ischemic stroke are at increased risk of death within the first year after the index event because they discontinue statin therapy, often without a specific medical reason. Same risks were persistent with the other patient groups who experienced cardiovascular events. Although there are some discussions about statin use, it seems useful and beneficial for the patients at increased risk of cardiovascular events.

Key words: Statin treatment, cardiovascular protection, statin intolerance

Giriş

Dislipideminin ana hedefi olan LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol üzerinde 10 yıldan fazla bir süredir çalışmalar yapılmaktadır. Çeşitli kılavuzlar ve randomize kontrollü çalışmalar, klinisyenleri LDL kolesterol seviyelerini aşağı çekmek için cesaretlendirmektedir. Statinler kardiyovasküler açıdan %30 risk azalması sağlasa da LDL seviyesi hedef değerlerde olan birçok koroner arter hastasının halen %50'si tekrarlayan major olay geçirmektedir.¹ İnflamasyon aterosklerozun ve plak rüptürünün gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Statinler, sadece kolesterol sentezini inhibe etmeyip aynı zamanda vasküler cevapta önemli olan mevalonat yolağını ve küçük GTPaz'ların isoprenilasyonunu inhibe ederek pleotropik etkiler de gösterirler. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri de vasküler inflamasyon için prognostik göstergedir. JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışması da hs-CRP seviyelerine odaklanarak inflamasyonun kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynadığını göstermiştir. Heart Protection Study isimli çalışma da statinlerin güvenli bir tedavi seçeneği olduğu ve kardiyoprotektif tedaviler kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular diğer çalışmaların da konusu olmuştur. Bu çalışmada; sağlıklı görünen ve hiperlipidemisi olmayan fakat yüksek hs-CRP seviyeleri olan hastalarda rosuvastatin belirgin olarak major kardiyovasküler olayların insidansını azaltmıştır².

Statinlerin hs-CRP üzerine olumlu etkileri yanında statin intoleransı gibi yan etkileri ve diyabet gelişimi üzerine tartışmalı sonuçları da bulunmaktadır. Bu derlemede bu konular alt başlıklar halinde tartışılmıştır.

LDL kolesterolden bağımsız çalışmalar

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)

Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda kolesterol seviyelerini düşürmek önemlidir. Bu çalışmanın atorvastatin kolu ile yapılan değerlendirme bize bu konuda yararlı bilgiler vermiştir. Çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmada total kolesterol sevi-

yesi ≤ 250 mg/dL (n=10,305) olan hastalar ortalama 3.3 yıllık sürede takip edilmiş ve primer sonlanım noktası olarak non-fatal Myokard infarktüsü (MI) veya koroner arter hastalığı (KAH) olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın bulguları ele alındığında; ortalama 5 yıl olan takip yılı atorvastatin grubunda 100 primer olay karşılık plasebo grubunda 154 olay görülmesi nedeniyle 3.3 yıl olarak erken sonlandırılmıştır. Bu fayda takibin ilk yılında görülmeye başlamıştı. Fatal ve non-fatal inme açısından karşılaştırıldığında 89 olay atorvastatin grubunda gözlenirken, plasebo grubunda ise 121 olay gözlenmişti. Toplam kardiyovasküler olaylar açısından gruplar değerlendirildiğinde ise atorvastatin grubunda 389, plasebo grubunda 486 olay görülmüş ve fark anlamlı bulunmuştu. Toplam koroner olaylara bakıldığında ise belirgin olarak atorvastatin grubunda olaylar daha azdı (178 vs 247). Atorvastatin grubunda 185 ölüm gerçekleşirken, plasebo grubunda 212 ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir. Sonuç olarak atorvastatin grubunda kısa takip süresine rağmen major kardiyovasküler olaylarda düşüş gözlemlendiği belirtilmektedir.

ASCOT çalışmasının kolesterol azaltılan kolu ile dislipidemik olmayan hastalarda kardiyovasküler olaylarda 10 mg atorvastatin kullanımı ile ilişkili olarak önemli ve geniş relatif azalma gözlenmiştir³.

Heart Protection Study (Kalp Koruma Çalışması)

Araştırmanın sonuçlarına göre tüm LDL kolesterol seviyelerindeki hastalarda simvastatin tedavisi ile toplam mortalite ve tüm vasküler olaylarda benzer relatif risk azalması gözlenmiştir. Bu çalışmada bazal düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinden bağımsız olarak 40 mg simvastatin tedavisi ile mortalite ve tüm vasküler olaylarda risk azaltımı gösterilmiştir. Simvastatin terapisi ile non-kardiyak olaylarda (örn: demans, osteoporotik fraktürler) bir fayda gözlenmezken yan etkilerde de bir artış (kanser, solunum yolu hastalığı, intihar) görülmemiştir. Çalışmaya; 40-80 yaş aralığında hiperkolesterolemisi olan ve 5 yıllık artmış kardiyovasküler ölüm riski olduğu değerlendirilen 20,536 kadın ve erkek kabul edilmiş ve yaklaşık 5 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Beş yılda simvasta-

tin grubunda 1,328 (12.9%) hastada, plasebo grubunda ise 1,507 (14.7%) hastada ölüm gerçekleşmiş ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında %12 relatif risk azalması saptanmıştır.

Vasküler olaylardaki azalmaya bakıldığında ise simvastatinin tüm vasküler sonlanım noktalarında faydalı olduğu belirlenmiştir. Non-fatal MI'da %38, ilk inmede %25, koroner revaskülarizasyon prosedürlerinde %30, non-koroner revaskülarizasyon prosedürlerinde ise %15 relatif azalma görülmüştür⁴.

JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)

Bu araştırmada sağlıklı görünen ve hiperlipidemisi olmayan fakat yüksek CRP seviyeleri olan hastalarda rosuvastatinin belirgin olarak major kardiyovasküler olayların insidansını azalttığı gösterilmiş olup, bu çalışma ile FDA onaylı yeni bir endikasyon alınmıştır. Çalışmanın hipotezine bakıldığında; kardiyovasküler olayların yarısı LDL'si normal olan kişilerde olmaktadır ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ölçümü statin tedavisi ile seviyesi azaltılabilen ve gelecekteki vasküler olayların riskini gösteren bağımsız bir bio markerdir verilerinden yola çıkılmış olup. çalışmaya hiperlipidemisi olmayan fakat yüksek hsCRP seviyeleri olan kişilerin statin tedavisinden fayda görecekları hipotezine göre sağlıklı görünen 50 yaş üstü erkek ve 60 yaş üstü kadın 17,802 hasta alınmıştır. LDL seviyeleri 130 mg/dl altında ve hsCRP düzeyleri 2.0 mg/l ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup hastalara 20 mg/gün rosuvastatin veya plasebo verilmiş ve MI, inme, arteriyel revaskülarizasyon, unstabil angina pectoris nedenli yatış görülmesi veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm açısından takibi yapılmıştır. Araştırma sonucunda, hiperlipidemisi olmayan fakat yüksek hs-CRP seviyelerine sahip sağlıklı görünen bireylerde rosuvastatin major kardiyovasküler olayları belirgin azaltmış, MI'da %54 azalma, strok'ta %48, arteriel revaskülarizasyon ihtiyacında %46 ve tüm nedenli mortalite de ise %20 azalma saptanmıştır⁵.

Statinler ve Diyabet ilişkisi

Son zamanlarda tartışılan bir metaanalizin⁶ so-

nuçlarına göre statinler diyabet riskini arttırmaktadır. Metaanalizi yapan yazarlar bu sonuçlara rağmen; klinik olarak orta ve yüksek riskli hasta grubunda statin tedavisinde değişiklik önermemektedir. Araştırmanın yazarları tüm statinler için geçerli olan ortalama %9'luk bir DM artışının endişe verici olmadığını vurgulamakta, metanalizin sonucunun kesin olmadığını belirtmekte ve statinlerin faydalarının bu etkinin üzerine çıktığını belirtmekte ve prediyabetik hastalarda statin kullanımından kaçınılması gerektiğini çünkü bu hastaların haftalar veya aylar sonra zaten diyabet geliştireceğini vurgulamaktadırlar. Ayrıca bu riskin bir grup etkisi olduğu ve tek bir statine bağlanmayacağı ifade edilerek, rosuvastatin ile ilgili olan %18'lik artışın iki kalp yetmezliği çalışması ile ilgili olduğunu ve bu popülasyonun zaten artmış diyabet riski olduğu belirtilmektedir. Kısıtlılıklarına değinildiğinde ise "Bu çalışma araştırma hastaların bazal kan şekeri üzerinden yapılmadığından disglisemik olan bu hastaların zaten kardiyovasküler risk taşıdığı ve statin tedavisinden fazlasıyla fayda görecekları ileri sürülmektedir." Bu çalışmalar zaten statinlerin yeni diyabet gelişimi üzerine etkilerine yönelik dizayn edilmiştir. Eğer böyle bir çalışma yapılırsa statin dozları da karşılaştırılmalıdır. Sonuç olarak; klinik uygulamada bir değişiklik önerilmemekle birlikte diğer kardiyovasküler ilaçlarda da (tiazidler, beta blokerler, niacin) buna benzer ilişkiler vardır. Kan testlerine KŞ de eklenerek takip ve tarama yapılabilir⁶.

Statin intoleransı

Statin kullanımına bağlı olarak görülen en sık yan etkilerden olan miyopati yaklaşık olarak statin kullanan hastaların %10'unda görülür ve sıklıkla CK yüksekliği olarak/ olmadan kas ağrısı şeklindedir⁷. CK'nın üst limitinin 5 katını geçmemesi durumunda mevcut hedef LDL sağlanacak şekilde mevcut statin dozu titre edilmelidir. Statin intoleransına predispozan faktörler olarak; yaşlı hasta, kadın cinsiyet, genetik predispozisyon, ilaç etkileşimleri gösterilebilir. Statin intoleransı olan bir hastaya yaklaşımda önerilenler ise; farklı bir statinle daha düşük doz başlayıp titre etmek, farklı bir gün rejimi; haftada da bir veya gün aşırı kullanım, tolere edilen en düşük doz statin

ile kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden ilaç kombinasyonu (örn: ezetimib) kullanmak, CK düzeyi yüksekliği ve semptomu olmayan hastalarda klinik izlem denenebilir. CK yüksekliği olan hastalarda ise CK seviyeleri izlenmelidir⁸. Yapılan bir çalışmada; statin tolere edemeyen hastalara birer gün arayla ortalama 5.6 mg dozunda rosuvastatin verilmiş ve ortalama %34.5 LDL-K düşüşü ve %50 oranında hedef LDL değerlerine ulaşma saptanmış, %27.5 hastada ise intolerans devam etmiştir⁹.

Statin çekilmesi

Son çalışmalar statin tedavisine ara verilmesinin, vasküler fonksiyonu bozduğuna ve morbidite ve mortaliteyi arttırdığına işaret etmektedir. Akut iskemik stroke geçiren hastalarda; statin tedavisine devam etmeme konusunda yapılan bir çalışma da bu hastaların sıklıkla spesifik bir medikal neden olmaksızın artmış ölüm riski ile karşı karşıya olduklarını göstermektedir¹¹. İskemik stroke sonrası statin tedavisini bırakan hastalarda ölüm ve bağımlılık riski, stroke sonrası 3 aylık dönemde, 5 kat artmıştır. Stroke'un akut faz döneminde statini kesilen hastalar yaklaşık olarak er-

ken norolojik defisit açısından dokuz kat daha fazla risklidir ve daha geniş infarkt volümlerine sahip olma riskleri yüksektir¹². Statin çekilmesi sonucu olan bu negatif yan etkilerin nedenlerine bakıldığında; statinler, NO üretimini arttırırlar ve ATII reseptörlerini, endotelin 1'i, vasküler inflamatuvar adezyon moleküllerini ve inflamatuvar sitokinlerin reseptörlerinin azalmasını sağlarlar. Bu faydalar statinin kesilmesi sonrası hemen kaybolur. Pleotropik etkilerin akut olarak kaybolması ve oluşan rebound vasküler disfonksiyon, inflamasyonun uyardığı plak rüptürü ve inflamatuvar ve protrombotik markerların yüksek konsantrasyonlarda bulunması akut koroner olaylar için stabil kronik vasküler hastalıktan çok daha önemli olabilir¹³.

Sonuç

Statinler yan etkileri tartışmalı olsa da kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine LDL-kolesterolden bağımsız ek faydalar da sunarlar. Bu yüzden klavuzların ve çalışmaların sonuçlarının önerdiği şekilde özellikle yüksek riskli hasta gruplarında kullanımı uygun olup yan etkileri açısından da izlenmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Ramjee V, Jacobson TA. Intensifying statin therapy to maximize cardiovascular risk reduction: is 50 the new 70? Goals are getting old. *Clinical Lipidology* 2011;6(2):131-136.
2. Behnood Bikdeli B. C-Reactive Protein, statins and the risk of vascular events: A better understanding. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. DOI: 10.1007/s10557-011-6323-7
3. Sever PS, Dahlöf B. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
4. Gurm HS, Hoogwerf B. The Heart Protection Study: High-risk patients benefit from statins regardless of LDL-C level. *Cleveland Clinical Journal of Medicine*. 2003;70(11): 991-997.
5. Paul M Ridker PM, Danielson E. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
6. Sattar N, Preiss D. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-742.
7. Cham S, Marcella A. Statin-Associated Muscle-related Adverse Effects: A Case Series of 354 Patients. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):541-553.
8. Rajesh K Nair; Rangaprasad L. Managing Patients With 'Statin Intolerance': A Retrospective Study *Br J Cardiol*. 2008;15(3):158-160.
9. Backes JM, Venero CV. Effectiveness and Tolerability of Every-Other-Day Rosuvastatin Dosing in Patients with Prior Statin Intolerance *Ann Pharmacother* March 2008 vol. 42 no:3 341-46.
10. Blanco M, Nombela F. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69(9):904-910.
11. Liao JK, Is Statin Discontinuation an Option in Patients Who Have Had a Stroke? *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(1):18-19.
12. Blanco M, Nombela F. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007; Aug 28;69(9):904-910.
13. Luigi X. Cubeddu. Statin Withdrawal: Clinical Implications and Molecular Mechanisms. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1288-1296.