

Statinlerin güvenliliği

Safety of statins

Dr. Yağız Üresin, Dr. Soner Sabırlı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Statinler, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli hastalarda, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerini düşürmede ilk sıra ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Çok sayıda kontrollü klinik çalışma ile statin tedavisinin yararlarının altı çizilmişse de, statinlerle ilgili güvenlik verileri de oldukça dikkat çekmektedir. Kontrollü çalışmalar ve klinik uygulamalar statinlerin - serivastatin hariç - genel olarak güvenli olduğunu göstermiştir; gerçekten de, klinik açıdan anlamı olan istenmeyen etkilerin sıklığı nispeten düşüktür. Rosuvastatin bu grubun en yeni üyesidir ve hem çarpıcı bir potense, hem de üstün bir maksimum terapötik etkinliğe sahiptir. Bu yazıda, statinlerin güvenliliği, rosuvastatin ekseninde, hem topluca sunulan rosuvastatin klinik çalışma sonuçları, hem de farmakoepidemiolojik çalışmalar ve sağlık otoritelerinin raporlarından derlenen bilgiler ışığında tartışılmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle aterosklerozun önlenmesi açısından risk faktörlerine yönelik yapılan vurgular son dönemde artarak devam etmekte ve agresif tedavi yaklaşımları artan kanıtlar ışığında giderek daha da önem kazanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarının önemli bir ayağını oluşturan dislipidemi tedavisi için de bu durum geçerlidir. Dislipidemi tedavisinde etkililiği kanıtlanmış ve bu alanda birinci seçenek olarak karşımıza çıkan ilaç grubu HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri, yani statinlerdir.

Yaygın kabul gören tedavi kılavuzları, günümüzde özellikle çok yüksek risk grubundaki hastalar için, oldukça düşük hedef değerler getirmektedir.^[1] Statinler bu eşiklere ulaşmayı hedefleyen tedavi yaklaşımlarında da önceliklerini korumaktadır. Bu yaklaşımlar daha yüksek dozda statin kullanımı, statinlerin diğer lipid düşürücü ajanlarla kombinasyonu ve daha potent statinlerin kullanımı olarak özetlenebilir. An-

Statins are considered to be the first-line therapy for reducing low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels in patients at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. Although favorable results from a large number of controlled clinical trials underline the benefits of statin therapy, the safety of statins receives much attention. Controlled trials and clinical practice have demonstrated that, except for cerivastatin, statins are generally safe; indeed, the frequency of clinically relevant adverse effects is rather low. Rosuvastatin is the newest member in the group, having both attractive potency and superior maximal therapeutic efficacy. In this review, the safety of statins is discussed with special reference to rosuvastatin and in the light of relevant data from comprehensive clinical trial series of rosuvastatin as well as pharmacoepidemiological studies and reports of health authorities.

cak her üç yaklaşım da beraberinde güvenlik kuşku- larını getirmektedir.

Statinlerle kaydedilen istenmeyen etkilerin, yükselen dozlarla görülme olasılıklarının arttığı bilinen bir konudur. Kombinasyon tedavileri beraberinde ilaç etkileşimi endişesini getirmektedir.

Günümüze kadar tedaviye girmiş bulunan en potent statin olarak serivastatinle görülen istenmeyen olaylar sonucu bu ilacın 2001 yılında piyasadan kaldırılmış olması, bu istenmeyen olayların potensle ilişkisinin sorgulanmasına neden olmuştur. Ancak bu noktada bir parantez açarak potens ve maksimum terapötik etkililik (E_{max} , efikasite) terimlerini açıklamak faydalı olacaktır. Aynı miktardaki belirli bir etki türünü daha küçük miktarda (doz veya konsantrasyon) oluşturan ilacın daha potent olduğundan söz edilir. Klinik kullanımda aynı tür etki oluşturan ilaçların potensleri bakımından aralarındaki farkların genellik-

le pratik bir değeri yoktur. Potensi düşük olan bir ilacın doz olarak verilen miktarı, potensiyile orantılı bir şekilde daha yüksek olduğu için bu ilaçların optimal dozlarıyla aynı etki elde edilir. Maksimum terapötik etkililik ise potensle ilişkisi olmayan bir kavramdır; bir ilacın diğer ilaca göre potensi yüksek olduğu halde maksimum terapötik etkililiği düşük olabilir.^[2] Maksimum terapötik etkililiği belirleyen parametre doz-yanıt eğrisinde yanıt ekseninin limitidir. Bu limiti dozun daha fazla yükselmesiyle daha anlamlı bir etkinin artık ortaya çıkmaması belirleyebildiği gibi, istenmeyen etkilerin daha fazla etkinlik elde edilemeden katlanarak artması da belirleyebilmektedir.^[3] Statinlerin potens ve maksimum terapötik etkililiklerini karşılaştırma olanağı sunmak amacıyla artan dozlarla, LDL kolesterolde elde edilen % düşüşler ve yine artan dozlarla ortaya çıkan iskelet kasına dair istenmeyen etkilerin sıklıkları verilmiştir (Şekil 1, 2).^[4,5] Buna göre en potent statin olarak görülen serivastatinin maksimum terapötik etkililiğinin diğerlerine göre oldukça düşük olduğu görülebilmektedir. Rosuvastatinin ise serivastatinin haricindeki diğer statinlere göre hem daha potent olduğu, hem de maksimum terapötik etkililiği en yüksek statin olduğu gözlenmektedir.^[6]

Statinlerin güvenliliği birçok çalışmada değişik bakış açılarıyla değerlendirilmiştir. Bu ilaçların güvenliliğini karşılaştırmak için, klinik çalışmalarda ortaya çıkan istenmeyen olaylar, sağlık otoritesine hasta başvuruları, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA) ilk ilaç başvurusu sırasında (investigational new drug; IND) tespit edilen olaylar, farmakovijilans ve farmakoepidemioloji kapsamındaki çalışmalardan elde edilen veriler değerlendirilebilir. Bu yazıda tedaviye en son giren ve potens ve maksimum terapötik etkililiğiyle dikkat çeken rosuvastatin ekseninde statinlerin karaciğer, iskelet kası, böbrek ve diğer organ ve sistemler üzerine güvenlilik verileri incelenecektir. Statinlerin istenmeyen etkileri genellikle maruziyete (exposure) bağlı olarak arttığından doz artışının yanında ilaç etkileşimleri de bu bakımdan önem kazanmaktadır. Dolayısıyla ilaç etkileşimleri ve özel popülasyonlar ayrı bir başlık halinde incelenecektir.

Bu yazıda 'güvenlilik' terimi, İngilizce literatürdeki 'safety' kavramını karşılayacak şekilde kullanılmıştır. Türkçe yazında bu anlamda kullanıldığına zaman zaman şahit olunan 'güvenilirlik' ise 'reliability' karşılığı olarak düşünülmelidir (örn. "simvastatinin güvenliliğiyle ilgili veriler güvenilirirdir").

Yine bu yazıda geçen 'istenmeyen olay', yürütülen bir klinik çalışmada, araştırma ilacı ile bağlan-

tılı olsun ya da olmasın, gönüllünün sağlık durumunda ortaya çıkan herhangi bir olumsuz değişikliği tanımlamaktadır ve 'adverse event' karşılığı olarak kullanılmıştır. 'İstenmeyen etki' ise bir ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan ve o ilaca atfedilen olumsuz ve tedavinin bir parçası olmayan durumları ifade etmektedir ve 'adverse effect' karşılığı olarak kullanılmıştır. Bazı müellifler adverse event/effect için advers olay/etki diyerek çeviri tarihine geçmiş olsa da, doğru terminoloji bu olsa gerektir.

Genel güvenlilik verileri

Gerek ruhsatlandırma öncesi gerekse de ruhsatlandırma sonrasında rosuvastatin ile yürütülmüş ve veritabanları kilitlenmiş klinik araştırmalarda 16.000 hasta gönüllünün üzerinde bir sayıya ulaşılmıştır.^[7] Ayrıca şu anda klinik araştırma verilerini desteklemek üzere rosuvastatinle oldukça kapsamlı bir farmakoepidemioloji ve farmakovijilans programı da sürdürülmektedir.^[8] Bu programa rosuvastatinle tedavi edilmekte olan 50.000'den fazla hastanın katılımı planlanmaktadır.

Rosuvastatinin 5 ila 40 mg. arasındaki dozları ile yürütülmüş klinik araştırmalarda rosuvastatin kullanan gönüllülerde herhangi bir istenmeyen olay görülme sıklığı diğer statinlerle eşdeğer olarak bildirilirken, en yüksek istenmeyen olay sıklığının plasebo ile kaydedilmiş olması dikkat çekicidir. Tedavinin kesilmesini gerektiren istenmeyen olay sıklıkları da tüm tedavi gruplarına eşdeğer olarak dağılmıştır (Tablo 1).^[7]

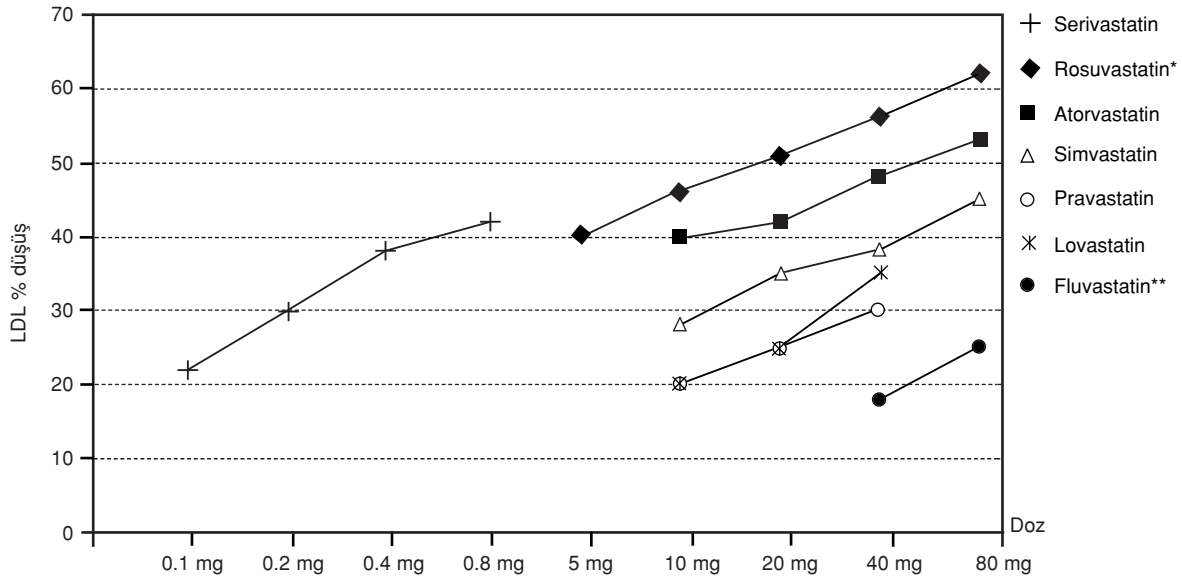
Herhangi bir istenmeyen olayın rosuvastatinin 5, 10, 20 ve 40 mg'lık dozlarıyla görülme sıklıkları sırasıyla %59.3, %40.3, %34.5 ve %50.4 olarak kaydedilmiştir (Tablo 2).^[7]

İstenmeyen olayların dağılımı gözden geçirildiğinde, aktif tedavi gruplarında en sık görülen istenmeyen olay miyalji iken, plasebo gruplarında en fazla kaydedilen istenmeyen olayın baş ağrısı olduğu görülmektedir (Tablo 3).^[7]

Yapılan alt grup analizlerinde istenmeyen etki görülme oranlarının yaş, cinsiyet ve etnik gruplara dağılımında herhangi bir fark görülmemiştir. Yine aynı şekilde diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi altta yatan durumlara ve başlangıçtaki hepatik veya renal fonksiyonlara göre de fark saptanmamıştır.

Karaciğere ait güvenlilik verileri

Karaciğer güvenliliği statinler söz konusu olduğunda sıklıkla gündeme gelmektedir. Ancak FDA statin çalışma grubunun son verileriyle statinlerin karaciğer açısından oldukça güvenli oldukları bir kez daha gös-



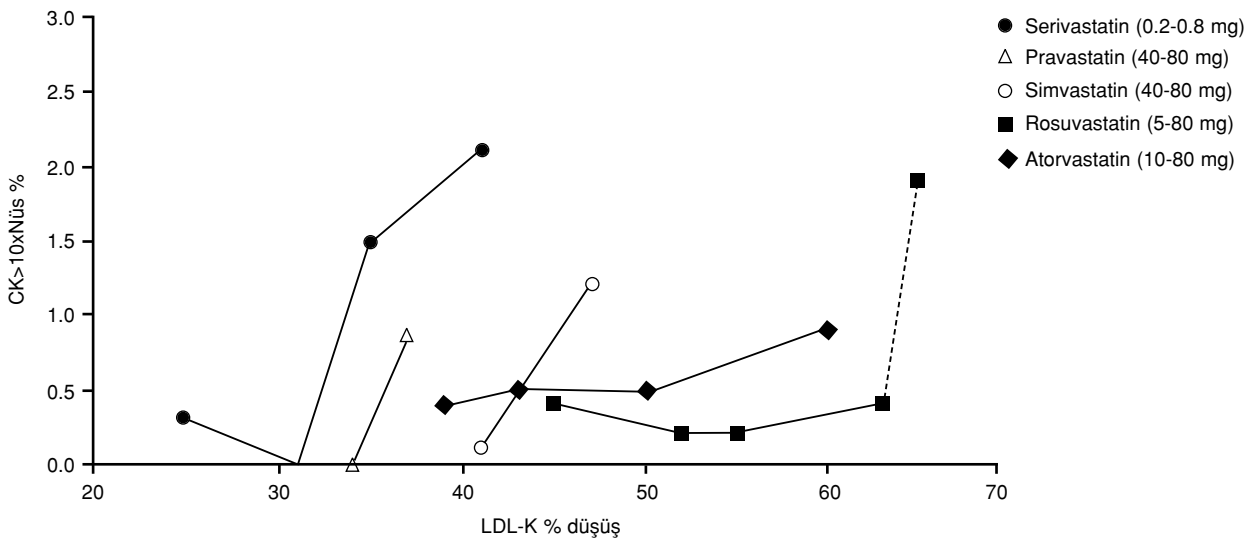
Şekil 1. Statin dozlarına göre LDL kolesterol seviyelerinde % düşüş.^[5] *: Rosuvastatinin 80 mg'lık dozu piyasaya sunulmamıştır; **: Fluvastatinin 80 mg'lık kontrollü salınım preparatıyla LDL kolesterolde düşüş ortalama %36 seviyelerindedir. TULIPS çalışmasında da bu değer %38.8 olarak gerçekleşmiştir.^[4]

terilmiş, hatta sözü edilen bu raporda rutin tarama testlerinde ortaya çıkabilecek ve tedavi kesilirse de kendiliğinden geri dönebilecek enzim yüksekliklerinin, bu hastaların bir dönem tedaviden yoksun kalmalarına yol açabileceği gerçeğinden yola çıkılarak karaciğere yönelik rutin tarama testlerinin terk edilebileceği vurgulanmıştır.^[9] Rosuvastatinin güvenlik verileri de sözü edilen rapora benzer bir profil sunmaktadır.

Tüm kontrollü ve kontrolsüz çalışma havuzu ele alındığında rosuvastatinin 5, 10, 20 ve 40 mg'lık dozlarıyla karaciğer enzimlerinde ardı ardına iki ölçüm-

de normalin üst sınırının üç katına kadar yükselme görülme oranları sırasıyla %0.6, %0.2, %0.2, %0.4 olarak bildirilmiştir.^[7]

Kontrollü çalışma havuzu gözden geçirildiğinde ise rosuvastatin 5-40 mg doz aralığında karaciğer enzimlerinde ardı ardına iki ölçümde normalin üst sınırının üç katına kadar yükselme görülme oranları diğer statinlerle eşdeğerdir. Rosuvastatinle %0.2 olarak bildirilmiş olan bu oran, atorvastatin 10-80 mg aralığında %0.2, simvastatin 10-80 mg aralığında %0.1 ve pravastatin 10-40 mg aralığında %0.2 olarak gerçekleşmiştir.^[7]



Şekil 2. Statinlerle sağlanan % LDL kolesterol düşüşüne göre CK'de normalin üst sınırının 10 katından fazla yükselme görülme oranları. CK: Kreatin kinaz.^[8]

Tablo 1. Kontrollü çalışmalarda görülen istenmeyen olay sıklıkları

	Rosuvastatin 5-40 mg (n=8475)		Atorvastatin 10-80 mg (n=6397)		Simvastatin 10-80 mg (n=3119)		Pravastatin 10-40 mg (n=1278)		Plasebo (n=460)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Herhangi İO	3669	43.3	2293	35.8	1228	39.4	519	40.6	234	50.9
Tedavinin kesilmesini gerekiren İO	225	2.7	167	2.6	83	2.7	31	2.6	21	4.6
Ölümcül olmayan ciddi İO	118	1.4	103	1.6	49	1.6	18	1.4	5	1.1
Ölüme yol açan İO	8	0.1	7	0.1	2	0.1	–	–	1	0.2
Çalışma ilacına atfedilen İO	953	11.2	525	8.2	253	8.1	114	8.9	74	16.1

İO: İstenmeyen olay.

İngiltere’de yürütülen ve hekimlere gönderilen formlar yardımıyla toplanan geribildirimlerden elde edilen verilere dayanan ve kohortunu 11.680 katılımcının oluşturduğu bir farmakovijilans çalışmasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanan 101 olgunun dokuzunda AST veya ALT ya da her ikisinde normalin üst sınırının üç katından fazla yükselme kaydedilmiştir. Bir olguda bilirubin seviyelerinin >100 µmol/dl saptandığı ve alkalin fosfataz ve AST yüksekliğinin eşlik ettiği sarılık ortaya çıkmış, bu durum rosuvastatinle olasılıkla ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Rosuvastatinle olasılıkla ilişkili olarak değerlendirilen bir otoimmün hepatit olgusu da kaydedilmiştir.^[10]

Hollanda’da yürütülen ve 2002-2005 yılları arasındaki reçete verilerinin takibi ile rosuvastatin kullanılan 10.147, diğer statinlerden herhangi birini kullanan 37.396 ve kontrol grubu olarak planlanmış, herhangi bir statin kullanmayan 99.935 kişinin verilerine ulaşılan farmakoepidemiolojik araştırmada rosuvastatinle karaciğere ait herhangi bir istenmeyen olay saptanmazken, tespit edilen toplam 11 akut karaciğer

hasarı olgusundan dördü diğer statinleri kullanan hastalarda görülmüş, yedi olgu statin kullanmayan hastalar arasında ortaya çıkmıştır.^[11]

İskelet kasına ait güvenilirlik verileri

Statinlerin iskelet kasına yönelik istenmeyen etkileri, gerek klinik çalışmalarda gerekse de geribildirimlerde oldukça sık olarak rapor edilmektedir. Bunlar kas ağrısı, kas enzimlerinde yükselme, miyopati ve rabdomiyolizdir.

Rosuvastatinle yürütülen tüm klinik araştırma havuzunda da miyalji, tüm aktif tedavi gruplarında, en fazla oranda görülen istenmeyen etki olarak ortaya çıkmıştır. Rosuvastatinin 5-40 mg doz aralığında miyalji görülme oranı da %3.5 olarak gerçekleşmiştir. Bu oran %2.5 olarak bildirilen atorvastatin 10-80 mg, %3.2 olarak bildirilen simvastatin 10-80 mg ve %2.2 olarak bildirilen pravastatin 10-80 mg gruplarıyla benzerlik göstermektedir.^[7]

Kreatin kinaz (CK) düzeylerinde normalin üst sınırının 10 katından fazla yükselme rosuvastatinin 5,

Tablo 2. Kontrollü çalışmalarda rosuvastatin 5-40 mg doz aralığında görülen istenmeyen olayların doza göre dağılımı

	Rosuvastatin dozu							
	5 mg (n=838)		10 mg (n=3352)		20 mg (n=2126)		40 mg (n=2159)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Herhangi İO	497	59.3	1351	40.3	733	34.5	1088	50.4
Tedavinin kesilmesini gerekiren İO	37	4.4	100	3.0	60	2.8	28	1.3
Ölümcül olmayan ciddi İO	18	2.1	45	1.3	20	0.9	35	1.6
Ölüme yol açan İO	–	–	6	0.2	2	0.1	–	–
Çalışma ilacına atfedilen İO	145	17.3	328	9.8	197	9.3	283	13.1

İO: İstenmeyen olay.

Tablo 3. Kontrollü çalışmalarda ortaya çıkan istenmeyen olayların dağılımı

	Rosuvastatin 5-40 mg (n=8475)		Atorvastatin 10-80 mg (n=6397)		Simvastatin 10-80 mg (n=3119)		Pravastatin 10-40 mg (n=1278)		Plasebo (n=460)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Herhangi bir İO	3669	43.3	2293	35.8	1228	39.4	519	40.6	234	50.9
Miyalji	294	3.5	162	2.5	100	3.2	28	2.2	7	1.5
Baş ağrısı	261	3.1	137	2.1	60	1.9	33	2.6	21	4.6
Nazofarenjit	212	2.5	114	1.8	65	2.1	33	2.6	12	2.8
Artralji	178	2.1	106	1.7	55	1.8	27	2.1	11	2.4
Bulantı	167	2.0	92	1.4	48	1.5	28	2.2	14	3.0
ÜSYE	166	2.0	81	1.3	53	1.7	9	0.7	11	2.4
Diare	163	1.9	94	1.5	42	1.3	22	1.7	14	3.0
Konstipasyon	159	1.9	94	1.5	46	1.5	28	2.2	11	2.4
Bel ağrısı	154	1.8	103	1.6	46	1.5	18	1.4	11	2.4
Halsizlik	135	1.6	94	1.5	34	1.1	19	1.5	9	2.0
Baş dönmesi	107	1.3	79	1.2	40	1.3	21	1.6	15	3.3
Uykusuzluk	95	1.1	62	1.0	31	1.0	16	1.3	10	2.2
Dispepsi	95	1.1	45	0.7	25	0.8	20	1.6	14	3.0
Şişkinlik	84	1.0	44	0.7	19	0.6	11	0.9	13	2.8

İO: İstenmeyen olay; ÜSYE: Üst solunum yolları enfeksiyonu.

10, 20 ve 40 mg'lık dozlarında sırasıyla %0.4, %0.2, %0.3, %0.6 oranlarında ortaya çıkmıştır.^[7]

Kontrollü çalışmalarda rosuvastatin 5-40 mg doz aralığında CK'de normalin üst sınırının 10 katından fazla yükselme %0.3 olarak bildirilmişken, atorvastatin 10-80 mg doz aralığında %0.1, simvastatin 10-80 mg doz aralığında %0.2, pravastatin 10-40 mg doz aralığında %0 oranlarında görülmüştür.^[7]

İngiltere'de yürütülen farmakovijilans çalışmasında bildirilen 64 adet CK yükselmesi olgusundan 18'inin rosuvastatinle ilişkili olabileceği düşünülmüşse de, CK yüksekliği normalin üst sınırının 10 katını aşan yalnızca bir olgu bulunmaktadır. Bu hastanın eş zamanlı olarak klofibrat da kullanmakta olduğu vurgulanmalıdır.^[10]

Klinik araştırmalarda rosuvastatin 20 mg'lık dozunu almakta olan dört gönüllü (%0.06) ve 40 mg'lık dozunu almakta olan bir gönüllü (%0.02) miyopati tanısı almış ve bu istenmeyen olaylar rosuvastatinle olasılıkla ilişkili olarak değerlendirilmiştir.^[7]

Rabdomiyoliz statinlerin en dikkat çekici istenmeyen etkisini oluşturur. Herhangi bir nedenle ortaya çıkan yoğun iskelet kası yıkımıyla seyreden bu sendromda, kas hücresi içeriğinin kan dolaşımına karışmasıyla birlikte, miyoglobiniüriye sekonder ortaya çıkan akut böbrek yetersizliği ve yükselen serum potasyumuna sekonder ventriküler aritmiler ortaya çıkar.^[12] Ancak rabdomiyoliz, özellikle bu istenmeyen etkisinden dolayı tedaviden kaldırılmış bulunan seri-

vastatin dışındaki diğer statinlerle oldukça nadir ortaya çıkmaktadır.^[9] Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'ne tüm statinlerle ilgili yapılan kendiliğinden geribildirimlerle elde edilen rabdomiyoliz olgularının dağılımı Şekil 3'te sunulmuştur.

Henüz devam etmekte olan bir klinik araştırmada 10 mg rosuvastatin kullanmakta olan son dönem böbrek yetersizliği hastası bir gönüllüde rabdomiyoliz ortaya çıktığı ve hastanın çalışmadan çıkarıldığı bildirilmiştir.^[13]

Hollanda'da yürütülen araştırmada rosuvastatinle kasla ilgili herhangi bir istenmeyen etki kaydedilmezken, diğer statinlerle bir miyopati olgusu ve kontrol grubundan bir rabdomiyoliz bildirilmiştir.^[11]

Bu veriler ışığında kasa dair istenmeyen etkilerin statinlerin genel bir özelliği olduğu söylenebilir. Ancak bu etkiler sık ortaya çıkıyor olsa dahi, çoğunlukla hafif seyretmekte ve tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkmaktadır. Rabdomiyoliz gibi ciddi durumlar ise oldukça nadirdir. Rosuvastatin de diğer statinlerle benzer profili paylaşmakta ve rabdomiyoliz dahil olmak üzere kasa dair istenmeyen olaylar diğer statinlerle aynı oranlarda bildirilmektedir.

Böbreğe ait güvenlilik verileri

İlk olarak rosuvastatinin yeni ilaç başvurusu (new drug application; NDA) çalışmaları sırasında kaydedilen proteinüri olguları statinlerin böbrek güvenliliği üzerine kuşku oluşturmuşsa da, daha sonra ya-

pılan çalışmalarda bunun doza bağımlı ve geçici bir sınıf etkisi olduğu ortaya koyulmuştur.^[14]

Rosuvastatinle yürütülen uzun dönemli araştırmalar da tedaviyle ortaya çıkan proteinürinin böbrek fonksiyonlarında akut veya kronik herhangi bir değişiklik veya rosuvastatin kullanımına bağlı bir renal disfonksiyonla ilişkili olmadığını göstermiştir. Hatta tam aksine başta altta yatan renal hastalığı olan kişiler olmak üzere rosuvastatinle glomeruler filtrasyon hızında (GFR) küçük de olsa bir artış kaydedilmiştir. Bu diğer statinlerle görülmeyen bir bulgu olarak kaydedilmeye değerdir (Tablo 4).^[7]

In-vitro çalışmalarda rosuvastatinin de içeren bazı statinlerin proksimal tubulde protein reabsorbsiyonunu azalttığı bulgusuna ulaşılmıştır. Bu etki böbreklerde HMG-CoA redüktazın inhibisyonuna bağlıdır ve HMG-CoA redüktazın ürünü olan mevalonat ve mevalonatın bir ürünü olup protein prenilasyonunda görev alan geranilgeranil pirofosfat ile geri döndürülebilmektedir. Bu bulgular statin kullanımına bağlı ortaya çıkan proteinürinin, glomeruler bir hasara bağlı olmayıp, reabsorbsiyon aşamasında protein prenilasyonundaki inhibisyona bağlı geliştiğini düşündürmektedir.^[15,16]

Kontrollü çalışma havuzunda %1.5 olarak bildirilen rosuvastatin 40 mg grubu dışındaki tüm tedavi gruplarında dipstick ile yapılan analizlerde idrarda protein se-

viyeleri 'yok' veya 'eser'den '>+2'ye kayma gösteren hastaların oranı %1'den az olarak bildirilmiştir.^[7]

Hematüri ise tüm tedavi gruplarında %2'den az görülmüş iken, yalnızca simvastatin 80 mg grubunda %2.6 olarak gerçekleşmiştir.^[7]

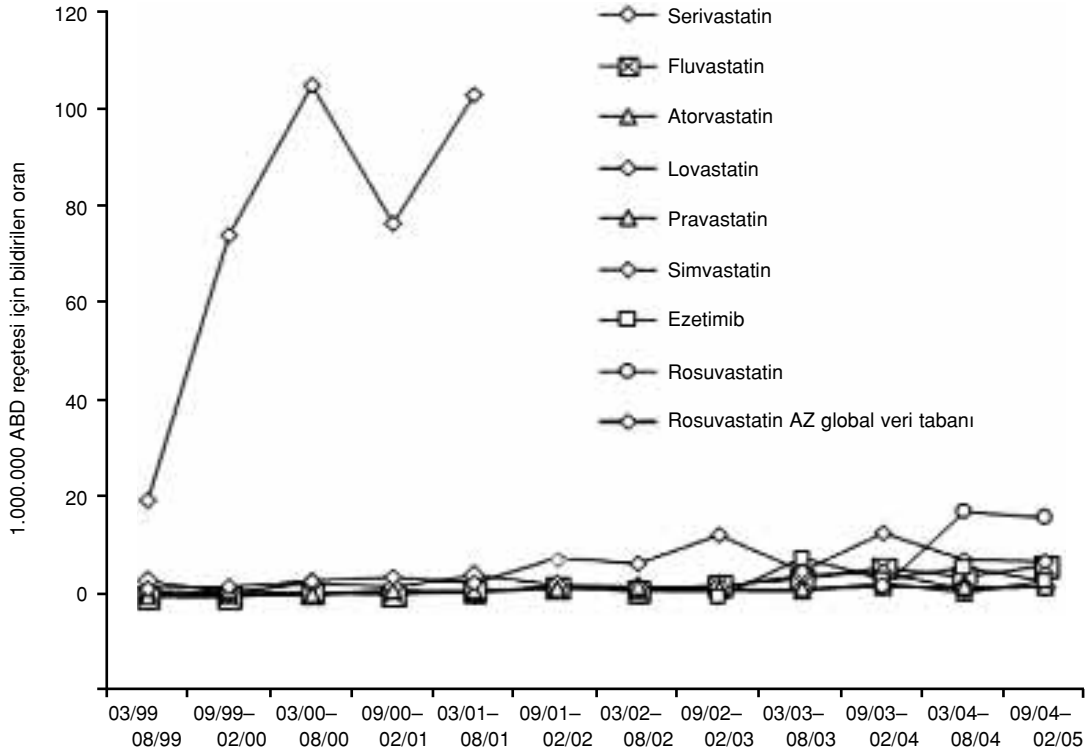
İngiltere'de yürütülen farmakovijilans çalışmasında 40 mg dozunda rosuvastatin kullanan bir olguda görülen ve rosuvastatinle olasılıkla ilişkili olarak değerlendirilen proteinüri dışında herhangi bir renal istenmeyen olay kaydedilmemiştir.^[10]

Hollanda'daki çalışmada ise rosuvastatin grubunda 3, diğer statinlerle tedavi edilen grupta 7 ve kontrol grubunda 3 akut renal yetersizlik olgusu bildirilmiştir.^[11]

Tüm bu veriler ışığında statinlerin böbrekler üzerine herhangi bir istenmeyen etkisinin bulunmadığı söylenebilir. Tedaviyle ortaya çıkabilecek proteinürinin herhangi bir yapısal hasar nedeniyle değil, fizyolojik mekanizmalarla ortaya çıktığı ve geçici olduğu görülmektedir. Hatta rosuvastatinle kaydedilen GFR artışı, özellikle renal yetersizliği olan kişilerde böbrek fonksiyonları üzerinde bu ilacın olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer organ ve sistemlere ait güvenlilik verileri

Çeşitli kohort çalışmalarında çok düşük LDL seviyelerinde hemorajik inme insidansını artırabilece-



Şekil 3. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'ne yapılan geribildirimlere göre statinlerle görülen rhabdomyoliz sıklıkları.

Tablo 4. Uzun dönemli rosuvastatin tedavisi sonrası serum kreatinin düzeyleri ve GFR'deki değişimler

Tedavi	Sayı	Serum kreatinin, µmol/l		
		Başlangıç	Başlangıca göre değişim	Başlangıca göre GFR'de değişim ml/dak/1.73 m ²
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
≤52 hafta				
5 mg	637	97±16	-2±8	2±6
10 mg	4532	97±17	-2±10	2±8
20 mg	2428	96±17	-3±11	3±8
40 mg	2484	94±17	-1±12	1±9
≥96 hafta				
5 mg	294	98±16	-4±14	4±8
10 mg	3206	97±16	-4±13	4±8
20 mg	803	97±16	-3±13	3±9
40 mg	1533	97±16	-4±12	4±9
≥144 hafta				
5 mg	240	99±16	-5±14	4±8
10 mg	1315	97±16	-5±11	4±8
20 mg	219	100±16	-5±11	5±8
40 mg	138	101±16	-4±14	4±9

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı.

ğine yönelik bulgulara ulaşılmış, bu durum da statin kullanımı ile LDL seviyeleri düşürülen hastaların aynı riskle karşılaşp karşılaşmayacağı sorusunu akla getirmiştir. Ancak bu sözü edilen kohortlar LDL kolesterol seviyeleri kendiliğinden düşük kimselerden oluşmaktadır ve saptanan bu bulgular statin tedavisiyle ilişkisizdir. Ayrıca statin tedavisiyle elde edilen tromboembolik inmeye karşı koruyucu etki karşısında bu risk oldukça düşüktür.^[17]

Günümüze kadar statin kullanmakta olan 16 hastada periferik nöropati varlığı bildirilmiştir. Bu bulguların statin kullanımına bağlı olup olmadıkları belirsizdir.

Statinlerin kognitif gerilemeye yol açabilecekleri iddiası ortaya atılmış ise de bu görüş kanıtlanamamış, aksine uzun süreli araştırmalarda, kognitif gerileme ve demans bakımından plasebo grubuyla statin kullanan gruplar arasında fark görülmediği kaydedilmiştir.^[17]

Rosuvastatin güvenliliğini araştıran farmakoepidemiolojik araştırmalarda kaydedilen diğer istenmeyen olaylar arasında, rosuvastatinle ilişkili bulunmayan iki pankreatit, varfarin kullanan iki olguda rosuvastatin kullanımıyla olasılıkla ilişkili bulunan 'INR kontrolü sağlamada güçlük', bir olguda halüsinasyon, bir olguda palpasyon, bir olguda dispne ve yine bir olguda gastroözofajiyal reflü zikredilebilir.^[10,11]

İlaç etkileşimleri

Statinleri ilgilendiren ilaç etkileşimleri daha çok eliminasyon düzeyinde gerçekleşen türdendir. Özel-

likle sitokrom P 450 enzim sisteminin (CYP) 3A4 alt tipi ilaç etkileşimlerinin en önemli kaynağını oluşturmaktadır.^[18] Serivastatinle görülen ve bu ilacın piyasadan kaldırılmasına neden olan istenmeyen olaylarda kısmen bu etkileşimlerin de rolü vardır. Aynı enzim sistemiyle metabolize edilen özellikle simvastatin ve kısmen de atorvastatin de ilaç etkileşimlerine açıktır.^[19,20] Farmakokinetik süreçlerde çeşitli statinlerin yer aldığı aşamalar ve bunları etkileşime açık noktaları Şekil 4'te gösterilmiştir.

Metabolizmasının sitokrom CYP3A4 izoenzim sistemiyle ilişkisinin oldukça az olması nedeniyle rosuvastatinin bu sistemin inhibitörleri veya substratlarıyla etkileşime girme olasılığı son derece düşüktür.^[21] CYP2C9 enzimiyle minör bir metabolizmaya sahip olan ve yalnızca %10 kadarının bu enzimle metabolizmaya girdiği tespit edilen rosuvastatin önemli oranda değişmeden safraya itrah edilir. Rosuvastatinin CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokanazol, eritromisin) veya CYP2C9 inhibitörleri (örn. flukonazol) ile birlikte kullanımında, plazma seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde CYP2C9 ile metabolize edilen fluvastatin ve kendisi hidrofilik olan ve metabolizmaya girmeyen pravastatinin de etkileşimleri oldukça azdır.

Rosuvastatin ile bildirilen anlamlı ilaç etkileşimleri aşağıdaki gibidir:

Siklosporin. Rosuvastatinle eş zamanlı siklosporin kullanımı rosuvastatine dair eğri altında kalan alanda

(AUC) yedi ila 10 kata kadar bir artışa neden olabilmektedir. Benzer etkiler statin grubundan diğer ajanlarla da gözlemlenmiştir, rosuvastatinin CYP3A4 substratı olmamasına rağmen böyle bir etkileşime girmesinin altında yatan mekanizmanın organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP2) olduğu düşünülmektedir.^[22-24]

Fibratlar. Sağlıklı gönüllülerde yürütülen çalışmalarda gemfibrozille eş zamanlı rosuvastatin kullanımında, rosuvastatinin AUC'sinin 1.9 kat, maksimum plazma konsantrasyonunun (Cmax) ise 2.2 kat artış gösterdiği kaydedilmiştir.^[22] Fenofibratla eş zamanlı kullanımda ise rosuvastatinin farmakokinetik verilerinde sapma kaydedilmemiştir.^[25]

K-vitamini antagonistleri. 20 mg varfarin ile eş zamanlı olarak 40 mg rosuvastatin kullanımı INR'de beklenenden iki kata kadar daha fazla bir artışa yol açabilmektedir. Statin grubundan diğer ajanlarla da benzeri bir etkiye rastlansa da, varfarinin etkisinde görülen bu artışın rosuvastatinle daha belirgin olarak ortaya çıkıyor olması, alta yatan mekanizmanın CYP2C9 ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.^[26]

Antiasitler. Rosuvastatin antiasitlerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonunun %50'ye kadar azalabileceği bildirilmektedir. Ancak iki ilacın alımı arasında iki saatlik bir süre olması bu etkinin görülmesini engelleyebilmektedir.^[22]

Özel popülasyonlar

Eşdeğer dozlarda rosuvastatin kullanımının beyaz ırka nazaran Asyalılarda ortalama olarak iki kat daha fazla maksimum plazma konsantrasyonuyla sonuçlandığı saptanmıştır.^[27] CYP2C19 enziminin Asyalılarda kısmen bulunmaması ilgi çekicidir. Ancak ilaç etkileşimleri bahsinde de sözü edildiği gibi, rosuvastatinin ancak %10 kadarı metabolize edilmekte ve

bunun neredeyse tama yakını da CYP2C9 tarafından gerçekleştirilmektedir. Ayrıca rosuvastatinin CYP enzim sistemi ile metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitinin bu kişilere verilmesiyle de benzer bir tablonun ortaya çıkıyor olması bu durumun altında yatan mekanizmanın başka bir seviyede olduğunu düşündürmektedir. Bu noktada özellikle safraya itrah seviyesinde sorumlu bulunan bazı transport proteinlerine dikkat çeken yayınlar vardır.^[28]

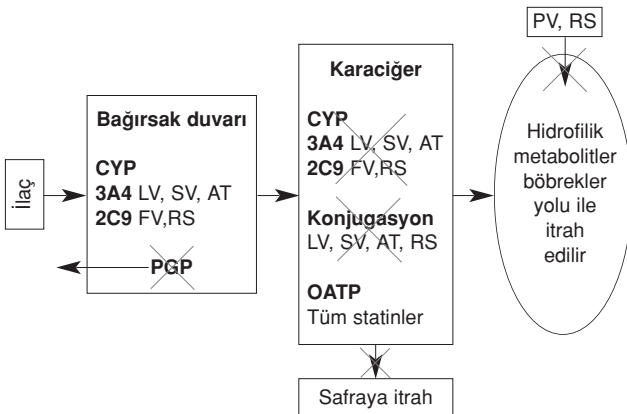
Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi bu veriler üzerine 'Asyalı'larda rosuvastatinin 5 mg'lık dozlarıyla başlanmasını salık vermektedir.^[5] Ancak burada "Asyalı" sözcüğü ile ne kastedildiği tartışma konusudur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bu öneri ve uyarılar özellikle Çin, Filipin, Kore gibi Doğu ve Güneydoğu Asya kökenli kişilerle ilgili olup, rosuvastatinin 5 mg'lık dozlarıyla başlanması önerilenler bu kökenden gelen kişilerdir. Türkiye söz konusu olduğunda yapılan genetik değerlendirmeler Anadolu nüfusunun Orta Asya ile ortaklık taşımadığını (kaldı ki rosuvastatin ile ilgili uyarı Orta Asya kökenlileri de kapsamamaktadır), tamamen Akdeniz genetik özelliklerine uyduğunu, dolayısıyla beyaz ırk (Caucasian) kapsamında değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.^[29] Dolayısıyla bu uyarı ve önerilerin Türkiye için geçerli olmadığı ifade edilebilir.

Sonuçta statinlerin güvenliliğine dair araştırmalar, bu ilaçların güvenli ve fayda/risk oranlarının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Statinlerle görülebilecek istenmeyen olaylar genellikle hafif seyretmekte ve tedavinin kesilmesiyle hatta tedavinin kesilmesine gerek dahi olmadan kendiliğinden gerilemektedir. Daha ciddi tablolar ise oldukça nadir ortaya çıkmaktadır.

Tedaviye en son giren statin olan rosuvastatin diğer statinlerle benzer güvenlilik profilini taşımaktadır. Rosuvastatinin, yüksek potansi ve yüksek maksimum terapötik etkililiğiyle birlikte bu veriler değerlendirildiğinde, günümüzün agresif lipid düşürme stratejileri için oldukça uygun bir seçenek oluşturduğu öne sürülebilir.

Kaynaklar

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110:227-39.
2. Kayaalp SO. 7. Konu doz konsantrasyon ilişkisi. In: Kayaalp SO, editor. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş; 2000. s. 69-81.
3. Bourne HR, Von Zastrow M. Drug receptors and phar-



Şekil 4. Farmakokinetik süreçlerde çeşitli statinlerin yer aldığı aşamalar ve bunların etkileşime açık noktaları. LV: Lovastatin; SV: Simvastatin; AT: Atorvastatin; FV: Fluvastatin; RS: Rosuvastatin; PV: Pravastatin; OATP: Organik anyon taşıyıcı polipeptit; PGP: P-glikoprotein.

- macodynamics. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 8nd ed. New York: McGraw-Hill, 2007. p. 9-34.
4. Ilerigelen B, Uresin Y, San M, Kültürsay H, Güneri S, Serdar OA, et al. Efficacy and safety of extended-release fluvastatin in Turkish patients with hypercholesterolaemia: TULIPS (Turkish Lipid Study). *Curr Med Res Opin* 2007;23:1093-102.
 5. Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003;92:23K-29K.
 6. Plosker GL, Dunn CI, Figgitt DP. Cerivastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2000;60:1179-206.
 7. Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007;107:433-43.
 8. Johansson S, Ming EE, Wallander MA, Rodríguez LA, Herings RM, Goettsch WG, et al. Rosuvastatin safety: a comprehensive, international pharmacoepidemiology programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:454-61.
 9. Terry A, Jacobson, James M. McKenney Overview: Recommendations of the Statin Safety Task Force and Benefit: Risk Considerations With Statin Therapy, *Medscape CME* 30.11.2006.
 10. Kasliwal R, Wilton LV, Cornelius V, Aurich-Barrera B, Shakir SA. Safety profile of rosuvastatin: results of a prescription-event monitoring study of 11,680 patients. *Drug Saf* 2007;30:157-70.
 11. Goettsch WG, Heintjes EM, Kastelein JJ, Rabelink TJ, Johansson S, Herings RM. Results from a rosuvastatin historical cohort study in more than 45,000 Dutch statin users, a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:435-43.
 12. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:401-8.
 13. FDA response to a citizen petition on Crestor (3/14/2005). Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rosuvastatin>. (accessed January 2007)
 14. Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006;97:44C-51C.
 15. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2258-65.
 16. Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2249-57.
 17. Law M. Statin safety: a systematic review. *Medscape CME* 22.01.2007. Available from: www.medscape.com.
 18. Horn JR. Appendix II: Important drug interactions and their mechanisms. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 8nd ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 1082-94.
 19. Paoletti R, Corsini A, Bellosta S. Pharmacological interactions of statins. *Atheroscler Suppl* 2002;3:35-40.
 20. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004;94:1140-6.
 21. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D, et al. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001;87:28B-32B.
 22. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol* 2005;101:9-17.
 23. Aradottir M, Eriksson LO, Thysell H, Karkas JD. Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron* 1993;65:410-3.
 24. Asberg A, Hartmann A, Fjeldså E, Bergan S, Holdaas H. Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2001;1:382-6.
 25. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003;25:459-71.
 26. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of CYP2C9 and interindividual variability in anticoagulant response to warfarin. *Pharmacogenomics J* 2003;3:202-14.
 27. Lee E, Ryan S, Birmingham B, Zalikowski J, March R, Ambrose H, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:330-41.
 28. Zhang W, Yu BN, He YJ, Fan L, Li Q, Liu ZQ, et al. Role of BCRP 421C>A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males. *Clin Chim Acta* 2006;373:99-103.
 29. Aspinall PJ. Describing the "white" ethnic group and its composition in medical research. *Soc Sci Med* 1998;47:1797-808.