

Yaşam boyu tedavi perspektifinde statinler

Statins with a perspective of lifelong therapy

Dr. Fatih Sinan Ertaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Birincil ve ikincil kardiyovasküler korunmada lipid düşürücü tedavinin birincil hedefi LDL-kolesteroldür. Bu hedefe ulaşmanın doğal ilacı, LDL-kolesterolün düşürülmesinde en güçlü ve etkin ilaç sınıfı olan "HMG-CoA redüktaz" inhibitörleridir (statinler). Statinlerle hasta tedavi uyumunun mükemmel olduğu, olumsuz olay ve yan etki insidansı ile birlikte ilaç etkileşiminin minimal olduğu saptanmıştır. Klinik çalışmalar statin tedavisi ile aterosklerotik vasküler hastalığa ait her tür klinik olayın azaldığını göstermiştir. Klinik çalışmalar ayrıca, elde edilen risk azaltma miktarının tedaviye uyumun derecesi ile de yakından ilgili olduğunu göstermiştir. LDL düşürülmesinin yararlarına dair kanıtlara rağmen, halen tedaviye başlanması, hedef değerlere ulaşma ve tedavi uyumu yeterli seviyeden çok uzaktır. Halbuki, klinik çalışmalarda gibi statin tedavisinden maksimum fayda elde etmek için, hastanın uygun dozda ilacını yaşamının geri kalan kısmında düzenli alması gerekmektedir. Bu derlemede, çözüm önerisi olarak, klinik pratikte tedavi uyumunu düzeltmeye yönelik ATP III kılavuzu tarafından önerilen hasta, hekim ve sağlık sistemi odaklı yaklaşıma değinilecektir.

Kardiyovasküler korunmada lipid düşürücü tedavinin birincil hedefi LDL kolesteroldür. Statinler "hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz" enzim inhibisyonuna neden olarak hem karaciğer hücresi içinde kolesterol yapımını engellerler, hem de hücre yüzeyinde apoB/E (LDL reseptörü) reseptörlerinin ekspresyonuna yol açarak apoB ihtiva eden lipoproteinlerin klirensini artırırlar ve böylece dolaşımdaki LDL kolesterol düzeyini azaltırlar. Mevcut lipid düşürücü ilaçlar arasında en güçlü LDL düşürücü ilaçlar olan statinler standart dozlarda LDL kolesterol düzeyini %25-45 oranında düşürürler.^[1] LDL

LDL kolesterol is the primary target of treatment for lowering the risk of cardiovascular events in both primary and secondary prevention. The usual drug to achieve this goal is HMG-CoA reductase inhibitors (statins), which constitute the most potent and effective class to reduce LDL cholesterol. Statins have been shown to be associated with good patient compliance, lower adverse events, and few drug interactions. Clinical trials have demonstrated that statin therapy reduces all clinical manifestations of atherosclerotic disease. These trials have also shown that the amount of risk reduction achieved is closely related to the degree of adherence to treatment. Despite evidence for the benefits of LDL-lowering with statins, initiation of treatment, achievement of the goals, and long-term adherence to therapy remain far from optimal. However, in order to achieve maximum benefit from statin therapy as seen in clinical trials, it is important that patients receive optimal-dose therapy for the rest of their lives. This review is concerned with a combination of patient-, physician-, and health delivery system-focused interventions, as outlined by the ATP III guidelines to improve adherence in clinical practice.

kolesterol düşürücü etkilerinden başka HDL kolesterolde %5-15 artıma ve trigliseritlerde %7-30 oranında düşmeye de neden olurlar. Yirmi yıla yakın süredir klinik kullanımda olan statinler ile yapılan klinik araştırmalarda LDL kolesterolün düşürülmesinde bu grubun hayli etkili olması yanında, uzun dönemli randomize kontrollü araştırmalarda, statin kullanımı ile elde edilen LDL kolesteroldeki düşmenin klinik olaylara da yansıdığı, aterosklerotik vasküler hastalığa ait her tür klinik olayın azaldığı kanıtlanmıştır.^[2-4] Öyle ki tüm sebeplerden mortalitede azalmanın da gözlenmiş olması, bu ilaçların güvenliği konusunda

Tablo 1. Koroner kalp hastalığı risk eşdeğeri durumlar

1. Ateroskleroz'un diğer klinik formları
 - a. Periferik arter hastalığı
 - b. Abdominal aort anevrizması
 - c. Semptomatik karotis arter hastalığı
2. Diabetes mellitus
3. Çeşitli risk faktör (>2) varlığında 10 yıllık KKH riskinin %20'yi aşması

ilk yıllardaki önyargının silinmesine yol açmıştır. Bu araştırmalarda hasta tedavi uyumunun da mükemmel olduğu, olumsuz olay ve yan etki insidansı ile birlikte ilaç etkileşiminin minimal olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar mevcut statinlerin tümünde (lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin) gözlenmiştir. Biz klinisyenlere düşen görev bu güçlü klinik kanıtları günlük pratiğe taşımak ve hastalarımıza yansıtmaktır.

Pratikte klinisyenin tedaviye başlarken ilk önce yanıtlaması gereken soru kimlerin statin tedavisine ihtiyaç duyduğudur. Tedavi kılavuzları bunun için iyi bir yol haritası çizmektedirler.^[5,6] İzlenecek yol çok basitçe şu şekilde olmalıdır:

1. Yaklaşık 9-12 saatlik açlığı takiben tam bir lipid profili (total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ile trigliserid) istenmelidir. Bu aşamada istenen tetkikler arasında serum kreatinin seviyesi ve karaciğer transaminazlarının da (AST ve ALT) bulunmasında yarar vardır.
2. Hastada koroner kalp hastalığı (KKH) ya da risk eşdeğerleri (Tablo 1) var mı sorusuna yanıt aranmalıdır.
3. Hastada LDL dışı majör risk faktörleri sorgulanmalı ve araştırılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Majör risk faktörleri

1. Sigara kullanımı
2. Yaş (erkek ≥45 yaş; kadın ≥55 yaş)
3. Hipertansiyon (kan basıncı ≥140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
4. Düşük HDL kolesterol düzeyi (<40 mg/dl)
5. Ailede erken KKH öyküsü (birinci derece erkek akrabada <55 yaş; kadın akrabada <65 yaş)

*HDL ≥ 60 mg/dl ise yukarıdaki risk faktörlerinden biri eksilmiş kabul edilir.

4. Eğer risk faktör sayısı ikiye aşıyorsa Framingham risk faktör cetvelinden hastanın 10 yıllık KKH riski hesaplanmalıdır.
5. Elde edilen bu kadar veri kişinin risk grubunun belirlenmesine ve bu risk grubuna özgü hedef LDL değerler ile tedavi için eşik değerlerin tayinine olanak tanır (Tablo 3). Bu değerlendirme aynı zamanda hastanın tedaviye gereksiniminin olup olmadığı ve gerekiyorsa nasıl olacağını da yönlendirir.

Görüldüğü gibi ilaç tedavisi salt hastanın bazal LDL seviyesine bağlı olmayıp kişinin taşıdığı risk ile de korele olup, risk artışı ile paralel olarak yaşam biçimi değişikliğini takiben ya da eş zamanlı olarak ilaç tedavisine başlanması tavsiye edilmektedir. Ciddi trigliserid yüksekliği (>500 mg/dl) haricinde birincil tedavi hedefinin LDL kolesterol olması ve bu hedefe ulaşmada en güçlü ilaç sınıfının statin olması teorik olarak ilaç tercihinde statinleri ilk sıraya yerleştirmiştir.^[2] Üstüne yaklaşık 20 yıllık mortalite/morbidite azaltıcı klinik kanıtların eklenmesi tedaviye hemen her zaman statin ile başlanması pratiğine yol açmıştır. Statin tercihinde hedef LDL'ye odaklanılmalı ve bazal LDL seviyesine göre bu hedefe süratle ulaştırılacak statin dozu seçilmelidir (Tablo 4). Statinlerin

Tablo 3. ATP III'e göre farklı risk gruplarında LDL kolesterol tedavi hedefleri

ATP III LDL kolesterol hedefleri Risk grubu	LDL kolesterol	Yaşam tarzı değişimi	İlaç tedavisi
<i>Yüksek risk</i> KKH veya eşdeğeri 10-yıl risk>%20	<100 mg/dl (opsiyonel hedef <70 mg/dl)	≥100 mg/dl	≥100 mg/dl (<100 mg/dl ilaç seçeneği)*
<i>Orta derece yüksek risk: 2+ RF</i> 10-yıl risk %10-20	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	≥130 mg/dl (100-129 mg/dl; ilaç seçeneği)&
<i>Orta risk: 2+ RF</i> 10-yıl risk: <%10	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	≥160 mg/dl
<i>Düşük risk</i> 0-1 risk faktörü	<160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl (160-189 mg/dl; LDL düşürücü ilaç opsiyonel)

*LDL düşürücü tedavi uygulandığında %30-40 azalma sağlayacak doz yeterli; &Klinik çalışmalar ışığında LDL kolesterölü <100 mg/dl yapmak için ilaç başlanması tercihe bağlıdır.

Tablo 4. Mevcut statinler, başlangıç standart dozlar ve bu dozlar ile ulaşılabilen ortalama LDL düşüşü

İlaç	Doz (mg/dl)	LDL düşüşü (%)
Atorvastatin	10*	39
Lovastatin	40*	31
Pravastatin	40*	34
Simvastatin	20-40*	35-41
Fluvastatin	40-80	25-35
Rosuvastatin	5-10†	39-45

*İlaçların tümünde doz maksimum 80 mg'a dek çıkılabilir. Bu doza ulaşılan dek dozun her iki kat artışı ile LDL kolesterolde başlangıç değerinin üzerine %6'lık ek düşüş elde edilir. †Rosuvastatin için FDA tarafından önerilen maksimum doz 40 mg'dır. 5 mg için etkinlik 10 mg dozu ile elde edilen LDL düşüşünden ilave %6 çıkarılarak elde edilmiştir.

genellikle akşam yemeği ile birlikte ya da gece yatmadan alınmaları tavsiye edilir. Bunun sebebi karaciğer tarafından yüksek ilk geçiş etkisi ve kısa yarı ömürlü olmalarıdır. Atorvastatin ve metabolitleri tersine uzun etkili olduğundan sabah alınması etkide farklılık yaratmaz. Aynı şekilde rosuvastatin ve fluvastatinin yavaş salınımlı formu da sabah alınabilir.

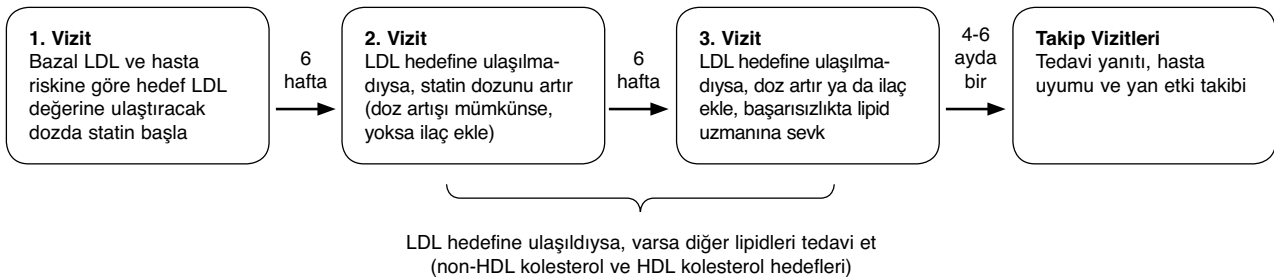
Statin tedavisine başladıktan sonraki ilk ziyaret 1.5-2 ay içerisinde olmalıdır (Şekil 1). Hedef değerlere ulaşılan dek 1.5-2 ay aralarla hastalar kontrollere çağrılmalı ve lipid profilleri değerlendirilmelidir. Öncelikle hedef değere ilk ziyarette hastayı ulaştırabilecek statin preparatı ve ilgili dozu seçilmelidir. Doz artırarak hedefe ulaşmanın pratik bir yararı olmadığı gibi, yüksek riskli hastalarda tedavide gecikmeye ve öngörülen klinik yararda azalmaya neden olunabilir. Hedef değerlere ulaşıldığında mevcut doz ile tedavi sürdürülmelidir. Hedef değerlere ulaşılmadığında halen güvenli maksimum doza çıkılmamışsa, bu durumda doz artırılması ya da tek ilacın maksimum dozu ile kontrol altına alınamayan hastalarda değişik grup ilaçlar ile kombine edilerek statine devam edilmelidir. Özellikle yüksek riskli bireylerde hastayı statin tedavisi altında tutmaya gayret edilmelidir. Hedef LDL değerine statin tedavisi ile ulaşılmadı-

ğında kombinasyonda ilk seçenek ezetimib olmalıdır. Öte yandan statinlerin, bir fibrat ya da niasinle kombinasyonu hedef LDL değerine ulaşma amacından çok ikincil (non-HDL kolesterolün düşürülmesi) ve üçüncül (HDL'nin yükseltilmesi) hedeflere ulaşmada yararlıdır. Bu yaklaşım özellikle tip 2 diyabet ya da metabolik sendromlu hastalarda LDL hedefine ulaşılmamasından sonra yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol ile karakterize aterosklerotik dislipideminin neden olduğu ilave kardiyovasküler riskin azaltılmasında etkin gözükmektedir.

Bir kez hedef değere ulaşıldı mı takip araları 4-6 ayda bir düşürülmelidir. Bu ziyaretlerin artık temel amacı uzun dönem hastayı tedavide tutmak olmalıdır. Lipit seviyelerine bu aşamada en az yılda bir kez bakılmalıdır.

Statinler genelde çok iyi tolere edilirler, kronik kullanımda ilaç kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler oldukça nadirdir.^[7-11] Statin kullanımı ile kanser gelişme riski arasında bir ilişki yoktur.^[8] Statinler düşük düzeyde olmakla beraber hepatotoksisite ve miyopati riski taşırlar. Bu nadir yan etkiler için karaciğer transaminazları ve miyosit reaksiyonu açısından genellikle tedavinin başlangıcını takiben ilk 1.5-2 ay içerisinde ve ilk yıl üç ayda bir izlem gerekir. Bu değerlerin normal saptanması durumunda takip eden dönemde 1-2 yılda bir kontrol yeterlidir.

Karaciğerde reaksiyon (transaminazlarda yükselme) genellikle tedavi başlangıcında izlenir. Tedavinin ilk yılında olumsuz bir reaksiyon olmamışsa ve karaciğere başka bir yüklenme olmadıkça reaksiyon gelişme olasılığı çok düşüktür. Eğer transaminazlar normalin üst sınırının üç katına çıkarsa ilaç kesilmelidir. Bu durumda enzimler birkaç haftada normale döner. Daha az yükselmelerde ilacı kesmeye gerek yoktur. Bu durumda ilaç dozunu yarıya indirmek ya da başka bir statine geçmek ile, hatta aynı dozda devam edildiğinde bile transaminazlar çoğunlukla normale döner.



Şekil 1. Statin tedavi takibi (ATP III Kılavuzu'ndan statin tedavisine özgü modifiye edilmiştir).

Bazen karaciğer yağlanması nedeniyle bazal yüksek transaminaz değerlerinin statin tedavisi sonrası düşmesi, hatta normale dönmesi mümkündür.

Statin kullanımı sırasında yorgunluk ve hafif kas ağrıları ve bazen kramplar olabilir. Bunları miyopati olarak değerlendirmemek gerekir. Hasta çok rahatsız ise doz azaltmak ya da başka bir statine geçmek çözüm olabilir. Ciddi semptomla kas güçsüzlüğü ve belirgin CPK yüksekliği eşlik ediyorsa miyopati teşhisi düşünülmelidir. Miyopati riski her ne kadar kreatin fosfokinaz (CPK) ile takip edilebilirse de tedaviye başlanan her hastada CPK taramak yerine miyoziti düşündürülen ve tedaviye başlanmasını ya da doz artırımını takiben ortaya çıkan ve travma, grip ya da aşırı egzersiz gibi başka bir sebebe bağlanamayan yaygın kas ağrıları olduğunda CPK düzeylerine bakmak ve eğer normalin üst sınırının 10 katı kadar yükselme varsa miyopati teşhisi konmalı, ancak bu durumda ilacı kesmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu yaklaşımda rabdomiyoliz herhangi bir sekel bırakmadan düzelecektir, ancak fark edilemediği durumlarda böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Rabdomiyoliz aslında son derece nadir (0.7/100 000) olup çoğunlukla kan statin düzeyinin çok yükseldiği durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bu durumun sebebi çoğu zaman kan statin düzeyini yükselten bir ilaç (CYP3A4 inhibitörü ilaçlar) kullanımı ya da ciddi renal fonksiyon bozukluğu olmaktadır. Bu durumda rabdomiyoliz görülme riski 4-6 kat artmaktadır.^[9,10]

Transaminaz yüksekliği hasta ve hekimi statin tedavisini yarım bırakmaya mecbur eden en sık sebeplerden biridir. Hatta hastalar prospektüste "hepatotoksisite" ibaresini görüp ilacı kendiliklerinden kesebilmektedirler. Halbuki statin kullanımı sırasında hepatotoksisite gelişme riski son derece nadirdir ve bunun statine ait olup olmadığı henüz açık değildir. Söz konusu transaminaz yüksekliği toksisiteden ziyade statinin karaciğerdeki geri dönüşümlü bir etkisi olarak kabul edilmektedir. Bunu yakın zamanda yayınlanan güvenlik verilerindeki çarpıcı bir örnekle anlatacak olursak:^[11] Statin tedavisi alan her 100 000 kişiden yıllık karaciğer sorunu insidansı (transaminazların normal sınırın üç katını aşması) 110 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte ikincil korumada 360 kişide ise ölümü engellemektedir. Sırf bu nedenle statin kesildiğinde fayda görmesi öngörülen popülasyonun üçte biri tedaviden faydalanamayacaktır. Halbuki statin tedavisi alanlarda yıllık karaciğer yetmezliği insidansı 100 000 kişide 0.1-0.5'tir. Yani statin kullananlarda karaciğer yetmezliği insidansı genel popülasyondan farklı değildir. Bu verilere dayalı

olarak dekompanse siroz, kolestaz ve akut karaciğer yetmezliği dışında statin kontrendike olmayıp, statin tedavisi alanlarda rutin karaciğer enzim takibinin yeniden gözden geçirilmesi tavsiye edilmektedir.

Özetle; statin ile tedavinin iki temel hedefi vardır: 1- Hedef lipid değerlerine ulaşmak 2- Ulaşılan bu hedef değerlerde hastayı uzun süreli tutmak.

Görüldüğü gibi hedef lipid değerlerine ulaşmak uygun dozda ilaç seçimi ile (Tablo 4) çoğu hastada oldukça kolaydır. Tek ihtiyacınız hastanızın risk grubu ve buna dayalı hedef LDL değeridir (Tablo 3). Hastanızın bazal LDL değerine göre statin preparatını ve uygun dozunu seçtiğinizde 1-1.5 ay gibi kısa bir sürede hedef LDL değerine ulaşmanız mümkündür (Şekil 1). Ancak klinik çalışmalarda elde edilen faydanın benzerini hastalarımızda görmek için salt hedef değere ulaşmak yeterli olmayacaktır, bu ulaşılan hedef değerın yaşam boyu sürdürülme zorunluluğu vardır. Bu da hasta ve hekimin ortak çaba ve motivasyonu ile sağlanan uzun soluklu bir uğraştır ve buna sosyal ve ekonomik çevresel altyapı koşullarının eklenmesi tedavideki uyum olarak karşımıza çıkmaktadır. Özetle statin tedavisi yaşam boyu sürdürülürse etkin olmaktadır, bu da tedaviye mutlak bağlılık ile sağlanabilmektedir.

Uyum

Geçmiş yirmi yıl boyunca LDL düşürülmesinin yararlarının toplanan kanıtlarına rağmen tüm dünyada tedaviye başlanması, hedef değerlere ulaşma ve tedavi uyumu (diğer bir ifade ile tedaviye uzun süreli bağlılık) optimal seviyeden çok uzaktadır.^[12,13] Halbuki klinik çalışmalardaki başarılı risk azaltma miktarı ile tedaviye olan bağlılık seviyesi arasında sıkı ilişki vardır.^[14] Uyum eksikliği bir yandan kişileri tedavinin risk azaltıcı yararlarından mahrum bırakırken öte yandan önlenemez kardiyovasküler olayların artışı sonucu sağlık sistemine ciddi ölçüde maliyetlerin eklenmesine neden olmaktadır. Klinik pratikte tedaviye başlanması, kontrol oranları ve tedaviye devam istenen seviyelerin çok altındadır;^[15]

- KKH riskini azaltmak için lipid düzenleyici tedavi alması gereken kişilerin yarısına yakını bu tedaviyi almamaktadır.
- Semptomatik KKH'si olan en yüksek riskli insanların bile yarısından azı lipid düşürücü tedavi almaktadır.
- Tedavi alanların sadece üçte biri LDL hedeflerini başarabilmektedir, KKH bulunanların ise en fazla beşte biri LDL hedeflerinde bulunmaktadır.

- Lipid düşürücü ilaç reçete edilmiş kişilerin sadece yarısı 6 ay sonra bu ilaçları kullanmaya devam etmektedir; 12 ay sonra bu oran %30-40 seviyesine düşmektedir. Bu durum özellikle kaygı vericidir çünkü tedavinin fark edilir klinik yararlarının ortaya çıkması en azından 6 ay-1 yıl almaktadır.

Sorulması gereken asıl soru toplum sağlığı açısından bu rakamları iyileştirmek için ne yapmalıyız? Ne yazık ki, mevcut literatürde tedaviye bağlılık problemlerine ne yapılması gerektiğine dair rehber çok azdır. Yoğun çabalara rağmen halen kronik sağlık problemi olanlarda güncel yöntemlerle tedaviye bağlılığın geliştirilmesi/iyileştirilmesinin yeterli olmadığı çok iyi bilinmektedir.

Tedaviye uyum (bağlılık, devamlılık) literatürü gözden geçirildiğinde uyum sorununun iç yüzünü ortaya koyan güncel temalar ve bakış açıları ve bununla etkin bir şekilde başa çıkmak için önerileri ortaya çıkartmıştır. Bu bakış açılarının bazıları özetle şu şekildedir:

1. Örneğin tedaviye uyumlu davranış biçimlerinin plasebo kullanılan bireylerde bile morbidite ve mortaliteyi azalttığı çok iyi bilinmektedir. Bu da sağlığını iyileştirmek için çaba harcayan hastaların bu çabayı göstermeyenlere göre daha iyi sonuçlar elde ettiklerini göstermektedir.
2. Uyum kişinin cinsiyet, yaş, etnik veya sosyokültürel karakteristikleri ile ilişkili değildir. Gençler de yaşlılar kadar, zenginler de fakirler kadar, erkekler de kadınlar kadar tedaviye sadakatsizdirler.
3. Düşük uyumun tek bir nedeni yoktur. Aynı nedenle aynı tedavi verilen kişilerin herhangi bir grubunda farklı nedenler değişmez bir şekilde işlemektedir. Örneğin, bazı kişiler için reçetenin maliyeti uyumun belirlenmesinde kritik bir şekilde önemlidir, ancak çoğunluk için bu önemli değildir. Bazı insanlar dozlarını almayı unuturlar, bazıları ilaç tedavisini alacak kadar hasta olduklarına inanmazlar. Birileri yan etkilerden korkarlar. Gerekçelerin listesi devam eder. Düşük bağlılığın tek bir nedeni olmadığı için herkese uyan bağlılık artırıcı tek bir müdahale yok gibidir.
4. Tedavi başlangıcındaki iyi uyum hastanın uzun dönemde iyi devam edeceği anlamına gelmemektedir.
5. Eğer bir hasta uyumsuzluğunu itiraf ediyor ise, genellikle doğru söylüyordur, ancak bir hasta uyumsuzluğunu inkar ediyor ise yarı yarıya doğru söylüyordur.

6. İlaç alımı edinsel, yani öğrenilmesi gereken bir davranıştır. Her bireyin yardım almaksızın bu davranışa adapte olmak için yeteneği, destek yapısı veya inanç sistemi olmayabilir.
7. Doktorların ve diğer sağlık çalışanlarının davranış değişimi teknikleri hakkında çok az eğitimleri vardır ve ilaç alımı davranışını geliştirmek için davranış değişikliği prensiplerini doğal olarak uygulamazlar. Doktor ve diğer profesyonellerin tedavi uyumunu artırma stratejilerinde eğitime ihtiyaç duydukları aşikardır.
8. Birçok birincil hizmet veren sağlık çalışanları tedaviye olan bağlılığı cesaretlendirmek için müdahale etmeye pratikte az zaman harcarlar.
9. Sağlık çalışanlarının hastalarla tedaviye uyum hakkında destek ve cesaretlendirilmesi için çaba sarfetmeleri sağlık sisteminde çok az teşvik edilmektedir. Birakin teşviki, bazı uygulamalarla bu engellenmeye bile çalışılmaktadır. Halbuki tedaviye uyumu artırmak için yapılan müdahaleler desteklenmeli ve güçlendirilmelidir. Eğer uyum için çaba gösterilmez ise, en sadık hastada bile tedaviye uyum bozulacaktır.
10. Hastadan ne kadar fazla şey istenirse, hepsini o kadar az yapmaya istekli olacaktır. Daha çok yapmak istediklerini seçecektir.

Tedaviye uyumu artırıcı önlemler

Tedaviye uyumun kabaca üç ayağı vardır; 1- hasta, 2- hekim ve ofis, 3- sağlık sistemi.

Sağlık sistemi orta ve uzun vadeli çözümlerin üretilmesinde belki de en önemli bacağı oluştursa da, bu derlemenin kapsamı dışına çıkmamak adına basitçe tavsiyeler şunlardır:

- Çalışma koşulları ve saatlerinin optimal olması
- Geri ödemedeki aksaklıkların düzeltilmesi
- Lipid tedavilerinin lipid kliniklerinde verilmesi
- Olgu tedavilerinde hemşirelerin görevlendirilmesi
- “*Telemedicine*” kullanımının yaygınlaştırılması
- Eczacılarla işbirliği içinde olunması
- Hastanelerde kritik bakım alanlarının düzenlenmesi

Yukarıdaki şartlar her ne olursa olsun tedavi uymunda iki temel unsur hasta ve hekimdir. Hekimler öncelikle lipid tedavi kılavuzlarını öğrenmeli, lipid tedavisine katılmaları teşvik edilmelidir. Hekimler hastalarına standardize edilmiş basit tedavi planları

Tablo 5. Tedavi uyumunun artırılmasında basit tavsiyeler

- Tedavi rejimini mümkün olduğu kadar basit tutun
- Hastalara net tavsiye ve talimatlar verin
- Her bir ziyarette tedavi uyumu hakkında en az birkaç saniye tartışın
- Tedavi hedeflerine ulaşamayan hastalar üzerinde konsantre olun
- Kontrollerini aksatan hastaları her zaman tekrar çağırın
- Tedavi hedefine ulaşamayan hastalarda daha fazla yeni strateji kullanın
- Hastalara tedavilerini hatırlatmaya yardımcı olan araçlar kullanmasını teşvik edin
- Aile ve arkadaş desteğini cesaretlendirin
- Tedavi uyumunu ödüllendirin
- Hastaları kendi izlem süreçlerine dahil edin

tavsiye etmelidir. Hekim yanında hemşire, diyetisyen gibi diğer sağlık personelinin de tedaviye katılımı sağlanmalı, hastaların kontrollere gelmesi ve tedaviye teşvik edilmesi için ara kademe eleman kullanılması sağlanmalıdır. Hastaların randevuları hatırlatılmalı ve kaçırılmış randevuların takip edilmesi sağlanmalıdır.

Maksimal verimlilik için, hekim dikkatini en çok uyumdaki en düşük neden ile yeterli lipid kontrolü olmayan bireyler üzerinde yoğunlaştırmalıdır (Tablo 5). ATP III kılavuzunun tavsiyeleri özetle şu şekildedir:^[3]

1) Tedavi rejimlerini basitleştirin

Günde bir sefer ilaç kullanımı, günde 3-4 sefer kullanıma göre ilaca olan bağlılığı artırır. Bu nedenle ilaç sayısını en azda tutmak önemlidir. Bu özellikle çok fazla risk faktörü veya KKH olan 5-6 ilaç reçete edilmiş hastalarda önemlidir. Böyle durumlarda, klinisyen hangi tedavinin bir zorunluluk olduğuna dikkatlice karar vermeli ve hastanın ne almak istediğini hasta ile birlikte tartışmalıdır. Bu noktada uzlaşma optimal tedaviyi sağlamayabilir. Öte yandan aksi durumda çok fazla ilacın reçete edilmesi tüm ilaçlarda düşük bağlılığa neden olacak ve tedavi hedeflerine ulaşamayacağından daha fazla zarara yol açacaktır. Özellikle KKH olanlarda her ne olursa olsun hastanın statinden vazgeçmemesi adına özellikle semptomsuz hastalarda mortaliteye olumlu etkisi olmayan ilaçları tedaviden çıkarmakla işe başlanabilir.

2) Hastaya anlaşılır açıklamalar sağlayın ve reçete edilen statini nasıl uygulayacaklarını hastaya öğreten teknikleri (broşür vb) kullanın

Kişiler kendilerinden yapması istenen şeyi anlamalıdır. Hasta yönergelerinin (tavsiye ve talimatlar) hastalara sadece bazı bilgileri vermediği, çok daha

fazlasını başardığı kanıtlanmıştır. Eğer hedef tedaviye devam davranışını değiştirmek veya kuvvetlendirmek ise, hasta yönergeleri (talimatları, eğitim) bu hedef akılda tutularak şekillendirilmelidir. Hasta davranışlarını değiştirebilecek bir dizi önlem şu şekilde sıralanabilir:

- İşe hastanın güncel (o andaki) sorunu anlama düzeyini değerlendirerek başlayın. Hastanın endişelerini ve yanlış anlamalarını belirleyin. Hastanın kolesterol problemi ile ilgili olarak şimdiye kadar ne yaptığını, ne sorunlarla karşılaştığını ve bunların üstesinden gelmek için neler yaptığını belirleyin.
- Tedavi ile elde edeceği yararları beklentilerini belirleyin. Bu beklentileri güçlendirin veya artırın.
- Kolesterol ve diyet hedeflerini hasta ile tartışın, hatta pazarlık edin. Uzun ve kısa vadeli hedefler seçin ve kısa vadeli hedefleri başarmak için güncellemeler yapın.
- Hastaya düşük yağ oranlı diyet hakkında, diyetine uygun alışveriş nasıl yapacağı, dışarıda yemek yediğinde ve seyahat ettiği sırada neler ısmarlayacağı hakkında çok açık talimatlar verilmelidir. Bu tavsiye en iyi şekilde bir diyetisyen tarafından yapılabilir.
- Hastanın statini ve varsa diğer lipid düşürücü ilaçlarını nasıl alacağı hakkında çok net talimatlar verin. KKH riskini azaltmak için tedavinin devamlı olması gerekliliğini vurgulayın. Hastayı verilen tedavinin güvenliği konusunda tatmin edin. Tedavinin potansiyel yararlarını vurgulayın. Bu yararları LDL seviyeleri ile ilişkilendirin ki hasta tedavinin sağladığı gelişmeyi daha net olarak takip edebilsin.
- İlaça uyum konusunu sürekli gündeme getirin. Hastaya bu konuyu her ziyaret sırasında gündeme getireceğinizi bildirin ve herhangi bir problemle karşılaştığında nasıl çözeceğine dair yöntemleri araştıracağınızı belirtin.
- Kısa ve öz talimatlar verin ve bu talimatları yazılı materyal veya internet tabanlı bilgilendirme ile pekiştirin.
- Hastanın sorularına zaman ayırın. Hastanın önerileri anladığını kontrol edin.

3) Kişilerin tedavi rejimlerini hatırlamalarına yardımcı olacak hatırlatıcı kullanımını teşvik edin

İlaçların kullanılmamasında hastalar tarafından en sıklıkla belirtilen neden unutkanlıktır. Birçok kişi ilaçlarını almak için hatırlatıcı yollar belirlemek

zorunda kalacaktır. Daha önceden denenmiş ve başarısı kanıtlanmış birkaç yaklaşım şu şekildedir:

- İlaç dozlarını diğer günlük aktiviteler ile birleştirmek, örn: yemek öğünleri ve uyku zamanı gibi
- İlaç zamanını hatırlatacak kol yada masa saati
- İlaçları düzenlemek için özel ilaç kutuları
- Yedek ilaçları hatırlatmak için kişilere telefon edin
- Hastalara randevularını hatırlatın: telefon, posta kartı ya da e-posta gönderin

4) İlaç bağlılığını güçlendirmek için sistemler kullanın ve hasta ile olan iletişimi koruyun

Bazı lipid tedavi kliniklerinde ilaç ya da diyetlere olan uyumu artırmak için bir takım sistemler kullanılmaktadır. Bunlardan basit ve ucuz olan bir yöntemde; hemşire veya diyetisyenin kontroller arasında hastayı telefon ile arayarak tedavi rejimi ile ilgili bilgileri tekrarlaması, karşılaşılan sorunları çözmesi, sorulara cevap vermesi ve uyum davranışını güçlendirmesidir. Sağlık çalışanları ayrıca hastaların tedavi rejimini anladığını kontrol edebilir, bağlılıklarını araştırabilir ve bilgi ve önerileri hastaya sunabilir. Başka bir seçenek hasta telefonu ile bilgisayar bağlantısıdır. Bu sistem hipertansif bireylerde başarıyla uygulanmakta, hasta evdeki kan basıncı değerlerini rapor edebilmektedir. İnternet tabanlı sistemlerin kullanımı çok makuldür ve hastaların uyumunu artırmak ve onlarla olan iletişimi sağlamak için elektronik posta etkin bir biçimde kullanılabilir.

5) Aile ve arkadaş desteğinin cesaretlendirilmesi

Hasta için önemli bir diğer şahıs hastanın davranışını değiştirmede gerçekten etkili olabilir. Hastanın tedavisini bilen, bağlılık davranışını destekleyip sorunlarını çözebilen bir eş veya özel arkadaşın etkili olduğu gösterilmiştir. Açıkçası bu hastanın onayı ile olmalıdır. Bazı durumlarda aksine, aile ve arkadaşları tedaviye dahil etmek yan etkilere neden olabilir.

6) Bağlılığı güçlendirin ve ödüllendirin

Tedavinin hedeflerine ulaşmak için en önemli iki metot lipid kontrolünün öneminin vurgulanması ve elde edilen gelişmelerin ödüllendirilmesidir. En sıklıkla güçlendirme işi hastanın her vizitte bağlılığının sorgulanması, lipid değerlerinin gözden geçirilmesi ve hastanın tedavi hedefine doğru gösterdiği ilerlemenin planının çizilmesi ile başarılıdır. Bu çerçevede negatif geri bildirimler vermektan kaçınmak en iyisidir, aksine küçük bile olsa pozitif değişiklikleri

takdir etmek ileride daha büyük pozitif değişiklikleri cesaretlendireceğinden daha iyidir. Kişiler kısa dönem hedefleri başardıklarında bunun takdir edilip ödüllendirilmesi önemlidir. En sık ve basit şekli ile hastanın ödülü, hekimin övgüsüdür. Bazı durumlarda ödül daha somut olabilir; örneğin bedava kolesterol ölçümü veya evde test uygulaması gibi. Çalışmalar daha iyi sonuçların alınması ve uyum davranışının cesaretlendirilmesi için bunların güçlü yöntemler olduklarını göstermiştir.

7) Tedavi hedeflerini tutturamayan kişilerin vizitlerini artırın

Kolesterol seviyesini kontrol altına almakta zorlandıklarında daha sık, kontrol altında iken daha seyrek olarak hastaları kontrole çağırın. Randevusuna gelmeyen hastaları her zaman telefon ile arayın, çağırın.

8) Tedaviye ulaşılabilirliği ve rahatlığı artırın

Çoğu zaman pratik olmamakla birlikte çalışmalar göstermiştir ki tedavi veya bakım iş ortamında veya ev vizitleri sırasında verildiğinde tedaviye olan uyum artmaktadır.

9) Hastaların kendilerini izlem süreçlerine dahil edin

Uyumu artırmanın diğer bir etkili yolu hastaları kendi izlem süreçlerine dahil etmektir. Böylece kişiler ilk elden tedaviye olan yanıtlarını, başarıya doğru ilerlemelerini ve tedavi hedeflerini yakalamalarını takip edebilir. Ayrıca ilaç uyumunun iyi olmadığı durumlarda oluşan sonuçları da gözlemleyebilirler.

KAYNAKLAR

1. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol 1998;81:582-7.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.
3. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol 2008;52:1769-81.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-25.

5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
7. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data--2005. *Am J Cardiol* 2006;97:6C-26C.
8. Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1141-7.
9. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:409-18.
10. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
11. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97:89C-94C.
12. Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, Minor S, Sprecher DL. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med* 2002;113:625-9.
13. Davidson MH. Differences between clinical trial efficacy and real-world effectiveness. *Am J Manag Care* 2006;12(15 Suppl):S405-11.
14. Baessler A, Fischer M, Huf V, Mell S, Hengstenberg C, Mayer B, et al. Failure to achieve recommended LDL cholesterol levels by suboptimal statin therapy relates to elevated cardiac event rates. *Int J Cardiol* 2005;101:293-8.
15. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459-67.

İlgi çakışması bildirimi

Yazar çeşitli projelerde Pfizer A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for Pfizer Inc. in some projects.