

Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

Yeni dislipidemi tedavi kılavuzlarındaki LDL-K hedefleri ne kadar gerçekçi - hedefe ulaşmak mümkün mü?

How realistic are the LDL-C targets in new dyslipidemia guidelines - is it possible to reach the targets?

Dr. Barış Güngör

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesteroli (LDL-K) yüksekliği, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) gelişimi için başta gelen risk faktörüdür.^[1] LDL-K yüksekliği ASKVH gelişimi için kümülatif etki göstermekte olup, LDL-K değeri ömür boyu 125 mg/dL olan bireyin 40 yaşına ulaştığında, miyokart infarktüsü için anlamlı riske sahip olacağı kabul edilmektedir.^[2] Tedavi kılavuzları yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulamakla birlikte, LDL-K'de diyet ve egzersizle elde edilen %20–25'lik azalma birçok hasta için yeterli değildir ve kolesterol düşürücü ilaç tedavilerine gerek duyulmaktadır. Randomize kontrollü birçok çalışma göstermiştir ki, birincil ve ikincil korunmada statin tedavisi morbidite ve mortalitede azalma sağlayan, yan etki insidansı çok düşük bir tedavidir. 2019 ESC/EAS dislipidemi tedavi kılavuzu, ASKVH bulunanlarda LDL-K değerinde bazal değerlerin \geq %50'si düşüş ve hedef LDL-K değeri olarak <55 mg/dL'e düşürülmesini (Sınıf I öneri, kanıt düzeyi A); tolere edilen maksimal dozda statin tedavisi altındayken 2 sene içinde tekrarlayan ASKVH gelişen hastalarda ise LDL-K'nin <40 mg/dL düşürülmesini (Sınıf IIB öneri, kanıt düzeyi B) önermektedir.^[3] Sekiz-on iki haftalık takiplerde hedef LDL-K değerine ulaşılamazsa, tolere edilen en yüksek dozda statin tedavisine geçilmesi, gerekirse ezetimib ve proprotein

konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Yüksek yoğunluklu statin, PCSK9 inhibitörü ve ezetimib kombinasyonu ile LDL-K seviyelerinde %85 oranında düşüş sağlanabilmektedir. Ancak statin tedavisine uyum ve ilaca devamlılık oranları tüm dünyada düşüktür ve kombinasyon tedavileri yetersiz kullanılmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı, LDL-K yüksekliğine bağlı gelişen kardiyak morbidite/ mortalitede yeterli azalma sağlanamamaktadır.^[3,4]

Ülkemizde ASKVH nedenli ölümler en sık ölüm nedeni olup, gözlemsel çalışmalar göstermektedir ki, toplumumuzda dislipidemi, obezite, diabetes mellitus, metabolik sendrom, sigara kullanımı, sağlıksız beslenme, egzersiz yapmama gibi risk faktörlerinin sıklığı yüksektir.^[5–10] Ayrıca, dislipidemi tedavisinde, statin kullanımı, ilaca devam oranları ve tedavi başarısı hakkında yeterli veri maalesef yoktur. TKD Arşivi'nin bu sayısında Kızılırmak ve ark.^[11] tarafından 1 Ocak 2008–2018 tarihleri arasında Türk toplumunda yürütülmüş, statin tedavisi ile LDL-K değerlerinde sağlanan yüzde olarak azalma ve tedavi hedeflerine

Kısaltmalar:

ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
PCSK9	Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9



ulaşma oranlarını inceleyen bir sistematik derleme yayınlanmıştır. Dahil edilme kriterlerine uyan 39 çalışmada en dikkat çeken nokta çalışmalardaki hasta sayılarının düşük olması (12–219 arasında) ve bunun sonucunda sistematik derlemede sadece 3486 hasta hakkında analiz yapılabildiği olmasıdır. Atorvastatin en sık kullanılan statin olup, tüm tedavi kolları incelendiğinde LDL-K düzeyinde ortalama %34.9 azalma sağlanmıştır. Hastaların %47.9'unda LDL-K <100 mg/dL ve sadece %15.3'ünde LDL-K <70 mg/dL değerine ulaşılmıştır. Dokuz yüz seksen iki hastada (%28.2) yüksek yoğunluklu statin tedavisi başlanmış ve LDL-K seviyesinde ortalama %41'lik azalma sağlanmıştır. Ancak bu hastaların LDL-K <70 mg/dL seviyesine ulaşma oranları sadece %28'dir. Çalışmaların çoğunluğunda takip süresi kısa olup (0.5–46 ay), sadece 475 hastada statin tedavisi ile takip süresi ≥ 12 aydır. Takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle, statin tedavisinin kardiyak olaylar üzerine etkisi hakkında analiz yapmak mümkün görünmemektedir. Güncel tedavi kılavuzları LDL-K değerlerinde bazal seviyesine göre ≥ 50 düşüş ve <55 mg/dL seviyesine indirilmesini önermektedir. Bu derlemede bu kriterlerin ikisini de sağlayan grup incelenemediğinden, tedavi kılavuzlarına uyum konusunda net bilgi elde edilememektedir.

Bu sistematik derlemeye dahil edilmemiş olmakla birlikte ülkemizde son yıllarda kolesterol düşürücü tedavilerin kullanımı ve sonuçları üzerine ulusal ve uluslararası çok merkezli gözlemsel çalışmalar yürütülmüştür. Hastane bazlı bir çalışma olan EUROASPIRE V'e dahil edilen 7824 koroner arter hastasının, indeks olaydan 6 ay sonraki kontrolünde %38'inin obez olduğu %18.5'inin sigara kullanmaya devam ettiği ve sadece %50'sinin yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullandığı görülmüştür.^[12] Taburculuk esnasında yüksek yoğunluklu statin başlanan hastaların takipte sadece %42.3'ünün yüksek dozda statin kullanmaya devam ettiği, %20.8 hastada statin dozunun 6 aylık takipte azaltıldığı veya tamamen kesildiği saptanmıştır. Doz azaltılmasında temel sebep %36.8 ile hekim tercihi ve %15.8 ile ilaca bağlı yan etki gelişmesi olarak belirtilmiştir.

EUROASPIRE V Türkiye verileri incelendiğinde yüksek yoğunluklu statin tedavisinin diğer ülkelere göre daha düşük oranda kullanıldığı ve ikincil korunmada hastaların sadece %19.3'ünde LDL-K <70 mg/dL olduğu görülmektedir. Hedef LDL-K değeri-

ne ulaşan hasta oranı EUROASPIRE III'te %13.5 ve IV'te %8.3 bulunmuştur.^[13] EPHEsus çalışmasında, Türkiye'den 40 merkezden toplanan 1482 ikincil korunma hastasının verisi incelendiğinde sadece %18 hastada LDL-K <70 mg/dL hedefinin yakalandığı görülmüştür.^[14] Kayıkçıoğlu ve ark.^[15] 867 akut koroner sendrom olgusunun 31 aylık takibinde %50.6 oranında tekrarlayan kardiyovasküler olay ve %5.9 kardiyak mortalite saptamışlardır. Hastaların taburculuk esnasında >%90 oranında statin başlanmışken takipte bu oranın <%50'ye düştüğünü bildirmişlerdir. LDL-K hedef değeri <55 mg/dL olarak kabul edilirse, ikincil korunma hastalarında hedefe ulaşma oranlarının <%10 olacağı tahmin edilebilir.

Statin tedavisine uyum ve klinik yarar sağlamada 3 temel faktör rol oynamaktadır; *i*) tedavinin uygun dozda başlanması, *ii*) hedef LDL-K seviyesine ulaşma amacıyla ilaç doz titrasyonu ve gerektiğinde statin dışı kolesterol düşürücü ilaçlarla kombinasyona geçilmesi *iii*) tedavinin devamlılığının sağlanması, tedavide ısrarcı olunması.^[16] Diğer tüm tedavilerde olduğu gibi ilaç uyumunda hasta-hekim ilişkisi çok önemlidir. Statinler hakkında bilimsel verilerin hastalarla paylaşılması, statin tedavisiyle ilişkili yanlış bilgilendirmelerin açıklığa kavuşturulması ve tedavinin ömür boyu devamının gerekliliğinin hastaya vurgulanması çok önemlidir. Medyanın yanlış yönlendirmeleri, geri ödeme koşullarının güncel tedavi kılavuzlarının gerisinde kalması ve hekimlerin statin tedavisinde bilimsel verilerle uyuşmayan bazı uygulamaları neticesinde hastaların büyük bir bölümünde statin tedavi uyumu düşük kalmakta ve hedef LDL-K değerlerine ulaşamamaktadır.^[17] Randomize kontrollü çalışmalarda statin ilişkili yan etki sıklığı düşük bildirilse de gerçek yaşam verileri bu oranın %30'a ulaşabileceği yönündedir.^[18] Hekimlerin, statin ilişkili yan etki ile başvuran hastaya yaklaşımı çok iyi bilmeleri gerekmektedir. Statin tedavisine bağlı normalin üst sınırının 3 katından az alanin aminotransferaz yükselmesi veya normalin üst sınırının 4 katından az kreatin kinaz yükselmesinin, özellikle hasta asemptomatikse ilaç kesilmesi için endikasyon oluşturmadığı unutulmamalıdır. Birçok hastada farklı statin/doz denemesi veya kombinasyon tedavilerinin etkili kullanımı ile tedaviye devam edilebilmektedir.^[18,19] Evolokumabın, ülkemizde sadece homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında geri ödemesi mevcuttur. Bu nedenle, ikincil korunmada hedef LDL-K değerlerine ulaşamayan hastalarda PCSK9 inhibitörleri (alirokumab ve

evolokumab) nadiren kullanılabilmekte ve sıklıkla sadece ezetimib kombinasyonu başlanmaktadır. Güncel yaklaşıma göre, LDL-K düşüşünde alt sınır olmayıp, LDL-K düzeyi çok düşük saptanan hastalarda dahi, statin tedavisinin kesilmesi veya doz azaltılmasından kaçınılmalıdır. Bilakis, LDL-K düzeyi hedefte olan bireylerde, bazal LDL-K değerlerine göre ≥ 50 düşüş sağlanmamışsa kolesterol düşürücü tedavinin uygulanması gereklidir.

Sonuç olarak, ASKVH geliştikten sonra uygulanan tedavilerin risk azaltımı maalesef yeterli olmamakta, bilimsel veriler LDL-K değerlerinde azalma ile ASKVH riskindeki azalmanın lineer olduğu ve LDL-K için alt sınır olmadığı yönünde olsa da, hastalarda rezidü risk devam etmektedir. Yakın zamanda, PCSK9 üzerine etkili inkisiran gibi yeni ilaçların kullanıma girmesi muhtemeldir. Ancak alirokumab ve evolokumab örneğinde olduğu gibi maliyet-etkinlik açısından bu ilaçların klinik pratiğimize yerleşmesi zaman alacak gibi görünmektedir.

Çıkar çatışması: Bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020;ehz962. [CrossRef]
2. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1141–56. [CrossRef]
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285–e350. [CrossRef]
5. Yılmaz MB, Kılıçkap M, Abacı A, Barçın C, Bayram F, Karaaslan D, et al. Temporal changes in the epidemiology of diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:546–55. [CrossRef]
6. Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçioğlu M, Özer N, et al. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:577–90.
7. Özer N, Kılıçkap M, Tokgozoglul L, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçioğlu M, et al. Data on smoking in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:602–12. [CrossRef]
8. Kılıçkap M, Barçın C, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, Kayıkçioğlu M, et al. Data on prevalence of hypertension and blood pressure in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:525–45.
9. Kayıkçioğlu M, Tokgozoglul L, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, et al. Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:556–74.
10. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçioğlu M, et al. Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:591–601. [CrossRef]
11. Kızıllırmak P, Öngen Z, Kayıkçioğlu M, Tokgozoglul L. Türkiye’de statin kullanımının LDL-kolesterol düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirildiği sistematik derleme. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2020;48:137–48.
12. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrahimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;285:135–46. [CrossRef]
13. Tokgozoglul L, Kayıkçioğlu M, Altay S, Aydoğdu S, Barçın C, Bostan C, et al. EUROASPIRE-IV: European Society of Cardiology study of lifestyle, risk factors, and treatment approaches in patients with coronary artery disease: Data from Turkey. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:134–44. [CrossRef]
14. Mert GÖ, Başaran Ö, Mert KU, Doğan V, Özlek B, Çelik O, et al. The reasons of poor lipid target attainment for secondary prevention in real life practice: Results from EPHEBUS. *Int J Clin Pract* 2019;73:1–9. [CrossRef]
15. Kayıkcioglu M, Alan B, Payzın S, Can LH. Lipid profile, familial hypercholesterolemia prevalence, and 2-year cardiovascular outcome assessment in acute coronary syndrome: Real-life data of a retrospective cohort. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2019;47:476–86. [CrossRef]
16. Drexel H, Coats AJS, Spoletini I, Bilato C, Mollace V, Filardi PP, et al. ESC Position Paper on statins adherence and implementation of new lipid-lowering medications: barri-

- ers to be overcome. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;pvz079. [\[CrossRef\]](#)
17. Özdemir T, Şahin İ, Avcı İİ, Güngör B, Durmaz E, Tuğrul S, et al. Assessment of factors related to statin non-adherence in patients with established coronary artery disease: A single-center observational study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:723–30.
 18. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–22. [\[CrossRef\]](#)
 19. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526–39. [\[CrossRef\]](#)