

İkincil korunmada atorvastatin

Atorvastatin in secondary prevention

Dr. Zeki Öngen, Dr. Yeşim Yılmaz,¹ Dr. Bilgehan Karadağ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul;

¹İstanbul International Hospital Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Türk hekimleri, kullanımda olduğu 10 yıl içinde, atorvastatin ile ilgili günlük uygulamaya yön veren kanıtların birikmesine tanık olmuşlardır. Bu derlemede söz konusu çalışmaların ikincil korunma ile ilgili olanlarına değinilecektir. GREACE ve ALLIANCE çalışmalarında, her gün karşılaşılan koroner arter hastalarında atorvastatinin, LDL-kolesterol düzeylerini hedefe vardırıarak koruyucu etkide bulunduğu gösterilmiştir. TNT çalışması kararlı koroner arter hastalarında yüksek doz atorvastatinin düşük doza göre daha koruyucu olduğunu gösteren ilk çalışmadır. MIRACL'da ST yükselmesiz akut koroner sendromlu olgularda 80 mg atorvastatinin iskemik olayları önlemede plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiş, PROVE-IT her türlü akut koroner sendromlu olgularda yüksek doz tedavinin (80 mg/gün atorvastatin) ılımlı doz statinden (pravastatin 40 mg/gün) çok daha etkili olduğunu ispatlamıştır. AVERT çalışması, COURAGE'tan sekiz yıl önce, 80 mg atorvastatin ile yapılan yüksek doz lipid düşürücü tedavinin en az perkütan koroner girişimler kadar etkili olduğunu göstermiştir. Koroner damar yatağı dışındaki damarsal olaylarda atorvastatinin etkisi ise inme ve geçici iskemik atak geçiren olgularda SPARCL çalışması ile irdelenmiştir.

Günümüzde görüntüleme yöntem ve tekniklerinde ulaşılan düzeyde aterosklerozu henüz klinik bulgu vermeden saptayabilmek olanaklıdır. Bu nedenle, aterosklerozda birincil korunmanın nerede bittiği, ikincil korunmanın nerede başladığını söylemek kolay değildir. Örneğin birincil korunma çalışması diye bilinen ASCOT-LLA^[1] ya da CARDS^[2] çalışmaları, içerdikleri hastalarda, henüz açığa çıkmış bir hastalıkları olmasa bile, ateroskleroz riskinin yüksek olması nedeniyle gerçekten birincil korunma çalışmaları mı tartışılabilir. Elinizdeki yazı ise, klasik anlamdaki sınıflamayı benimseyerek, atorvastatinin, ateroskle-

During the 10 years of atorvastatin availability in the Turkish market, the physicians have had the opportunity to observe the accumulation of data related to its beneficial effect on clinical endpoints. The scope of this review is limited to the trials concerning the role of atorvastatin in secondary prevention. In GREACE and ALLIANCE studies, the benefit of atorvastatin was demonstrated in patients with coronary heart disease in real-world setting. TNT was the first trial which showed that aggressive lipid lowering therapy was more protective than a moderate one in patients with stable coronary artery disease. In the MIRACL trial, 80 mg atorvastatin was compared with placebo and found effective in preventing ischemic events in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. PROVE-IT proved that aggressive lipid lowering therapy with atorvastatin 80 mg was much more effective than moderate therapy (pravastatin 40 mg) in patients with all types of acute coronary syndromes. AVERT was the first statin trial to show that aggressive therapy with atorvastatin was at least as effective as angioplasty in patients with stable coronary artery disease. The SPARCL trial demonstrated the efficacy of atorvastatin in secondary prevention of patients with stroke.

rozun klinik bulgularının ortaya çıktığı olgularda, bu olayların tekrarlamasını ve ölümü önlemedeki etkisini araştıran çalışmaları irdelenecektir. Bunu yaparken izlenecek yollardan biri, yazıyı kararlı olgular, akut koroner sendromlar gibi alt başlıklara ayırmak olabilirdi. Ancak, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi'nin bu yan sayısının genel kavramı zamansal bir özellik de taşıdığından, atorvastatine ilişkin ikincil korunma çalışmalarını kronolojik sıra içinde gözden geçirme yolu seçilmiştir.

Aterosklerozun yol açtığı hastalıklardan ikincil korunmada statinlerin etkili olduğunun ilk kez

gösterildiği 4S'ten^[3] dört yıl sonra, klinik son noktalara atorvastatinin etkisini araştıran ilk çalışma da yayınlamıştır. AVERT (Atorvastatin VErsus Revascularization Treatment)^[4] çalışması kararlı angina pectoris tanımlayan hastalarda yüksek doz atorvastatin ile perkütan koroner girişim (PKG) ve olağan tıpsal tedaviyi karşılaştıran bir çalışmadır. LDL kolesterol (LDL-K) düzeyi 115 mg/dl üzerinde olan, hafif ya da orta düzeyde angina tanımlayan, sol ventrikül fonksiyonlarında ileri düzeyde bozukluk saptanmayan ve PKG yapılmak üzere gönderilen 341 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 164'ü 80 mg/gün atorvastatine randomize edilirken geri kalan 177'sine PKG ve lipid düşürücü tedavi de içerebilen olağan tıpsal tedavi uygulanmıştır. Olguları 18 ay süre ile izlemeyi amaçlayan çalışmada birincil son noktayı kalp kaynaklı ölüm, kalp durması sonrası yeniden canlandırma, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü (Mİ), serebrovasküler olay (SVO), koroner arter "by-pass" cerrahisi (KABG), PKG ve angina pectoris kötüleşmesini içeren herhangi bir iskemik olay oluşturmuştur. On sekizinci ay sonunda LDL-K düzeyi 77 mg/dl'ye inen atorvastatin kolunda olay sıklığı %13.4 iken LDL-K düzeyi 119 mg/dl'de kalan PKG ve olağan tedavi kolunda bu oran %20.9 olarak gözlenmiştir. Olay sıklığındaki bu %36'lık azalma anlamlı bulunmuştur (p=0.048). AVERT çalışması bugünkü bilgiler ışığında gözden geçirildiğinde değeri daha iyi anlaşılacaktır. Öncelikle, saldırgan (agresif) lipid düşürücü tedavinin etkili ve güvenli, 70 mg/dl'ye doğru indirilen LDL-K düzeylerinin iskemik olayları önlemede olağan tedaviyle ulaşılan düzeylerden daha koruyucu olduğunu gösteren ilk çalışmalardandır. İkincisi, bu çalışmadan sekiz yıl sonra yayınlanan COURAGE^[5] çalışmasına benzer bir sonuç elde etmesi bakımından önemlidir. Yoğun tıpsal tedavinin bir parçası olan saldırgan lipid düşürücü tedavi ile kararlı koroner arter hastalarında en az PKG kadar etkili korunma sağlandığını on yıl önce göstermiştir.

AVERT çalışmasından yaklaşık iki yıl sonra 2001 yılında yayınlanan MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)^[6] çalışmasında da AVERT çalışması gibi günlük uygulamayı yönlendirici ve daha büyük ölçekli çalışmaların varsayımını oluşturacak nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Akut koroner sendromlu olgularda erken dönemde başlatılan statin tedavisinin etkilerini araştıran ilk büyük ölçekli, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmadır. ST yükselmesiz akut koroner sendrom (AKS) ile hastaneye başvuran olguların 1538'i 24 ile 96. saatler arasında (ortalama 63 saat)

80 mg/gün atorvastatine randomize edilirken 1548'i plasebo koluna alınmıştır. Üç bin 86 olgu 16 hafta boyunca izlenmiştir. Ölüm, ölümcül olmayan Mİ, yeniden canlandırılmalı kalp durması, hastaneye yatmayı gerektiren yeni iskemi birleşik birincil son noktayı oluşturmuştur. Başlangıçta çalışmanın her iki kolunda da 124 mg/dl olan LDL-K düzeyi 16 haftanın sonunda atorvastatin kullananlarda 72 mg/dl'ye inerken, plasebo alanlarda 135 mg/dl'ye yükselmiştir. Birleşik birincil son nokta saldırgan statin tedavisi kullanan grupta %14.8 oranında görülürken plasebo kullananlarda %17.4 olarak saptanmıştır. Bu %2.6'lık mutlak, %16'lık göreceli risk azalması 80 mg atorvastatinin, ST yükselmesiz AKS'de, erken başladığında anlamlı (p=0.048) bir koruma sağladığını göstermektedir. Bu çalışmadan önce yapılan ve kararlı koroner arter hastalarında ikincil korunmayı araştıran çalışma^[3,7,8] sonuçları ile MIRACL çalışması arasında çok önemli bir fark ortaya çıkmıştır. Kararlı olguları içeren çalışmalarda statinlerin koruyucu etkisinin birinci yıl sonunda belirlemeye başlamasına karşılık AKS olgularında saldırgan atorvastatin tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında dört ay gibi kısa bir zamanda anlamlı düzeyde koruma sağlamıştır. Fizyopatolojide komplike olmuş ateroskleroz plaklarının bulunduğu AKS'de LDL-K'nin etkili bir biçimde düşürülmesi yanında statinlerin pleiotropik etkilerinin de plakların daha hızlı iyileşmesine, dolayısıyla de klinik olumlu sonuçlara yol açabileceğinin ilk kanıtları bu çalışma ile ortaya çıkmıştır.

MIRACL çalışmasının özgün yazısından bir yıl sonra, çalışmada ikincil son nokta olarak belirlenen, ST yükselmesiz AKS'li olgularda saldırgan lipid tedavisinin inme sıklığı üzerine etkisini gösteren bir alt grup yazısı yayınlanmıştır.^[9] Ölümle sonuçlanan ya da ölümcül olmayan inmeler birlikte değerlendirildiğinde 80 mg/gün atorvastatinin %51'e varan ve anlamlı düzeyde (p=0.04) koruma sağladığı gösterilmiştir. İnmenin birincil son nokta olmaması nedeniyle günlük uygulamayı güçlü bir şekilde etkilemese de, bu çalışma, büyük ölçekli, inmenin birincil son nokta olarak alınacağı, statinlerin etkisini araştırarak çalışmalar için önemli bir taban oluşturmuştur.

GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation)^[10] çalışması Yunanistan'dan gelen günlük uygulamayı irdeleyen, 2002 yılına ilişkin bir çalışmadır. Koroner arter hastalığı bulunan kararlı 800 olgu 10 mg/gün atorvastatine, 800 olgu ise olağan tedaviye alınmıştır. Atorvastatin kolundaki hastaların LDL-K düzeylerini 100 mg/dl altına çekmek hedeflendiğinden, hedefe ulaşamayan olgularda altı

haftada bir, 80 mg/güne ulaşınca kadar atorvastatin dozu artırılmıştır. Üç yıl süre ile izlenen hastalarda hedefe ulaşılması amaçlanan hastalarda LDL-K 97 mg/dl'ye inerken olağan tedavi kolunda 169 mg/dl'de kalmıştır. Atorvastatin kullananlarda koroner olay ya da ölüm %12 oranında görülürken olağan tedavi kolunda %24.5 olarak saptanmıştır. Göreli riskteki %51 düzeyindeki azalma anlamlı düzeyde ($p<0.0001$) bulunmuştur. Günlük uygulama ortamında ortalama 24 mg/günlük atorvastatin dozu ile LDL-K hedef düzeylerine ulaşılmasının da saldırgan tedavi gibi koruyucu olabileceğini gösteren bu çalışmanın bir başka önemi de tasarımı maliyet-etkililik çözümlenmesinin de bulunmasıdır. Tedavi, Yunanistan koşullarında bu açıdan da uygun bulunmuştur.

Yukarıdaki çalışmaların yayınlanmasından sonra 2003, atorvastatin için durgun bir yıl olarak geçmiştir. Aslında bu durgunluk bilgi üretimindeki bir tıkanmışlıktan çok, aşağıda sözü edilecek olan, kılavuzları etkileyecek çalışmalar için bir gebelik dönemi olarak kabul edilmelidir.

2004 yılında iki önemli atorvastatin çalışması yayınlanmıştır. İlk irdelenecek olan ALLIANCE (Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events)^[11] çalışması GREACE çalışması gibi gerçek yaşam çalışmasıdır ve tasarımları da birbirine benzemektedir. LDL-K düzeyi 130 mg/dl'nin üzerinde olan 2442 kararlı koroner arter hastasından 1217'si atorvastatin koluna, 1225'i olağan tedavi koluna alınmıştır. Her iki kolun da başlangıç LDL-K düzeyi 147 mg/dl'dir. LDL-K düzeyi 80 mg/dl altına indirilinceye ya da 80 mg/güne ulaşınca kadar atorvastatin dozu artırılmıştır. Altı yıllık izleme sonucunda LDL-K, atorvastatin alan hastalarda 95 mg/dl iken olağan tedavide 111 mg/dl olarak ölçülmüştür. Atorvastatinin çalışmadaki ortalama dozu 40 mg/gündür. Kalp ölümü, ölümcül olmayan Mİ, yeniden canlandırılmalı kalp durması, revaskülarizasyon ve kararsız angina nedeniyle hastaneye yatmadan oluşan birleşik birincil son nokta sıklığı atorvastatin kolunda %23.7 iken, olağan tedavi kolunda %27.7 olarak saptanmıştır. Gözlenen %17 düzeyindeki göreli risk azalması anlamlı ($p<0.0001$) bulunmuştur. İkincil korunmada, çok yüksek riskli olmayan hastalarda, en yüksek dozlara çıkmadan da hedef LDL-K düzeylerine ulaşılmasıyla, atorvastatinin gerçek yaşamdaki uygulamalarda da koroner olayları önlemede etkili olduğu bir kez daha gösterilmiştir.

Aynı yıl içinde yayınlanan ikinci çalışma kılavuzları etkileyecek kadar güçlü veriler sunmuştur. AKS'de ılımlı ve saldırgan statin tedavisini karşılaştıran

PROVE-IT^[12] çalışması 2004 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmanın yukarıda sözü edilen MIRACL çalışmasından önemli farkları vardır. Çalışmaya alınan olgular sadece ST yükselmesiz AKS'li değil aynı zamanda ST yükselmeli AKS'lileri de (%33.4) içermektedir. Atorvastatinin 80 mg/gün dozu plasebo ile değil, başka bir statinin, pravastatinin koruyucu etkisi kanıtlanmış 40 mg/gün dozu ile karşılaştırılmıştır. Olguların izlenme süresi de dört ay değil ortalama 24 (18-36 ay) ay olmuştur. Çalışma sonuçları değerlendirilirken de bir tedavinin öbürüne üstünlüğü değil, iki etkili ilacın en az birbirleri kadar etkili olduğunun (non-inferiority) gösterilmesi amaçlanmıştır. PROVE-IT çalışmasına, AKS geçiren 4162 hasta, olaydan sonraki ilk 10 gün içinde alınmıştır. Bunlardan 2063'ü ılımlı tedavi diye nitelenen pravastatin 40 mg/gün uygulamasına, 2099'u ise saldırgan tedavi olarak kabul edilen atorvastatin 80 mg/gün koluna randomize edilmiştir. Her iki kolda da başlangıç LDL-K ortanca düzeyi 106 mg/dl olarak ölçülmüştür. Eşlik eden tedaviler açısından iki grup arasında bir fark bulunmamıştır. Ölüm, ölümcül olmayan Mİ, hastaneye yatmayı gerektiren kararsız angina pektoris, revaskülarizasyon ve inme birleşik birincil son noktaları oluşturmuştur. Çalışma sonunda ılımlı statin dozu ile LDL-K düzeyi, 95 mg/dl'ye, bir başka deyişle o tarihlerde kılavuzların öngördüğü değerlere ulaşmıştır. Buna karşılık saldırgan tedavi kolunda atorvastatin 80 mg/gün dozu LDL-K'yi 62 mg/dl'ye indirmiştir. LDL-K düzeyindeki fark 30. günde en belirgin biçime gelmiş ve bu fark çalışma sonuna kadar korunmuştur. Birleşik birincil son nokta sıklığı ılımlı statin tedavisi kolunda %26.3, atorvastatin 80 mg/gün kolunda %22.4 olarak gözlenmiştir. Bu %3.9 mutlak azalma %16'lık göreli risk azalmasına denk gelmektedir ve ileri derecede ($p=0.005$) anlamlıdır. Birleşik birincil son noktanın öğeleri ayrı ayrı incelendiğinde ölümden %28, Mİ'de %18 (p sırasıyla 0.07, 0.06), revaskülarizasyonda %14 ($p=0.04$) ve kararsız angina pektorisinde %29 ($p=0.02$) göreli risk azalması sağlanmıştır. Saldırgan statin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı MIRACL çalışmasına benzer bir sonuç, ılımlı ve saldırgan statin tedavisinin karşılaştırıldığı bu çalışmada da ortaya çıkmıştır. Kararlı olgulardaki ikincil korunma çalışmalarında statinlerin yaklaşık birinci yılda görülen etkileri, AKS'lerde erken uygulamada 30. günde ortaya çıkmaktadır. Otuzuncu gün sonuçlarına bakıldığında saldırgan tedavi kolunda %17 düzeyinde göreli bir risk azalması saptanmıştır. Bu farkın ortaya çıkmaya başladığı dönem ile iki kol arasında LDL-K düzeylerindeki ayrılmanın en üst düzeye ulaştığı dönemin

örtüşmesi, AKS'li olgularda plakların kararlı biçime dönüşmesinde LDL-K düzeyinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Yukarıda MIRACL çalışması irdelenirken sözü edilen atorvastatinin yüksek dozundaki pleiotropik etkilerinin AKS'li olgularda daha da önem kazanması durumu burada da tartışılmalıdır. Nitekim PROVE-IT çalışması 2005 yılında yayınlanan iki yazı ile bu açıdan bir kez daha irdelenmiştir. Saldırgan statin tedavisinden en çok yararlanan olgu grubunun LDL-K'nin 70 mg/dl ve hs-CRP'nin 2 mg/l altına çekildiği, en az yararlananların ise her iki parametrenin de anılan düzeylerin üzerinde kaldığı hastalar olduğu anlaşılmıştır.^[13] PROVE-IT çalışmasında elde edilen bir başka bulgu da çalışmanın iki kolunda da LDL-K düzeyleri 70 mg/dl'nin altına çekildiğinde hs-CRP düzeylerinde atorvastatin 80 mg ile daha belirgin düşüş sağlandığıdır.^[14]

Günümüz kardiyoloji uygulamalarında kanıtlanmış tedavilerin çok yaygın olarak kullanılması morbidite ve mortalite oranlarında belirgin düzeyde azalmaya yol açmıştır. Çalışma koşullarında da, tıp ahlakına uygun olarak, çalışma dışı tedaviler konusunda, kanıta dayalı uygulamalara özen gösterilmesi nedeniyle, iki etkili ilacı karşılaştıran çalışmalar genellikle araştırılan ilacın en az karşılaştırılan kadar etkili olduğunu kanıtlamaya (non-inferiority) yönelik tasarlanmaktadır. Bilindiği gibi bu tasarım, üstünlük göstermeye yönelik çalışmalara göre daha güçsüz kanıt oluşturmaktadır. PROVE-IT çalışması bir "en az öbürü kadar etkili" tasarımında olsa bile saldırıgan statin tedavisinin üstünlüğünü kanıtlaması bakımından güçlü, günlük uygulamayı değiştirecek nitelikte sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu veriler hem Avrupa hem de ABD'de yayınlanan AKS tanı ve tedavi kılavuzlarına saldırıgan statin tedavisinin erken dönemde başlanılmasının girmesine neden olmuştur.

Yukarıda, PROVE-IT çalışmalarının alt grup yayınları ile 2005 yılına adım atılmışken çok önemli bir başka çalışmayı da anmak gerekmektedir. Saldırgan lipid düşürücü tedavi AKS kılavuzlarına girmiştir. Kararlı koroner arter hastalarında statinler ile hedef LDL-K düzeylerine ulaşılması koruyucu etki oluşturmuştur.^[10,11] Buna karşılık saldırıgan lipid düşürücü tedavi kararlı olgularda da işe yarıyor mu sorusunun, 2005 yılı başında henüz yanıtı yoktur. "Treating to New Targets" (TNT)^[15] çalışması 2005 yılında yayınlanmıştır ve bu soruya yanıt vermektedir. Kararlı koroner arter hastalığı bulunan ve LDL-K düzeyi 130-250 mg/dl olan 15464 olgu sekiz haftalık 10 mg/gün atorvastatin tedavisinden sonra değerlendirilmiştir. Bunlardan LDL-K düzeyi 130

mg/dl altına inen 10001 hasta çalışmaya alınmıştır. Çift kör yürütülen çalışmada 5006 olgu 10 mg/gün, 4995 olgu 80 mg/gün atorvastatin koluna randomize edilmiştir. Olguların ortanca izlenme süresi 4.9 yıldır. Koroner arter hastalığından ölüm, ölümcül olmayan Mİ, yeniden canlandırılmalı kalp durması, ölümlü ya da ölümcül olmayan inme birleşik birincil son noktaları oluşturmaktadır. Çalışma sonunda 80 mg atorvastatin kullananlarda LDL-K düzeyi 77 mg/dl iken, 10 mg kullanan grupta 101 mg/dl olarak ölçülmüştür. Açık tedavinin uygulandığı ilk sekiz haftada ulaşılan LDL-K düzeyi, 10 mg'lık kolda çalışma boyunca değişmeden korunmuştur. Saldırgan atorvastatin kolunda ise düşmeye devam etmiş ve üçüncü ayda 70 mg/dl dolaylarına geldikten sonra plato çizerek çalışma süresince aynı düzeyde kalmıştır. 80 mg atorvastatin ile saldırıgan lipid düşürücü tedavi yapılan kararlı koroner arter hastalarında birincil son noktayı oluşturan olay görüme sıklığı %8.7 olarak gözlenmiştir. Buna karşılık ılımlı tedavide bu oran %10.9'dur. Mutlak %2.2, görelî %22'lik risk azalması ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Her iki kolunda da yoğun tıpsal tedavilerin uygulandığı günümüz çalışmalarında, olay sıklığının azlığı nedeniyle karşılaştırılan tedaviler arasında fark bulunmamasına ya da teknik adı ile "nötr" çalışmalara alıştığımız bir dönemde, aynı ilacın düşük ve yüksek dozunun karşılaştırılmasından anlamlı bir fark ortaya çıkması TNT çalışmasının önemini vurgulamaktadır. Hele de çalışmanın düşük doz kolundaki olay sayısının bile, önceki ikincil korunma çalışmalarından daha az olması ortaya çıkan farkın anlamını daha da güçlü kılmaktadır. Bu çalışma sonuçları ışığında, maliyet-etkililik de göz önünde bulundurularak, kararlı olgularda da LDL-K düzeyini 70 mg/dl'ye doğru indirecek yoğunlukta statin tedavisi yapılması gerektiğini söylemek yanlış olmayacaktır.

Aterosklerozun sık görüldüğü ve açık hastalık biçimine dönüştüğünde sakat bırakıcı ya da öldürücü olabildiği bir başka damar yatağı da beyine giden arterlerdir. Yukarıda sıralanan çalışmaların son noktaları gözden geçirilirse, neredeyse hepsinde inmenin de yer aldığı görülecektir. Ancak bu çalışmaların hepsinde birincil hastalık koroner yatağı ilgilendirmektedir. SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)^[16] çalışması, açığa çıkmış bir koroner arter hastalığı olmayan, inme ya da geçici iskemik atak geçiren olgularda atorvastatinin etkisini araştıran ve 2006 yılında sonuçları yayınlanan ilk çalışmadır. LDL-K düzeyleri 100-190 mg/dl arasında olan 4731 hasta çalışmaya alınmıştır.

Bunlardan 2366'sı plaseboya, 2272'si 80 mg/gün atorvastatine randomize edilmiştir. Birincil son nokta ölümlü ya da ölümcül olmayan inmedir. Ortanca izlenme süresi olan 4.9 yılın sonunda atorvastatin kolunda LDL-K düzeyi 73 mg/dl'ye inerken plasebo kolunda 129 mg/dl'de kalmıştır. Birincil son nokta statin kullananlarda %11.2 olarak bulunurken, plasebo kolunda %13.1 düzeyinde saptanmıştır. %2.2 mutlak ve %16 göreceli risk azalması anlamlı düzeydedir (p=0.03). İnme ve geçici iskemik atak tekrarlamasında ise atorvastatinin koruyucu etkisi daha da belirgin bulunmuştur. Elde edilen göreceli risk azalması %23 ve ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Bu çalışmada beklenmeyen bir sonuç statin kullanan gruptaki hemorajik inme sıklığındaki hafif artıştır. Birincil olarak koroner arter hastalarını içeren ve LDL-K düzeyini 70 mg/dl düzeylerine indiren çalışmalarda bu bulgunun olmaması, sıklıktaki artışta şans faktörünün ve çalışmaya kanamalı inmelerin de alınmış olmasının etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışma, etkilediği hedef organdan bağımsız olarak, aterosklerozu karşı saldırgan tedavi uygulandığında, ikincil korunmada kazanım elde edileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Türkiye'de atorvastatin kullanımının onuncu yılında yukarıda sıralanan çalışmalara bakıldığında, ilacı kullanırken kanıtların birikmesine de tanıklık ettiğimiz kolayca anlaşılacaktır. Bu, güncel tedavileri zamanında yakalamada ülkemiz hekimlerine önemli bir olanak sağlamıştır. Kanıta dayalı tıp uygulanacak ise aterosklerozun yol açtığı hastalıklardan ikincil korunmada statin kullanılması bir zorunluluktur. Atorvastatin çalışmaları yukarıdaki yargıya ek olarak, daha düşük riskli kararlı koroner arter hastalarında da, yüksek riskli akut koroner sendromlu ya da inme geçirmiş olgularda da saldırgan tedavinin ılımlı tedaviye üstün olduğunu göstermiştir. Açık hastalığın ortaya çıktığı olgularda olay tekrarını ya da ölümü önleyen LDL-K düzeyi 70 g/dl dolaylarında gibi görünmektedir. Bu konu vurgulandığında iki tartışma noktasının da gündeme gelmesi kaçınılmazdır. Bunlardan birincisi yan etkilerdir. İlimli doz statin ile saldırgan doz karşılaştırıldığında rabdomiyoliz görülmesinde ve CK düzeyi artışında bir fark saptanmazken, karaciğer enzimlerinde üç kattan fazla yükselmenin görüldüğü olgu oranının saldırgan tedavi kolunda bile %1-2'yi aşmadığı unutulmamalıdır.^[17] İkinci nokta saldırgan tedavi ile tüketilecek ekonomik kaynakların elde edilen sonuca değip değmeyeceğidir. Bu konu daha önemlidir. İskemik olay tekrarlama sıklığının yüksek olduğu AKS'li olgular gibi olanlarda

maliyet-etkililik çözümlenmesinin saldırgan tedaviye destekler olması sürpriz değildir. Buna karşılık kararlı olgularda tedaviyi, hedeflenen LDL-K düzeyine göre bireyselleştirmek, ülkemiz koşullarında akılcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sever PS, Dahlöf 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.
2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
8. 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.
9. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiger A, Oliver MF, Ganz P, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106:1690-5.

10. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
11. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
12. 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.
13. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
14. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, Morrow DA, Rifai N, Kirtane AJ, et al. Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1417-24.
15. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
17. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.

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.