

Dislipidemi tedavisinde statinlerin önemi

Importance of statins in the treatment of dyslipidemia

Dr. Murat Ersanlı

İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Ateroskleroz, dislipidemi, inflamasyon ve tromboz arasındaki kompleks ilişki sonucu oluşmaktadır. Birçok büyük, kontrollü, randomize çalışma, koroner arter hastalığı olan veya olmayan kişilerde kolesterol seviyesinin 3-hidroksi-metil-glutaril koenzim A reduktaz inhibitörleri (statinler) ile düşürülmesinin kardiyovasküler riski azalttığını göstermiştir. Statinler, özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düşürücü etkileriyle olmak üzere, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol yükseltici ve trigliserid düşürücü etkileri ile dislipidemiyenin en önemli tedavi seçeneğidirler. Birçok primer ve sekonder korunma çalışmalarında statinlerin kardiyak morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu etkileri genellikle lipid düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların altgrup analizlerinde lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olan doğrudan kardiyoprotektif etkileri de gözlenmektedir. Statinlerin pleiotropik etkileri adı verilen bu etkiler endotel fonksiyonu üzerine olan olumlu etkileri, nitrik oksitini bioyararlanımını artırmaları, antioksidan özellikleri, aterosklerotik plakların stabilizasyonunu sağlamaları ve vasküler inflamasyonu azaltmaları şeklinde özetlenmektedir. Statinler genelde iyi tolere edilen güvenli ilaçlardır. Standart dozlarda, kaslarda olan miyopati ve rabdomiyoliz, karaciğerde olan transaminaz yükselmesi gibi yan etkileri çok nadir olarak görülür. Halen devam eden büyük çalışmalar, statinlerin gelecekte de dislipidemi tedavisinin ve kardiyovasküler risk azalmasının en önemli tedavi seçeneğini oluşturacağını göstermektedir.

Aterosklerotik damar hastalığı, çağımızın en önemli epidemiyidir. Etiyopatogenezinde değiştirilebilir risk faktörlerinin başında hiperlipidemi gelmektedir. Dolayısı ile dislipidemi için “En önemli hastalığın en önemli risk faktörüdür” demek çok da yanlış olmayacaktır. Ayrıca tanı ve tedavisinin mümkün ve kolay olduğunu, ancak bununla tezat oluşturacak şekilde tedavi açığının çok fazla olduğunu düşünürsek;

Progression of atherosclerosis is related to the complex interplay between dyslipidemia, inflammation, and thrombosis. Numerous large, randomized, controlled trials have documented that cholesterol lowering therapy with 3-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) reduce the risk for cardiovascular events in individuals with or without a history of coronary artery disease. Statins are the first-line therapy for the treatment of dyslipidemia because of their particular efficacy in decreasing low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, as well as increasing high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and lowering triglyceride levels. Statins have been shown to decrease coronary morbidity and mortality in many large primary and secondary prevention trials. Although these effects are primarily attributed to their lipid lowering efficacy, subgroup analyses of these trials indicate that they also have cardioprotective effects. These pleiotropic effects of statins include improvements in endothelial function, augmentation of nitric oxide bioavailability, antioxidant effects, stabilization of atherosclerotic plaques, and decreasing vascular inflammation. In general, statins are safe and well-tolerated. Standard doses of statins rarely cause myopathy and rhabdomyolysis in muscle tissue, or elevation of liver transaminases. Data from many large, ongoing trials indicate that statin therapy will continue to be the most effective alternative in the treatment of dyslipidemia and in cardiovascular risk reduction.

dislipidemiyenin kardiyovasküler koruyucu hekimliği gündemindeki önemi ve bu hususta gereken dinamizm daha iyi vurgulanmış olacaktır.

Son yıllarda gerek nitelik, gerekse nicelik olarak giderek artan, geniş ve birbirlerini tamamlayan çalışmalar; hiperlipidemi fizyopatolojisine, hiperlipidemiyenin diğer risk faktörleri ile ilişkisine, birincil ve ikincil korunmanın önemine büyük ölçüde ışık tut-

muşlardır. Uluslararası çalışmaların yanı sıra ülkemizde yapılan ve giderek önem kazanan tarama çalışmaları da; özellikle dislipidemi yönünden Türk toplumunun özelliklerini yansıtmaya yardımcı olmuştur. Tüm bu çalışmalar neticesinde çeşitli meta analizler ve bunların yönlendirdiği çeşitli kılavuzlar geliştirilmeye başlamıştır. Bu kılavuzlar içinde en çok kabul gören American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) tarafından da onaylanan, National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından yayınlanan, güncelleştirilmiş yüksek kan kolesterolü tedavi kılavuzu Adult Treatment Panel III (ATP III) raporu^[1,2] ve ACC/AHA/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) statin kullanımı ve emniyeti klinik kılavuzudur.^[3] Türk Kardiyoloji Derneği'nde (TKD) bu kılavuzlar ışığında ve ulusal çalışmalar güdümünde 2002 yılında TKD 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzunu yayınlamıştır.^[4] Bu kılavuzlara göre koroner arter hastalığı risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu risk faktörleri arasında hiperkolesterolemi dislipidemisinin en önemli komponenti olup, koroner arter hastalığının da en önemli risk faktörlerinden biridir. Klinik çalışmalarla özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Risk azalması kolesterol düzeyi azalmasına paralel bir şekilde olmaktadır. Risk faktörleri arasında hangisinin daha fazla tehlike arz edebileceğini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında dislipidemisinin oluşturduğu risk katsayısının diğer risk faktörlerine kıyasla genellikle daha fazla olduğunu vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. 1998'de 2693 diyabetik olguda yapılan United Kingdom Prospective

Diabetes Study'ye (UKPDS) göre^[5] ilk koroner kalp hastalığına kadar geçen süreye LDL kolesterol ($p<0.0001$), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ($p=0.0001$), HbA1c ($p=0.0022$), sistolik kan basıncı ($p=0.0065$), ve sigara kullanımı ($p=0.056$) önemli derecede katkıda bulunmaktadır. Yusuf ve ark.,^[6] 2004 yılında yayınladıkları INTERHEART çalışmasında ise miyokard infarktüsü geçirme riskinin sigara kullanımı ile %2.9, diyabetle %2.4, hipertansiyonla %1.9, dislipidemi ile %3.3 oranında arttığını; ayrıca bu risk faktörlerinden ilk üç'ü bir arada iken koroner arter hastalığı (KAH) riskinin %13, dördüncü olarak dislipidemisinin ilavesi halinde ise KAH riskinin %42.3 olarak arttığını belirtmişlerdir. Bu çarpıcı sonuçlar bizleri kardiyovasküler risklerin bir arada iken oluşturdukları global kardiyovasküler riski logaritmik olarak arttırdıklarını, ve bunlar arasında en önemlisinin de dislipidemi olduğunu düşünmeye sevk etmiştir.

Lipid bozukluğunu tedavi etmek için yaşam tarzı değişikliğine ek olarak dört majör ilaç sınıfı vardır. Bunlar statinler olarak anılan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, safra asidi bağlayıcı reçineler, fibratlar ve nikotinik asittir. Bu ilaç sınıflarının plazma lipid değerleri üzerine etkinlikleri ve tolerabiliteleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Bu gruplar arasında tolerabilite ve yan etkileri bakımından nikotinik asit ve safra asidi bağlayıcı ilaçlar zayıf kalmaktadır. Kolesterol düşürücü etkide statinler, trigliserid (TG) düşürücü etkide ise fibratlar ön plana çıkmaktadır. Dislipidemi tedavisinde, tedavinin birincil hedefinin LDL kolesterolü olduğu göz önünde tutulduğunda, statinler bu tedavinin en önemli ilaçları olarak yerini almaktadır. Son yıllarda tedavide safra asidi emilim inhibitörleri de kullanılmaya başlanmıştır.

Tablo 1. ATP III ve TKD 2002 kılavuzu KAH majör risk faktörleri

| Pozitif risk faktörleri | Negatif risk faktörü |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Yaş <ul style="list-style-type: none"> Erkek ≥ 45 y Kadın ≥ 55 y* • Ailede KKH: Birinci derece akrabalarda miyokard infarktüsü veya ani kalp ölümü <ul style="list-style-type: none"> Erkek < 55 y Kadın < 65 y • Hiperkolesterolemi: <ul style="list-style-type: none"> Total kolesterol ≥ 200 mg/dl LDL kolesterol ≥ 130 mg/dl • Sigara • Hipertansiyon: KB $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı • Düşük HDL kolesterol: < 35 mg/dl \rightarrow < 40 mg/dl • Diyabetes mellitus \rightarrow KAH eşdeğeri | <ul style="list-style-type: none"> • HDL kolesterol: ≥ 60 mg/dl |

*Veya erken menopoz; KAH: Koroner arter hastalığı; KKH: Koroner kalp hastalığı; KB: Kan basıncı.

Tablo 2. Lipid düşürücü ilaçların plazma lipid değerlerine etkileri ve tolerabilite durumları

| İlaç | Total kolesterol | LDL kolesterol | HDL kolesterol | Trigliserid | Tolerabilite |
|----------------|------------------|----------------|----------------|-------------|--------------|
| | Yüzde | Yüzde | Yüzde | Yüzde | |
| Reçine | 20↓ | 15-30↓ | 3-5↑ | – | Orta |
| Nikotinic asit | 25↓ | 25↓ | 15-30↑ | 20-50↓ | Kötü |
| Fibrat | 10-20↓ | 5-25↓ | 10-30↑ | 20-60↓ | İyi |
| Statin | 15-30↓ | 20-55↓ | 1-12↑ | 10-25↓ | İyi |

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)

Dislipidemi tedavisinde KAH riskini etkileyen ve LDL kolesterolü düşüren diyet, fazla kiloların verilmesi, egzersiz ve sigaranın kesilmesi gibi tedavi edici yaşam tarzı değişiklikleri bütün hastalara önerilmektedir. Ancak bu çoğunlukla yetersiz kalmakta, KAH riskine göre dislipidemisi olanlarda belirli LDL kolesterol düzeyleri hedef alınarak çoğunlukla 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A inhibitörleri, yani statinler kullanılmaktadır. Statinler, LDL kolesterol dışında HDL kolesterol düşüklüğü, TG yüksekliği, apo-B yüksekliği ve küçük yoğun LDL kolesterol partikülleri üzerinde de etkilidir. Bu şekilde bunların oluşturduğu aterosklerotik dislipideminin de en önemli tedavi yöntemini oluşturmaktadır.

Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976 yılında Endo ve ark.^[7] tarafından keşfedilmiştir. 1980'lerin sonlarında klinik uygulamaya girmiştir. İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. 1997 yılında üretilen serivastatin ölümcül ve ölümcül olmayan rabdomiyoliz olgularındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan çekildi. Dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretilti. Birçok çalışmada pravastatinin lovastatin ve simvastatin ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlan-

dı.^[8] Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL kolesterol, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş, HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptandı.^[9] Statinlerin serum lipidleri üzerinde olan etkileri Tablo 3'te özetlenmiştir.^[10]

Statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlar. Karaciğerden ilk geçişte temizlenmeleri genellikle yüksek olup, yarılanma ömürleri genelde kısadır; atorvastatinin yarılanma ömrü uzun olduğu için sabah verildiğinde aynı derecede etki gösterebilir. Statinler genellikle iyi tolere edilirler, klinik açıdan en önemli yan etkileri hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Büyük statin çalışmaları giderek artan sayıda olguyu ve yüksek dozları içermelerinin yanında, bizlere statin kullanımı emniyeti bakımından yeterli güvenceyi vermektedir.^[10]

Statinler elde edilmişlerine göre doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılırlar:

1. *Doğal statinler:* Mevastatin, lovastatin, pravastatin.

2. *Sentetik statinler:* Serivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Statinler metabolizmalarına göre hidrofilik ve lipofilik olarak ikiye ayrılırlar:

1. *Hidrofilik statinler:* Pravastatin, rosuvastatin.

2. *Lipofilik statinler:* Lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin.

Tablo 3. Statinlerin FDA onaylı dozlarında serum lipidleri üzerindeki etkileri

| Statin | LDL kolesterol | HDL kolesterol | Total kolesterol | Trigliserid |
|----------------|----------------|----------------|------------------|-------------|
| | Yüzde↓ | Yüzde↑ | Yüzde↓ | Yüzde↓ |
| Atorvastatin | 26-60 | 5-13 | 25-45 | 17-53 |
| Fluvastatin | 22-36 | 3-11 | 16-27 | 12-25 |
| Fluvastatin XL | 33-35 | 7-11 | 19-32 | 19-25 |
| Lovastatin | 21-42 | 2-10 | 16-34 | 6-27 |
| Lovastatin XL | 24-41 | 9-13 | 18-29 | 10-25 |
| Pravastatin | 22-34 | 2-12 | 16-25 | 15-24 |
| Rosuvastatin | 45-63 | 8-14 | 33-46 | 10-36 |
| Simvastatin | 26-47 | 8-16 | 19-36 | 12-34 |

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Lipofilik statinler doku ve karaciğere spesifiktir ve vücuttan atılabilmek için karaciğerde metabolize olup hidrofilik şekle dönüşürler. Ön-ilaç şeklinde hücre duvarından perfüzyonla geçebilirler. Hidrofilik statinler ise hücre duvarını sodyumdan bağımsız safra asidi transporterleri yardımıyla geçerler. Doku selektiviteleri düşüktür.^[11]

Statinler aynı zamanda aterom progresyonunu önlemede ve regresyon sağlamada da etkili ilaç grubu olarak kabul edilmektedir. Mortalitedeki azalma, ortalama kolesterol düzeyindeki düşüşle orantılı bulunmuştur. Yapılan bir metaanalizde, serum kolesterol düzeyinde %10-20 azalmanın mortalitede %23, serum kolesterol düzeyinin %20'den daha fazla azalmasının ise mortalitede %30 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.^[11] Statinler ile sağlanan kardiyovasküler fayda başlangıç kolesterol düzeyinden, cinsiyetten ve yaştan bağımsızdır. 2002'de yayınlanan plasebo kontrollü olarak simvastatin tedavisinin uygulandığı Heart Protection Study'de^[12] kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin başlangıç kolesterol düzeyi, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak 20.000 aşkın olguda kardiyovasküler riski %24 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (2p<0.00001). Yaşlılardaki etkiye en belirgin örnek olarak 2002 yılında Shepherd ve ark.^[13] tarafından yayınlanan, plasebo kontrollü PROSPER çalışmasında, 70 yaş üstünde 5804 yüksek riskli olguda 40 mg pravastatinin verilmesi ile major koroner olaylarda %19, koroner kalp hastalığı mortalitesinde %24, geçici serebral iskemik atak oranında %25 oranında azalma saptanmıştır. Bu şekilde yaşlılarda statin tedavisinin etkinlik ve faydası bir kez daha vurgulanmıştır.

Statinlerin pleiotropik etkileri

1990'lı yılların başlarında yapılan WOSCOPS,^[14] AFCAPS/TEXCAPS,^[15] 4S^[16] ve LIPID^[17] çalışmalarında, statinlerin morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların altgrup analizleri ve daha sonra yapılan diğer çalışmalar, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin dışında (Kardiyovasküler olaylardaki azalma ile LDL kolesterol düşüşü arasındaki ilişkinin zayıf olması) bu duruma neden olabilecek farklı mekanizmalar ve etkileşimler olabileceğini düşündürmüştür. İşte bu etkilere pleiotropik etkiler denmektedir.

1990'lı yıllarda yapılmış bir metaanalizde de^[18] statin kullanan hastalarla diğer lipid düşürücü ilaçları kullanan veya yaşam tarzı değişiklikleriyle kolesterolü düşürülen hastalar karşılaştırıldıklarında, kolesteroldeki düşme seviyesi benzer olmasına rağmen statin kullanan hastalarda miyokard infarktüsü riski daha düşük bulunmuştur.

Statinlerin pleiotropik etkileri ile ilgili daha ileri kanıtlar ise anjiyografi ile yapılan plak stabilizasyonu çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda statin verilmesiyle aterosklerotik plak progresyonundaki azalmaya oranla klinik yarar çok daha fazla gözlenmiştir. Statinlerin pleiotropik etkileri endotel fonksiyonlarının düzelmesi, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının artması, antioksidan etki, antiinflamatuar etki, plak stabilizasyonu, endotelial progenitor hücre stimülasyonu, immüno-supresif etki ve diğer etkiler başlıkları altında değerlendirilebilir.^[19] Çeşitli çalışmalarda altgrup veya sekonder sonlanım noktalarının analiziyle fark edilen pleiotropik etkiler giderek önem kazanmaya başlamış ve bu hususta büyük çalışmalar planlanmaya başlanmıştır. Örneğin günümüzün en popüler inflamasyon markörü olan CRP üzerindeki etkileri uzun vadeye yayan bir çalışma olarak, düşük LDL kolesterol (<130 mg/dL) seviyesinde, >2 mg/L hsCRP'li on beş bin ateroskleroz bulgusu olmayan olguda, plasebo kontrollü rosuvastatin verilmek suretiyle Jupiter Çalışması programlanmıştır.^[20] Bu çalışma sonucunda CRP üzerindeki yoğun spekülasyonlar netlik kazanacaktır.

Statinlerin pleiotropik etkilerinin zaman içinde giderek artan kanıtlarla klinik kullanımda ne kadar gerekli olduğunu çalışmalar gösterecektir. Ancak statinlerin damar duvarındaki hücresel etkilerinin listesi büyümeye devam ederken, kardiyovasküler hastalıklarda da bu etkilerinin netleştirilmeye ihtiyacı vardır. Örneğin östrojen tedavisinin de endotel fonksiyonunu anlamlı olarak düzelttiği ve diğer birçok yararlı kardiyovasküler etkileri olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, koroner kalp hastalıklarındaki olay hızında anlamlı azalma gösterilememiştir. Bu yüzden statinlerin pleiotropik etkilerinin potansiyel yararları ile ilgili büyük çalışmalar tasarlanmaktadır.^[19,21] Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda statinlerin potansiyel pleiotropik etkileri şu anda iki büyük çalışmada araştırılmaktadır; CORONA ve GISS-HF.^[22] Büyük çalışmaların statinlerin mevcut gösterilmiş olan pleiotropik etkilerinin faydalarını netleştirmeleri sürecine kadar statin başlama ve idame tedavisinin mevcut kılavuzlardaki kolesterol hedeflerine uygun olarak yürütülmesi daha akla yakın gibi durmaktadır.

Kılavuzlar eşliğinde statin tedavisi

ATP III kılavuzu 20 yaşın üstü tüm erişkinlerde 5 yılda bir rutin total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG seviyesi tespitini önermektedir. Takiben KAH risk faktörlerinin araştırılması gerekmektedir. Dislipidemisi bulunan hastalar yüksek, orta ve düşük risk olmak üzere üç risk grubuna ayrılırlar.^[1,2]

1. **Yüksek risk grubu:** Koroner arter hastalığı veya karotis ya da periferik damar hastalığı, aort anevrizması gibi KAH eşdeğeri başka bir aterosklerotik damar hastalığı; diyabetes mellitus, iki veya daha fazla majör risk faktörü olup, Framingham risk değerlendirmesi sonucunda 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %20'nin üzerinde olan hastalar,

2. **Orta risk grubu:** Koroner arter hastalığı veya başka aterosklerotik damar hastalığı olmayan, iki veya daha fazla majör risk faktörü olup, Framingham risk değerlendirmesi sonucunda 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %20'nin altında olan hastalar. Bu grup da ikiye ayrılır.^[2]

a. **Orta derecede yüksek risk:** Framingham risk değerlendirmesi sonucunda 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %10-20 arasında olan hastalar,

b. **Orta derecede risk:** Framingham risk değerlendirmesi sonucunda 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %10'un altında olan hastalar,

3. **Düşük risk grubu:** İki'den az majör risk faktörü olan ve Framingham risk değerlendirmesi sonucunda 10 yıllık koroner arter hastalığı riski %10'un altında olan hastalar. 0-1 risk faktörü olan hastaların hemen tamamının 10 yıllık riski <%10 olduğu için, 0-1 risk faktörü olan hastalarda 10 yıllık risk değerlendirmesi gerekli değildir.

Tüm risk gruplarında hasta takibi, LDL kolesterol hedefleri, yaşam tarzı değişikliklerinin başlanacağı LDL kolesterol düzeyleri ve ilaç tedavisine geçilmesi gereken LDL kolesterol düzeyleri NCEP ATP III 2002 kılavuzuna göre belirlenmektedir.^[1] Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu da (TKD-KKHK) bu kılavuzla paralel öneri-

de bulunmaktadır.^[4] Ancak yoğun statin çalışmalarının devam etmesi ve özellikle ATP III yayınlandıktan sonra beş majör statin çalışmasının sonuçlarının da ortaya çıkması,^[12,13,23-25] bu çalışmaların daha yüksek doz statin tedavisi ile, güvenli olarak, dislipidemiklerde LDL kolesterol seviyesinin daha fazla düşürülmesinin kardiyak mortalite ve morbiditedeki anlamlı azalmayı vurgulaması, kılavuzda güncellemeyi gerekli kılmış ve 2004'te ATP III güncellenmiştir.^[3] Bu güncellemede özellikle yüksek riskli hastalarda kolesterol düşürücü tedavinin LDL kolesterolü 100 mg/dL'nin altına düşürmesinin gerekliliği vurgulanmış; risk çok yüksekse LDL kolesterol hedefinin <70 mg/dL olmasının tedavi edici bir yaklaşım olacağı belirtilmiştir. Güncellenen NCEP ATP III hedefleri ve lipid düşürücü tedavi için sınır değerler Tablo 4'te belirtilmiştir.

Çok yüksek riskli hastalar

1. Kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla birlikte,

a. Çoklu risk faktörleri (özellikle diyabetes mellitus), veya

b. Ciddi ve kontrol edilemeyen veya güçlükle kontrol edilebilen risk faktörleri, veya

c. Metabolik sendrom

2. Akut koroner sendromlu hastalar olarak belirtilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle yüksek riskli ve sınırdaki yüksek riskli grupta, agresif lipid tedavisini daha ön plana çıkartmaktadır. Bu da LDL kolesterol düşürücü tedavide statinlerin daha yüksek dozda verilmesini öngörmektedir. Bunun yanı sıra

Tablo 4. Güncellenen NCEP ATP III hedefleri ve lipid düşürücü tedavi için eşik değerler

| Risk grubu | LDL kolesterol hedefi | Terapötik yaşam tarzı değişikliklerine başlanması gereken LDL kolesterol seviyesi | İlaç tedavisine başlanması gereken LDL kolesterol seviyesi |
|--|----------------------------------|---|--|
| Yüksek risk: KKH ya da KKH risk eşdeğerleri (10 yıl >%20 risk) | <100 mg/dl (<70 güncelleme) | ≥100 mg/dl | ≥130 mg/dl (100-129 mg/dl; ≥100 mg/dl güncelleme) |
| Orta derecede yüksek risk: 2+risk faktörü (10 yıl %10-20 risk) | <130 mg/dl (optimal: <100 mg/dl) | ≥130 mg/dl | ≥130 mg/dl (100-129 mg/dl; ≥100 mg/dl güncelleme) |
| Orta derecede risk: 2+risk faktörü (10 yıl ≤%10 risk) | <130 mg/dl | ≥130 mg/dl | ≥160 mg/dl |
| Düşük risk: 0-1 risk faktörü | <160 mg/dl | ≥160 mg/dl | ≥190 mg/dl (160-189 mg/dl (opsiyonel) |

toplumumuzda LDL kolesterolün çok yüksek olması, ama HDL kolesterolün düşük olması ve metabolik dislipidemi oranının fazla olması dikkatleri bu yöne de çekmektedir. Dolayısı ile lipid düşürücü tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri esas olmak üzere, değişik ilaç gruplarını, değişik dozlarda ve gereğinde kombinasyon halinde içermekte ve geniş bir tedavi yelpazesi sunmaktadır.

Metabolik sendromda statin tedavisi

Tüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de giderek artan metabolik sendrom için yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, bu sendroma verilen önemin özellikle ülkemiz şartlarında ne kadar yerinde olduğunu göstermektedir. Türk Kardiyoloji Derneği Korunma Kılavuzu'nda da, basit ve pratik olarak hazırlanan risk skorlamasında metabolik sendroma hakkettiği önem ve rol verilmiştir.^[4]

Metabolik sendromda insülin direncine eşlik eden en önemli özellik dislipidemidir. Burada TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, küçük yoğun LDL kolesterol yüksekliği ile bütünleşen aterosklerotik dislipidemi olarak da isimlendirilen bir lipid profili ortaya çıkmaktadır. Lipid profilinde buna refakat eden diğer özellikleri: total kolesterol/HDL kolesterol oranındaki yükselme, postprandiyal hiperlipidemi, apo-B yüksekliği ve normal sınırlarda seyreden LDL kolesterol seviyesi olarak sıralayabiliriz. Metabolik sendromun tüm komponentleri aterosklerotiktir ve kardiyovasküler riski artırmaktadır. Dolayısı ile tedavisinde de tüm bu komponentlerin iyileştirilmesi hedeflenir. Bu durumda dislipidemi tedavisi, tedavinin en önemli bölümlerinden birini oluşturmaktadır. Türk Kardiyoloji Derneği 2002 Koroner Kalp Hastalığı'ndan Korunma ve Tedavi Kılavuzu'nda 50 yaşın üzerinde metabolik sendromu olan erkekler ve 50 yaşın üstünde total kolesterol/HDL kolesterol oranı >5 olan metabolik sendromlu kadınlar yüksek risk grubuna, 50 yaşın altındaki metabolik sendromlu olgular ise orta risk grubuna dahil edilmiştir.^[4]

Trigliseridi yüksek, HDL kolesterol düzeyi düşük metabolik sendromlu olgularda lipid düşürücü ilaç seçiminde eşlik eden LDL kolesterol düzeyi dikkate alınmalıdır. LDL kolesterol düzeyi yüksek riskte 100 mg/dl, orta riskte 130 mg/dl'nin üzerinde olan olgularda öncelikle statin başlanır. Statin tedavisi ile hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşılan ancak yaşam tarzı değişikliğine rağmen TG düzeyi 200 mg/dl'den yüksek olan riskli olgularda fibrat grubunun ilavesi uygun olur. Niasin glukoz toleransını olumsuz etkilemektedir ve ancak fibratları tolere edemeyen olgularda düşünül-

melidir. Kombine tedavi miyopati riskini artırmaktadır, yaşlılarda, böbrek yetersizliği olanlarda, çok ilaç kullananlarda risklidir. LDL kolesterolü normal olan, HDL kolesterolü düşük ve TG seviyesi yüksek olanlarda fibrat tedavisi de ilk seçenek olarak düşünülebilir.

Dislipideminin giderek artan önemi ve buna bağlı statin tedavisinde yeni açılımlar

Dislipidemi değişebilir ateroskleroz risk faktörlerinin başını çekmektedir; ancak bunun yanısıra, tanısı kolay ve tedaviye yanıtı iyidir. Ateroskleroz ve KAH'nin giderek arttığı düşünüldüğünde, dislipideminin önemi daha da iyi anlaşılmaktadır. Yapılan ve sürdürülmekte olan büyük çalışmalar sonucunda statinler dislipidemi tedavisinin büyük bir bölümünü kapsamaktadır. Kılavuzlardaki önerilerde zaman içinde hedef LDL kolesterol değerleri giderek düşerken, statinler daha yüksek dozlarda önerilmektedir. Bu noktada bir taraftan etkinliğin artması istenirken, diğer taraftan ilaç yan etkilerinin güvenli sınırlarda kalması beklenmektedir. Bu da etkin ve güvenli statin tedavisi veya kombinasyon tedavisi gerektirmektedir. Statinlerin fibratlar, safra asidi sekestranları, nikotinik asit ve safra asidi emilim inhibitörleri (ezetimib) ile kombinasyonları hakkında geniş bir deneyim daha henüz mevcut değildir. Bu hususta mevcut çalışmalar olumlu sonuçlar vermekle beraber, sayısal olarak yetersizdir. Ancak, kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır ve bu çalışmalarda etkinlik kadar güvenlik ve ilaç etkileşimleri üzerinde de durulmaktadır. Sonuç olarak dislipidemi tedavisi günümüzde statinlerde odaklanmaktadır; yakın gelecekte de statinlerde ve statin kombinasyonlarında odaklanacağını söylemek pek de yanlış olmayacaktır.

Kaynaklar

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227-39.
3. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. American College of Cardiology; American Heart Association; National

- Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
4. Koroner kalp hastalığı koruma ve tedavi kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği; 2002.
 5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
 6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
 7. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, New inhibitors of cholesterologenesis produced by penicillium citrinum. *J. Antibiot* 1976; 29:1346-8.
 8. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:303-28.
 9. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
 10. Baykan M. Hiperlipidemise statinler. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2006;2/7:57-65.
 11. Marchioli R, Marfisi RM, Carinci F, Tognoni G. Meta-analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice. The case of cholesterol-lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1158-72.
 12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 13. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
 14. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
 15. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
 16. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994;344: 1383-9.
 17. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57.
 18. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-91.
 19. Başkurt M, Ökçün B, Ersanlı M. Statinlerin pleiotropik etkileri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2006;2/7:66-72.
 20. Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.
 21. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1855-62.
 22. Packard C. Improving outcomes through statin therapy: a review of ongoing trials. *Eur Heart J* 2004;6 (suppl A):A28-A31.
 23. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
 24. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. 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; 361:1149-58.
 25. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.