

HDL-kolesterol üzerine pitavastatinin etkisi

Efficacy of pitavastatin on HDL-cholesterol

Dr. Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet– Yapılan epidemiyolojik çalışmalar düşük HDL değerlerinin en az yüksek LDL değerleri kadar önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu göstermiştir; ancak günümüzde gelinen nokta HDL kolesterol düzeylerinin değil, işlev gören HDL'nin daha önemli olduğu yönündedir. Grup etkisi olarak statinler HDL düzeyini artırmaktadır. Statinler ile artan HDL düzeylerinin işlev gören HDL olduğu düşünülmektedir. Yapısal olarak farklı ve yeni bir statin olan pitavastatinin HDL düzeylerini diğer statinlere kıyasla daha fazla yükselttiği, bunun yanısıra HDL işlevini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda pitavastatinin plak regresyonuna yol açtığı da kanıtlanmıştır. Bu bulgular pitavastatinin işlev gören HDL'ye olumlu etkileri nedeniyle kardiyovasküler olayları azaltacağı beklentisini getirmektedir.

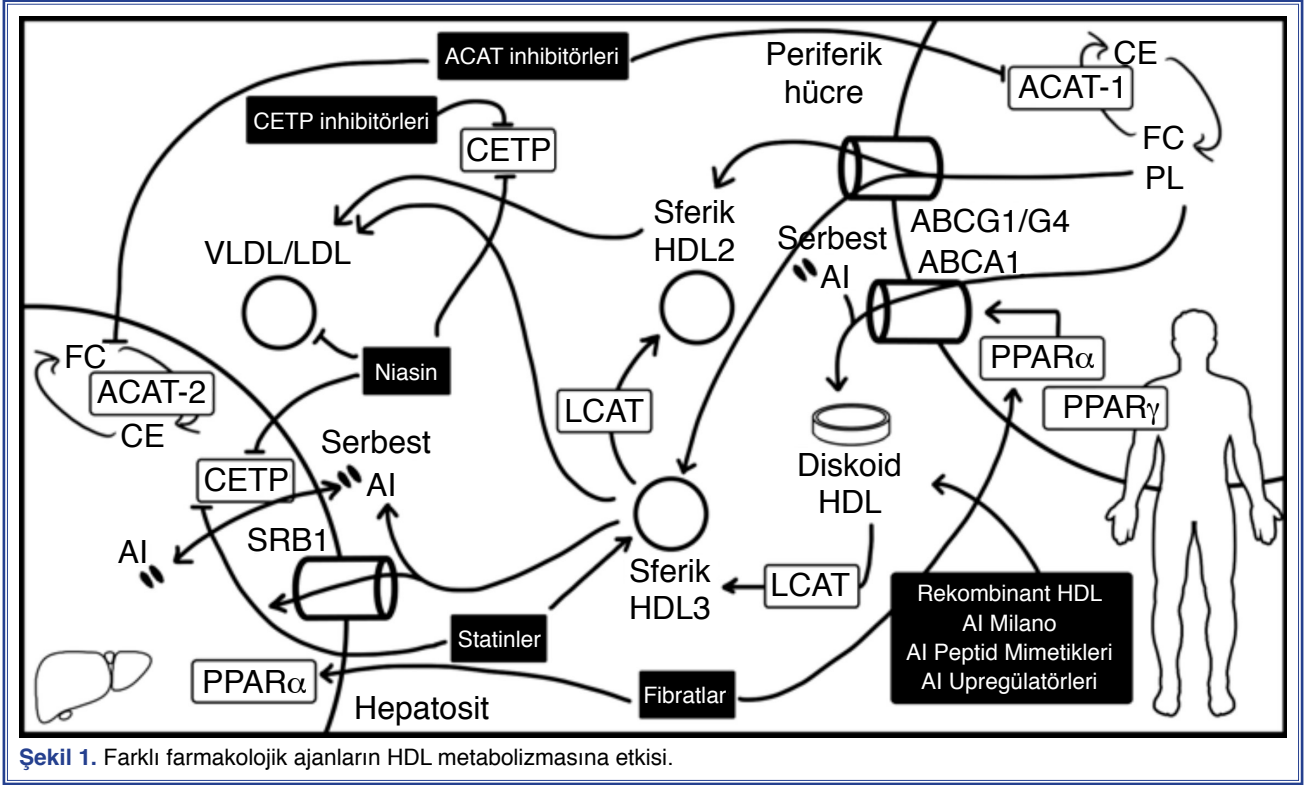
Summary– Epidemiological studies have shown that low HDL predicts cardiovascular risk just as much as elevated LDL cholesterol levels. However, today we know that HDL functionality is more important than HDL levels. As a group effect, statins increase HDL levels. They are also thought to increase functional HDL. Pitavastatin is a new statin with a different structure, shown to increase HDL levels more than other statins as well as functionality. Studies have shown that plaque regression occurs with pitavastatin. These findings provide the expectation that it will also decrease cardiovascular events.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar düşük HDL değerlerinin en az yüksek LDL değerleri kadar önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu göstermiştir.^[1,2] Bunun nedeni, HDL kolesterolün antiaterojenik etkileri olmasıdır. HDL kolesterol, iyi işlev gördüğünde antienflamatuvar, antitrombotik ve antioksidan etkiler gösterir ve ters kolesterol transportu yapar. Ancak, HDL kolesterol düzeylerini yükseltmeye yönelik farmakolojik tedavilerden CETP inhibitörlerinin kardiyovasküler olayları azaltmadığı gösterilmiştir.^[3] Bu şaşırtıcı sonuç sonrasında daha da detaya inildiğinde ölçülen HDL kolesterol düzeyi değil, işlev gören HDL miktarının daha önemli olduğu anlaşılmıştır. Yaşam tarzı modifikasyonu ve kullanılan farmakolojik tedavilerin karmaşık HDL metabolizmasına farklı aşamalarda etkileri vardır. CETP inhibitörleri büyük ve kolesterolden zengin HDL partiküllerini artırırken, diğer tedavi yöntemlerinden Apoprotein A1'i artıran ApoA1 Milano infüzyonları ve rekombinant HDL

infüzyonları kolesterolden fakir diskoid HDL'yi artırır. Fibrat ve statinler ise bir sonraki aşamadaki sferik HDL3'ü artırır (Şekil 1). CETP inhibitörlerinin başarısız olma nedenlerini açıklamaya çalışırken öne sürülen bir neden zaten kolesterolden zengin büyük HDL partiküllerini artırıyor olması ve bu partiküllerin ne kadar fonksiyonel olduğunun tartışmalı olmasıdır.

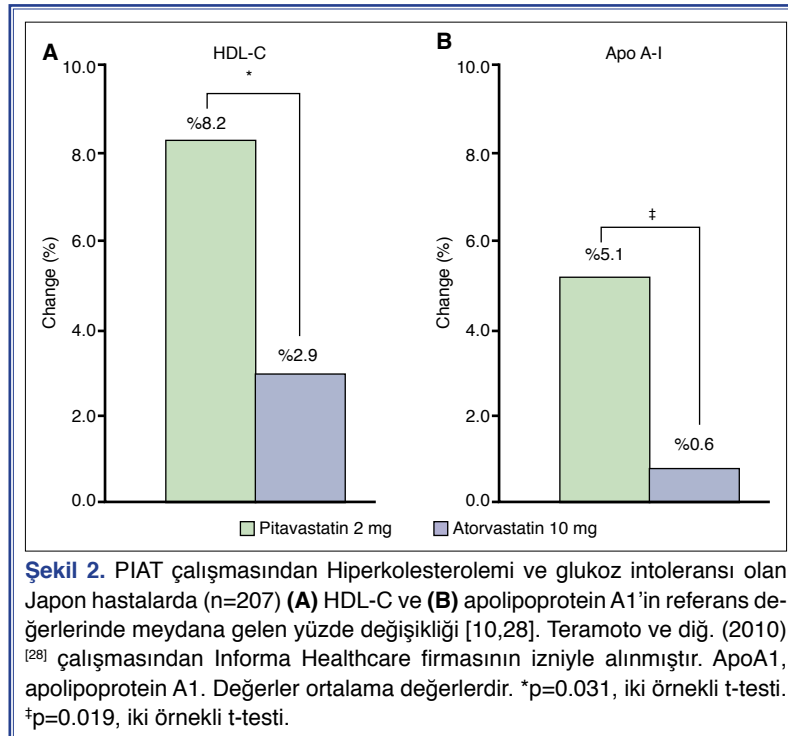
HDL partikülünün işlev görüp görmediğini basit klinik bir testle anlamak kolay değildir. Ancak laboratuvar şartlarında makrofajdan kolesterol çıkarma (efflux kapasitesi), antioksidan ve antienflamatuvar etkilerin ölçümü ve NO biyosentez kapasitesi ile işlev ölçülebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada HDL'nin çıkarma (efflux) kapasitesinin en az klasik risk faktörleri kadar ve onlardan bağımsız bir öngördürücü olduğu anlaşılmıştır. Diyet, egzersiz ve statin tedavilerinin HDL enflamatuvar endeksini azalttığı ve lipidden fakir HDL'yi artırdığı gösterilmiştir.^[4] Statin-





lerin HDL yükseltici etkileri eşit değildir. Simvastatin ve rosuvastatin HDL'yi doza bağımlı olarak artırırken, atorvastatin ile ise doz arttıkça HDL artışı azalır (VOYAGER).^[5]

Pitavastatin diğer statinlerde olmayan siklopropil grubunu içerdiğinden farklı kimyasal etkilere sahiptir. Diğer statinlerle kıyaslandığında Apoprotein A1'i en çok artıran statindir.^[6] Yapılan çalışmalarda pitavasta-



tinin kolesterol çıkarma kapasitesini ve paraoksanaz düzeylerini artırdığı gösterilmiştir.^[7] Peki bunun klinik bir anlamı var mıdır? Pitavastatinin belirgin plak regresyonu yaptığı JAPAN-ACS IVUS çalışmasıyla gösterilmiştir.^[8]

Akut Koroner Sendromunda Pitavastatin ve Atorvastatin'in Japonya'da Değerlendirilmesi (JAPAN-ACS) çalışması, pitavastatinin ACS'li hastalarda LDL-C bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla plak gerilemesini tetiklediğini göstermiştir. Bu çok merkezli, prospektif, randomize, açık uçlu, paralel grup çalışmasında, pitavastatin 4 mg tek doz uygulanarak yapılan 8 ila 12 aylık tedavinin etkileri, atorvastatin 20 mg tedavisinin perkütan koroner girişimle tedavi edilen sorunlu damarın sorunlu olmayan lezyonlarında gerçekleşen koroner plak gerilemesi üzerindeki etkileriyle eş değerdirdi (-16.9 ± 13.9 'a karşılık -18.1 ± 14.2 ; $p=0.5$). Daha da önemlisi, çok değişkenli analizler plak hacminde meydana gelen gerilemenin, diyabet hastaları hariç tüm hasta gruplarında LDL-C-azaltıcı etkiden bağımsız olduğunu göstermiştir. Genel olarak bu çalışmalar, pitavastatin dahil statinlerin aterosklerotik plağı dengeleyerek ve kolesterol homeostazisinin restorasyonu ile daralmayı azaltarak aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatma ve hatta geri çevirme potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Genel olarak bu çalışmalar, pitavastatin dahil statinlerin aterosklerotik plağı dengeleyerek ve kolesterol homeostazisinin restorasyonu ile daralmayı azaltarak aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatma ve hatta geri çevirme potansiyeli olduğunu göstermektedir.

HDL artışına göre plak regresyonu derecesi en fazla olan statin pitavastatindir.^[9] Bu bulgular, pitavastatinin işlevsel HDL düzeylerini artırarak kardiyovasküler olayları azaltabileceği beklentisini artırmaktadır.

İlgi çakışması (conflict of interest): Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Merck, Amgen, Astra, Novartis, Abbott, Daiichi Sankyo, Pfizer, Actelion, Servier, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bayer, GlaxoSmithKline, Menarini, Kowa, Aegerion, Recordati ve Synageva'dan onur ve/

veya danışmanlık ücretleri almıştır.

KAYNAKLAR

1. Sirtori CR, Fumagalli R. LDL- cholesterol lowering or HDL-cholesterol raising for cardiovascular prevention. A lesson from cholesterol turnover studies and others. *Atherosclerosis* 2006;186:1–11.
2. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108–13.
3. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *Engl J Med* 2007;356:1304–16.
4. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. High-density lipoprotein: is it always atheroprotective? *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:405–11.
5. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546–53.
6. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, Kajiwara K, Biro S, Yamamoto K, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther* 2008;30:1089–101.
7. Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, Nakajima H, Mori K, Toh R, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:708–16.
8. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:293–302.
9. Kishida K, Funahashi Ki, Shimomura I. Effects of pitavastatin on HDL metabolism. *Clinical Lipidology*. February 2013;8:55–68.