

## Editöryal Yorum / Editorial

# Avrupa Kardiyoloji Derneği / Avrupa Ateroskleroz Derneği Dislipidemilere Yaklaşım Kılavuzu ve Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzunun ardından lipit düşürücü tedaviye bakış

## A perspective to lipid lowering therapy after ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias and the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Dr. Dilek Ural

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin (EAS) Haziran 2011'de açıkladığı dislipidemilere yaklaşım kılavuzu<sup>[1]</sup> ile ESC'nin diğer derneklerle birlikte Mayıs 2012'de açıkladığı klinik uygulamada kalp damar hastalıklarından korunma 5. birleşik kılavuzunun<sup>[2]</sup> dislipidemi tedavisine yaklaşım prensipleri üç adımda özetlenebilir:

- 1) Bilinen yüksek risk özellikleri (kardiyovasküler [KVH] hastalığı, diyabet ve kronik böbrek hastalığı) olmayan kişilerde SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) tablosu veya HeartScore ile hastanın toplam KVH riskini belirle.
- 2) Risk durumuna göre hedef LDL-kolesterol düzeyini ve girişim gerekliliğini değerlendir.
- 3) Hedefe ulaşmak için yaşam biçimi tedavisi ve beraberinde risk durumuna göre hangi oranda LDL-kolesterol düşüşü gerekiyorsa o orana uygun dozda statin başla.

Yeni kılavuzların dislipidemiye yaklaşım konusundaki önerileri, 2007 yılında yayınlanan Avrupa

KVH'den korunmada 4. birleşik kılavuzuna<sup>[3]</sup> temelinde benzemle birlikte, önemli yenilikler içermektedir:

**1) Toplam risk değerlendirilmesi:** İki yeni kılavuzda da dislipidemili hastanın değerlendirmesine, önceden olduğu gibi, SCORE tablosu veya elektronik sürümü olan HeartScore kullanılarak toplam risk değerlendirmesi ile başlanmaktadır. Ancak, sınıflamaya yeni bir parametre olarak yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol de eklenmiştir. Ayrıca, eski kılavuzda sadece hipertansiyon bölümünde kısaca yer verilen, 10 yıllık dönemde KVH'ye bağlı ölüm riski >%10 olan kişiler çok yüksek risk grubu olarak daha net vurgulanmıştır (Tablo 1). Yüksek ve çok yüksek risk grubundaki hastalar listesine kronik böbrek yetersizliği hastaları da katılmıştır. Kadınlar, yaşlılar,

### Kısaltmalar:

EAS	European Atherosclerosis Society (Avrupa Ateroskleroz Derneği)
ESC	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
KVH	Kardiyovasküler hastalık
MetS	Metabolic syndrome (Metabolik sendrom)
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation (Sistemik Koroner Risk Hesaplaması)

**Tablo 1.** Avrupa halkında kardiyovasküler hastalıkları risk sınıflaması ve dislipidemi tedavisinde 2007 ve 2012 yılları arasındaki farklar

	2007	2012
Çok-yüksek	- Hesaplanan SCORE değerinin $\geq$ %10 olması	- İnvazif veya non-invazif tetkiklerle belgelendirilmiş KVH, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, akut koroner sendrom, koroner ve diğer arteriyel revaskülarizasyon, iskemik inme, periferik arter hastalığı - Bir veya daha fazla risk faktörünün ve/veya uç organ hasarının (örneğin mikroalbuminüri) eşlik ettiği tip 1 veya tip 2 diyabet - Ciddi kronik böbrek hastalığı (GFR $<$ 30 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> ). - Hesaplanan SCORE değerinin $\geq$ %10 olması
Yüksek	- Bilinen KVH olanlar - Tip 2 diyabet veya mikroalbuminüri tip 1 diyabet - Ailevi dislipidemi ve ciddi hipertansiyon gibi tek bir risk faktörünün belirgin derecede artmış olması - Hesaplanan SCORE değerinde 10 yıllık ölümcül KVH riskinin %5-9 olması	- Ailevi dislipidemi ve ciddi hipertansiyon gibi tek bir risk faktörünün belirgin derecede artmış olması - KV risk faktörlerinin veya uç organ hasarının eşlik etmediği tip 1 veya tip 2 diyabet - Orta dereceli kronik böbrek hastalığı (GFR 30-59 mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> ). - Hesaplanan SCORE değerinde 10 yıllık ölümcül KVH riskinin $\geq$ %5 ve $<$ %10 olması
Orta	- Hesaplanan SCORE değerinde 10 yıllık ölümcül KVH riskinin %1-4 olması	- Hesaplanan SCORE değerinde 10 yıllık ölümcül KVH riskinin $\geq$ %1 ve $<$ %5 olması
Düşük	- Hesaplanan 10 yıllık ölümcül KVH riskinin $<$ %1 olması	- Hesaplanan 10 yıllık ölümcül KVH riskinin $<$ %1 olması

**Tedavi önerisi**

LDL düzeyi (mg/dl)		$<$ 70	70- $<$ 100	100 - $<$ 155	155 - $<$ 190	$>$ 190
Düşük risk	LDL $<$ 115 mg/dl olacak şekilde YTD	-	-	YTD	YTD	YTD+İT
Orta risk	LDL $<$ 115 mg/dl olacak şekilde YTD	YTD	YTD	YTD+İT	YTD+İT	YTD+İT
Yüksek risk	LDL $<$ 100 mg/dl olacak şekilde YTD;	YTD+İT	YTD+İT	YTD+HİT	YTD+HİT	YTD+HİT
Çok yüksek risk	eğer YTD'ye rağmen risk $\geq$ %5 ise İT	YTD+İT	YTD+HİT	YTD+HİT	YTD+HİT	YTD+HİT

SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; KV: Kardiyovasküler; GFR: Glomerül filtrasyon hızı; KVH: Kardiyovasküler hastalığı; YTD: Yaşam tarzı değişikliği; İT: Yaşam tarzı değişikliği yetersiz ise ilaç tedavisi; HİT: Hemen ilaç tedavisi.

otoimmün hastalıkları, periodontidi, uyku apnesi ve erektil disfonksiyonu olan bireyler kılavuzlarda ek bölümlerde ele alınmışlardır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve ülkemiz için önemli bir sorun olan metabolik sendrom (MetS) ESC/EAS kılavuzunda geniş bir şekilde yer almış ve bu olgularda LDL kolesterol düşürülmesinin birincil, yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein (non-HDL) kolesterol düşürülmesinin ikincil hedef olduğu ifade edilmiştir. Buna karşılık olasılıkla ara dönemde yayınlanan çalışmaların etkisi ile 5. birleşik kılavuz, 2007 yılında ayrı bir bölüm olarak ele aldığı MetS'e hiç yer vermemiş, sadece "çoklu metabolik risk faktörleri" olan olgular ifadesi ile yetinmiştir.

**2) Yaşam tarzı değişikliği:** Diyet, egzersiz ve yaşam tarzı ile ilgili öneriler kılavuzların ikisinde de ayrıntılı şekilde ele alınmıştır. Yaşam tarzı değişikliğinin nasıl hayata geçirileceği ve hasta uyumunu artırıcı önlemler geniş bir şekilde tartışılmıştır.

**3) İlaç tedavisi:** Yeni kılavuzlardaki en önemli değişiklik ilaç tedavisi yaklaşımında karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzı değişikliğine ek olarak doğrudan ilaç tedavisi başlanması 4. birleşik kılavuzda sadece yüksek risk grubuna önerilmiştir. Bilinen KVH'si olmayan kişilerde, birey yüksek risk grubunda olsa dahi 3 ay yaşam tarzı değişikliği ile izlem sonrasında yeni risk değerlendirmesi yapılarak ilaç başlanması uygun görülmüştür. Ancak, yeni kılavuzlar çok daha agresif bir yaklaşımı benimsemişler ve daha düşük LDL dü-

**Tablo 2. ESC/EAS dislipidemiye yaklaşım kılavuzunda önerilerin sınıf ve kanıt düzeyine göre dağılımı**

	Kanıt düzeyi A	Kanıt düzeyi B	Kanıt düzeyi C
Tanıya yönelik öneriler			
Sınıf I	2	–	22
Sınıf II a	1	3	6
Sınıf II b	–	–	4
Sınıf III			
Yaşam tarzı değişimiyle ilgili öneriler	15	8	2
Tedaviye yönelik öneriler			
Sınıf I	7	4	4
Sınıf II a	3	6	7
I Sınıf I b	–	5	3
Sınıf III	1	1	1
Toplam	28	27	49

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği; EAS: Avrupa Ateroskleroz Derneği.

zeylerini tedavi hedefi olarak kabul etmişlerdir. Her iki kılavuzun ortak tablosu olan toplam KVH riski ve LDL-kolesterol düzeyine göre girişim planı tablosuna bakıldığı zaman dikkati çeken, çok-yüksek risk grubundaki kişilere LDL-kolesterol >70 mg/dl üzerinde ise, yüksek risk grubundakilere >100 mg/dl ise hemen ilaç tedavisi başlanmasının önerilmesidir.

Her iki kılavuzda da hastaların ilaç tedavisine uyumunun nasıl artırılacağı önemli bir sorun olarak ele alınmıştır.

**4) Kombinasyon tedavisi:** Dislipidemi kılavuzunda diyabetik ve MetS’li hastalarda hedef LDL düzeyine ulaşıldıktan sonra non-HDL kolesterolün ikinci hedef olduğu ifade edilse de, 5. birleşik kılavuzda bu konuda yeterli bilgi olmadığı ifadesine yer verilmiştir. Statin tedavisine hastanın tolere edebildiği en yüksek dozda devam edilmesi ve hekimin gerekli görmesi durumunda kombinasyon tedavisine başlaması iki kılavuzda da önerilmiş, ancak 5. birleşik kılavuzda -olasılıkla daha genel bir kılavuz olmasından dolayı- kombinasyon tedavisi daha zayıf vurgulanmıştır.

Genel olarak değerlendirildiğinde yeni kılavuzların eskiye oranla daha fazla hastayı, daha düşük LDL-kolesterol hedeflerine ulaşacak şekilde tedavi etmeye yöneldiği söylenebilir. İki kılavuz da önerilerin hazırlanmasında kanıta dayalı tıp yaklaşımını temel aldıklarını vurgulamışlar, 5. birleşik kılavuz ek olarak yeni bir değerlendirme sistemini de (GRADE) kullan-

mış ve önerileri “güçlü” ve “zayıf” olarak ikiye ayırmıştır. Böylece kanıt düzeyi C olan bir öneriyi güçlü bir şekilde savunurken, çelişkili bulgular olması durumunda kanıt düzeyi A olan bir öneriyi zayıflatabilmiştir. ESC/EAS dislipidemiye yaklaşım kılavuzunda yer alan önerilerin sınıf ve kanıt düzeyleri Tablo 2’de görülmektedir. Birçok kılavuzda olduğu gibi, bu kılavuzda da C grubu kanıt düzeyindeki öneriler (uzman görüşü, küçük çalışmalar, geriye dönük veya kayıt çalışmaları) ağırlıktadır. Avrupa kardiyovasküler hastalıklardan korunmada 5. birleşik kılavuz, dislipidemi kılavuzunu esas kabul ettiği için ayrıntılı kanıt düzeyi listeleri vermemiştir.

Avrupa ülkelerinde dislipidemiye yaklaşım ile ilgili yeni kılavuzlar, KVH’den korunmada etkili öneriler ortaya koymaya çalışmışlarsa da, genel olarak eleştirecek yanları vardır:

Bilinen KVH veya diyabeti olmayan kişilerde, toplam risk düzeyine göre tedavi belirlenmesi yaklaşımı, 2003 yılında NCEP/ATP-III kılavuzunun açıklanmasından beri uygulanması dayatılan bir yaklaşımdır. Ancak, 5. birleşik kılavuzda da vurgulandığı gibi klinisyenlerden yeterli destek görmemektedir. Birleşik kılavuz bu durumun nedenlerini klinisyenlerin risk değerlendirme yöntemlerine güvenmemeleri, aşırı ilaç yazımına neden olacaklarını düşünmeleri ve klinik kararları vermede yararlı bulmadıkları şeklinde açıklamaktadır. Aslında bu kaygılarında klinisyenlerin haksız oldukları söylenemez. Toplam KVH

riskinin ideal şekilde nasıl belirleneceği halen araştırılmakta ve tartışılmakta olan bir konudur. SCORE çok sayıda kişiyi değerlendirmiş ve Avrupa'nın çeşitli ülkeleri için kalibre edilmiş olsa da, halen geliştirilmelerin sürdüğü, farklı toplumlara uyarlanabilirliğinin net olmadığı ve toplumların zaman içerisinde risk profiline de değiştiği gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>[4]</sup>

Dislipidemi kılavuzlarında paradoksal olan konulardan biri risk sınıflamasında toplam kolesterol değeri kullanılırken tedavi kararının LDL-kolesterol değerine göre verilmesidir. Bu durum mevcut tedavilerin hep LDL kolesterolü hedef alarak planlanmış olmasıyla açıklanabilirse de, toplam kolesterol ile LDL kolesterolün aynı şeyler olmadığı unutulmamalıdır.

Hipertansiyon ve aile öyküsü gibi özel durumlar olmadıkça erişkin bireylerde lipit profiline erkeklerde  $\geq 40$  yaş, kadınlarda  $\geq 50$  yaşta belirlenmesinin önerilmesi, KVH'den korunmanın yaşam boyu bir uygulama olması gerektiği gerçeği ile çelişmektedir. Gençler için göreceli risk kavramının öne çıkarılması mantıklı olabilir ama bu da risk faktörlerinin yaşam boyu gösterebileceği değişikliği yeterince yansıtmayabilir. Bu kişilere yaşam tarzı değişikliğinin önerilmesi mantıklıdır; ancak tedavi başlanması önerisinin hangi klinik kanıta dayandırıldığı anlaşılmalıdır.

Toplam risk değerlendirmesine HDL kolesterolün eklenme şekli, farklı HDL değerleri için farklı tabloların kullanılması, klinisyenleri SCORE tablosunu kullanmaktan daha da soğutabilir. SCORE tablolarının elektronik sürümü olan HeartScore'a HDL eklenmesi üzerinde çalışılmaktadır. Elektronik hesaplama hekimler tarafından daha fazla tercih edilebilir. HDL'nin bağımsız bir parametre olarak eklenmesi yerine, eskiden olduğu gibi toplam kolesterol/HDL-kolesterol oranının kullanıldığı tabloların neden tercih edilmediği yeterince açıklanmamıştır. INTERHEART çalışmasında miyokart enfarktüsünün en önemli belirleyicisi apoB/apoA oranıdır.<sup>[5]</sup> Tablolarda doğrudan toplam kolesterol/HDL kolesterol oranının kullanılması özellikle bizim gibi göreceli düşük HDL-kolesterol ve yüksek MetS sıklığı sorunu olan ve epidemiyolojik çalışmada koroner kalp hastalığının en önemli risk faktörü olarak bu oranının belirlendiği bir toplum için daha yararlı olabilir.<sup>[6]</sup>

Toplam risk skorlamasına dayalı bir tedavi yaklaşımının klinisyenlerce yeterli rağbet görmemesinin

belki de en önemli nedeni 2003 yılından beri önerilmesine rağmen, şu ana kadar bu yaklaşımın yerindeliğini gösteren büyük ölçekli bir çalışma olmamasıdır. Mevcut kanıtlar, sadece başka amaçla kurgulanmış çalışmaların alt grup sonuçlarından gelmektedir. İster Framingham, ister SCORE uygulansın, ister düşük, ister çok yüksek risk grubu olsun birincil korumada kişinin risk düzeyine göre girişimsel tedavi uygulanmış ve tedavi başarısını göstermiş hiçbir çalışma mevcut değildir. Bu durumda, günümüz bilgileriyle kanıta dayalı tıbbi temel alan kılavuzların toplam risk sınıflaması temelli tedavi önerilerine göre yazılması gerçekten güçtür.

Özellikle ESC/EAS kılavuzunda kadınlara ayrı bir yer verilmesi olumlu bir yaklaşımdır. Ancak, kadınlar ve erkekler için aynı tedavi yaklaşımının önerilmesi tartışılabilir bir konudur. Kadınlar kardiyovasküler olaylara erkeklerden daha fazla maruz kalıyor olmakla birlikte, bu olaylar erkeklerden 10 yıl sonra gelişmektedir. İki cinsiyet arasındaki 10 yıllık zaman farkından dolayı kadınlar uzun süre ilaçsız kalmaktadır. Bu gerçekten hareketle geçtiğimiz yıl ABD kadınlar için yüksek risk tanımını değiştirmiş ve %10 toplam kardiyovasküler olay riskini yüksek risk olarak tanımlamıştır. Bu risk düzeyinin üstündeki kadınlara LDL-kolesterol değerinin 100 mg/dl'nin üstünde olması durumunda tedavi başlanmasını önermiştir.<sup>[7]</sup> Kanıta dayalı olmaktan ziyade iyi niyete dayalı bir öneri olan AHA kılavuzu, görüldüğü kadarı ile ESC tarafından fazla rağbet görmemiş ve kadınlar için -eğer Framingham ve SCORE risk değerlerinin 3:1 oranında olduğu kabul edilecek olursa- %3-4 gibi bir risk düzeyinde tedavi kararı hekime bırakılmıştır.

Avrupa kılavuzların en tartışılacak yanı orta risk grubundaki (SCORE %1-4) hastalara dahi LDL-kolesterolün yaşam tarzı değişimine rağmen  $< 100$  mg/dl altına inmemesi durumunda ilaç tedavisi düşünülmesi önerisidir. Bu yaklaşım ATP-NCEP III kılavuzundan da radikal bir öneridir, çünkü -eğer yine iki skorlama arasındaki 1:3 oranına uyarlayacak olursak- Avrupa halkı için %3-12'lik bir Framingham risk düzeyinde de LDL-kolesterolün 100 mg/dl üzerinde olmasıyla ilaç tedavisi önerilebilir anlamına gelmektedir. Bu durumda, 40 yaşında, sigara içmeyen, sistolik kan basıncı 120 mmHg, toplam kolesterol düzeyi 200 mg/dl olan bir erkek hastaya ömür boyu statin tedavisi başlanması gerekliliği doğmaktadır. Böyle bir öneriyi destekleyen büyük bir randomize kontrollü izlem

çalışması henüz mevcut olmadığı gibi, birincil koruma ile ilgili tartışmalar süregelirken bu tip bir öneriyi kaç hekim uygulamak isteyecektir bilinmez. Lipit düşürücü tedavinin erken dönemde başlanmasının yararına dair bazı kuramsal çalışmalar yapılmış olsa da, uzun yıllar sürecek bir tedavi yaklaşımının güvenli ve fiyat-etkin olup olmadığı henüz açık değildir. Eski kılavuzlara göre tedavi gerekmeyen birçok kişinin ilaçla tedavi edilmesi gereği ülkelerin ekonomik olarak da altından kalkamayacağı bir yük oluşturabilir.

EAS/ESC kılavuzunun, statin tedavisi başlanacak hastada % kaç LDL-kolesterol düşüşü gerekiyorsa, o derecede düşüşü sağlayacak tipte ve dozda statin başlanması önerisi de mantıklı görünen ama yeterli kanıtı olmayan bir yaklaşımdır. Statin çalışmalarında hedef LDL'ye ulaşana kadar statin dozunu titre etmekten ziyade sabit dozların ve son yıllarda daha yüksek sabit dozların verilmesi uygulaması izlenmektedir. Yıllardır süregelen, "Belli bir LDL hedefine ulaşmak mı, yoksa en yüksek dozda ilacı uygulamak mı önemlidir?" sorusu klinik çalışmalarda yanıtlanmış değildir. Birçok sağduyulu hekim hedef LDL kolesterole ulaşmanın daha önemli olduğunu savunacak olsa da, özel olarak bu soruyu yanıtlayan bir çalışma olmadığı hatırlanmalıdır.

Sonuç olarak, Avrupa halkında dislipidemi tedavisi ile ilgili son iki kılavuz hastaya yaklaşımda nispeten yeni bir dönem başlatmayı hedeflemişse de, bunu kanıta dayalı tıptan ziyade kanaata dayalı tıp zemininde gerçekleştirmiştir. Kanıtları kullanmaya önem gösterildiği halde, kanaatlere başvurulması günlük uygulamada sık karşılaştığımız en önemli sorularda bile kesin yanıtlarımızın olmadığını ve elimizdeki klinik çalışmaların birçoğunun klinisyenlerin sorularını yanıtlamaktan uzak şekilde planlandığını bir kere daha göstermektedir.

***Yazar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

## KAYNAKLAR

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-818.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012;33:1635-701.
3. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14 Suppl 2:S1-113.
4. Ural D. Cardiovascular risk assessment and risk stratification-guided therapy: predict, prevent and individualize. [Article in Turkish] Anadolu Kardiyol Derg 2011;11:551-6.
5. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. Lancet 2008;372:224-33.
6. Onat A, Yıldırım B, Erer B, Başar Ö, Çetinkaya A, Ceyhan K ve ark. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: Trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. Türk Kardiyol Dem Arş 2001;29:334-43.
7. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. Circulation 2011;123:1243-62.