

Özel hasta gruplarında lipid düşürücü tedavi

Lipid lowering therapy in particular patient populations

Dr. Barış Güngör

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Dislipidemiler aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. Günlük pratikte, ek hastalığı olmayan hastalar kadar, özel hasta grubu olarak adlandırılabilir, tedavi düzenlenmesi, ilaç seçimi, olası ilaç etkileşimleri ve klinik takip gibi konularda özen gerektiren hastalar da nadir değildir. Bu hasta gruplarının başında, akut koroner sendrom, ailevi hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığına sahip hastalar sayılabilir. Bu hastalar büyük randomize kontrollü çalışmalarda yeterli sayılarda incelenmediğinden, kesin tedavi önerilerinde bulunmak da zorlaşmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Ateroskleroz Derneği 2019 dislipidemi ve kardiyovasküler riskin azaltılması için lipid tedavi kılavuzu özel hasta gruplarına ayrıntılı olarak değinmiş ve tedavi önerilerini güncellemiştir.

Anahtar sözcükler: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; lipid düşürücü tedaviler; statinler.

Dislipidemi, gelişmiş ve gelişmekte olan toplumalarda, kardiyovasküler olaylar ve dolayısıyla ölümün en başta gelen sebeplerindendir. Hayat tarzı değişiklikleri toplum sağlığı ve dislipidemi tedavisi açısından vazgeçilmez olmakla birlikte, dislipidemilerin büyük bir bölümü aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) ortaya çıktıktan sonra tanı almakta ve dolayısıyla sıklıkla ilaç tedavisi gerekli olmaktadır. Bir grup hastada ise eşlik eden başka hastalıkları nedeniyle ASKVH riski çok yüksektir ve hasta değerlendirilmesinde ve tedavisinde farklı yaklaşım gerekebilir. Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Ateroskleroz Derneği 2019 dislipidemi ve kardiyovasküler riskin azaltılması için lipid tedavi kılavuzu özel hasta gruplarına ayrıntılı olarak değinmiş ve tedavi önerilerini güncellemiştir.

Ailevi dislipidemiler

Kalıtımsal geçiş gösteren dislipidemiler toplumda nadir olmayıp erken yaşta gelişen kardiyovasküler olaylar için majör bir risk faktörüdür (Tablo 1). Ailevi dislipidemilerin en tipik örneği homozigot ailevi hiperkolesterolemi (AH) olmakla birlikte, heterozigot AH (HeAH) ve birden fazla gendeki mutasyon sonucunda gelişen (polijenik) ailevi kombine hiperlipidemi gibi dislipidemiler toplumda daha sıktır ve toplam kardiyovasküler hastalık (KVH) yükünde önemli artışla ilişkilidir. HeAH'de, KVH riski 10 kat artmış olup, erkeklerde 55, kadınlarda 60 yaş öncesinde koroner kalp hastalığı (KAH) riski yüksektir.^[1] HeAH tanısı amacıyla farklı tanı kriterleri mevcut olup, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) yetişkinlerde >190 mg/dL ve çocuklarda >150 mg/dL saptanan, aile sorgulaması (tendon ksantomu, genç yaşta ani ölüm) AH ile uyumlu vakalarda, ayrıntılı değerlendirme gerekmektedir.^[2,3] İndeks olgunun saptanması sonrasında aile taraması yapılması diğer aile bireylerinde hastalığın erken tanısı açısından çok önemlidir. Genetik inceleme ile sorumlu mutasyonun gösterilmesi ile tanı kesinleştirilebilir. Ancak, AH olguların sadece %60–80'inde sorumlu gen saptanabilmektedir. Beş yaşından sonra AH için kan tahlili

ABSTRACT

Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular diseases. In daily practice, patients with different clinical settings such as acute coronary syndrome, familial hypercholesterolemia, diabetes mellitus, chronic renal failure are not uncommon. These patients require special evaluation regarding treatment strategy, choice of medications, drug-drug interactions and follow-up. Usually, these patients have not been adequately presented in large randomized controlled trials, thus it is hard to derive definite indications and treatment algorithms for this group of patients. European Society of Cardiology/the European Atherosclerosis Society 2019 guideline on dyslipidemia and lipid modification to reduce cardiovascular risk has provided detailed information on patients with different clinical setting and updated treatment recommendations.

Keywords: Atherosclerotic cardiovascular disease; lipid lowering medications; statins.



Tablo 1. Lipoprotein metabolizmasının genetik bozuklukları

Hastalık	Prevalans	Sorumlu gen(ler)	Lipoprotein değişikliği
Heterozigot AH	1/200–250	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑ LDL-K
Homozigot AH	1/ 160–320 bin	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑↑ LDL-K
Ailevi kombine hiperlipidemi	1/100–200	<i>USF1</i> +modifiye edici genler	↑ LDL-K ↑ VLDL-K ↑apoB
Ailevi disbetalipoproteinemi	1/5000	<i>APO E</i>	↑↑ IDL ve şilomikron kalıntıları (□VLDL)
Ailevi lipoprotein lipaz eksikliği (Ailevi şilomikron hastalığı)	1/1 milyon	<i>LPL</i> , <i>APOC2</i> <i>ApoAV</i> , <i>GPIHBP1</i> <i>LMF1</i>	↑↑ şilomikron ve VLDL-K
Tangier hastalığı (analfalipoproteinemi)	1/1 milyon	<i>ABCA1</i>	↓↓ HDL-K
Ailevi LKAT eksikliği	1/1 milyon	<i>LKAT</i>	↓ HDL-K

LKAT: Lesitin kolesterol açıltransferaz; IDL: Orta dansiteli lipoproteinler; LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; LKAT: Lesitin kolesterol asiltransferaz eksikliği; VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; AH: Ailevi hiperkolesterolemi.

yapılması, hayat tarzı değişikliklerinin erken yaşlarda başlanması ve 8–10 yaş arasında statin tedavisi başlanması önerilmektedir. On yaşından büyükler için hedef LDL-K <135 mg/dL veya ≥%50 düşürülmesidir.

AH ve ASKVH tanılı veya ek majör risk faktörü bulunan hastalar, çok yüksek riskli kabul edilmeli ve LDL-K değerinde bazale göre ≥%50 ve <55 mg/dL'ye düşürmek hedeflenmelidir. Ek risk faktörü veya ASKVH olmayan AH hastalarında ise ≥%50 düşüş ve <70 mg/dL hedeflenmelidir. Tedavide yüksek yoğunluklu statin ve ezetimib kombinasyonu sıklıkla gerekmektedir. Çok yüksek risk grubuna giren AH hastalarında hedefe ulaşılamazsa PCSK9 inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi Sınıf I, kanıt düzeyi C ile önerilmektedir.

Ailevi kombine hiperlipidemi, toplumda 1:100-200 sıklıkta görülen, yüksek LDL-K ve/veya trigliserid (TG) ile karakterize, erken başlangıçlı KAH'nin önemli bir sebebidir. Aile öyküsünde erken ASKVH saptanan ve ApoB >120 mg/dL ve TG >133 mg/dL saptanan hastalarda ailevi kombine hiperlipidemi düşünülmelidir. Birden fazla gen ve çevresel faktörlerin etkileri neticesinde fenotip ortaya çıkar ve diyabetik dislipidemiye benzerlik gösterir.

Ailevi disbetalipoproteinemi, apoE'nin E2 izoformu için homozigot olan bireylerde, yüksek LDL-K (>270 mg/dL) ve TG (>620 mg/dL) ile seyreden, otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. ApoE2 izo-

formu diğer izoformlara göre karaciğer reseptörlerince şilomikron artıkları ve orta dansiteli lipoprotein plazmadan temizlenmesinde yetersiz fonksiyon göstermektedir. Hastalarda sıklıkla diyabet, hipotiroidi, obezite birlikteliğinde belirgin TG yüksekliği görülür. Diz ve dirseklerde kabarcıklı, döküntülü ksantomlar ve eller/el bileklerinin kıvrımlarında palmar ksantomlar saptanabilir.

Hipertrigliseridemi sıklıkla polijenik olup, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimi ve plazmadan uzaklaştırılmasını etkileyen genetik ve alkol kullanımı gibi çevresel faktörlerle ilişkilidir. Monojenik formlarda şikomikron seviyeleri çok yüksek olup, >880 mg/dL değerlerde akut pankreatit riski yüksektir. Yaşam tarzı ve diyet önerileri yanında fenofibrat başlanması ve n-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Volanesorsen, apoCIII mRNA üretimini inhibe eden antisense oligonükleotid yapıda ve haftalık subkutan uygulanan yeni bir tedavi yöntemidir. Pankreatit riski yüksek ve tedaviye yanıt alınamayan hastalara önerilebilir. TG seviyelerinin acil düşürülmesi gereken vakalarda plazmaferez kullanılabilir.

Ailevi dislipidemilerde, kolesterol ve TG yüksekliği birlikte olabileceğinden, hastanın risk grubu belirlenmeli ve TG değerlerinden bağımsız olarak, ilk tercih statin tedavisi başlanmalıdır. LDL-K hedefine ulaşıldıktan sonra TG seviyesi >200 mg/dL olanlarda fibrat kombinasyonu düşünülebilir (Sınıf IIB öneri).

REDUCE-IT çalışması sonuçlarına dayanarak, yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda, yüksek yoğunluklu statin tedavisine rağmen TG 135–499 mg/dL olanlarda, n-3 ÇDYA (ikosapent etil 2x2 gr/gün) sınıf IIa, kanıt düzeyi B olarak önerilmektedir.^[4]

Kadınlar

ASKVH riskinin kadınlarda daha düşük olması ve çalışmalarda sıklıkla kadın sayısının az olması nedeniyle birincil ve ikincil korunmada faydası gösterilmiş lipit düşürücü tedavilerin kadınlarda etkinliği konusu netleşmemiştir. Yakın zamanda yayınlan ve bireysel verilerin kullanıldığı bir metaanalizde tüm hastaların %27'sinin kadın olduğu, statin tedavisinin erkekler ve kadınlar için benzer fayda sağladığı görülmüştür.^[5] Ezetimib, PCSK9 inhibitörleri ve fibrat tedavilerinin de her iki cinsten de benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Yeni nesil oral kontraseptif ilaçların ASKVH riskini arttırmadığı düşünülse de, lipit paneli görülüp başlanması önerilmektedir. LDL-K >160 mg/dL olan, birden fazla risk faktörüne sahip ve trombotik olaylar için yüksek riskli olan kadınlarda oral kontraseptifler kullanılmamalıdır. Hamilelik isteyen veya şüpheli olan kadınlarda statinler kontraendikedir. Bu hastalarda safra asidi sekestranları ve/veya LDL aferezi kullanılabilir.

Diyabetes mellitus ve metabolik sendrom

Diyabetes mellitus (DM) hastalarında, KV hastalık riski iki kat yüksek olup, ASKVH'ler bu grup hastalar için bir numaralı morbidite ve mortalite sebebidir. Hipertansiyon, abdominal obezite, dislipidemi ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması gibi başka risk faktörleri DM hastalarında sık görülmekte ve KV riskinde ek artışa yol açmaktadır. Metabolik sendrom ise DM'ye yakınlığı gösteren santral obezite, yüksek TG, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), yüksek kan basıncı ve insülin direncinin kümeleşmesiyle oluşan bir tablodur ve aterosklerotik dislipidemiye yol açmaktadır. Aterosklerotik dislipidemide, yüksek TG ve düşük HDL seviyeleri tipik olup LDL-K normal sınırlarda saptanabilir. VLDL üretimi ve apoCII artışı, aterosklerotik artıkların, küçük yoğun LDL ve küçük TG'den zengin HDL oluşumu ve apoB içeren partiküllerin plazmadan temizlenmesinde yavaşlama ile sonuçlanmaktadır. HDL dışı kolesterol ve apoB ölçümleri açlık gerektirmeyen ve aterosklerotik dislipidemiye gösteren iyi belirteçler olup tedavide LDL-K sonrasında ikincil hedefler olarak kabul edilmektedir. HDL dışı kolesterol hedefi LDL-K hedefinin %30 fazlası olarak kabul edilebilir.

Diyabetik dislipidemi tedavisinde ilk tercih ilaçlar statinler olup 30 yaş altı, hedef organ hasarı gelişmemiş, ek KV risk faktörü olmayan ve 10 seneden daha kısa süredir DM olan hastalar hariç, hastaların büyük bir bölümünde endikedir. Hedef organ hasarı, ≥ 3 risk faktörü veya erken yaşta tanı almış T1DM olan hastalar çok yüksek riskli; hedef organ hasarı bulunmayan, ≥ 10 yıl tanı almış olan ve ek risk faktörü bulunan hastalar ise yüksek riskli kabul edilmelidir. Tekrarlayan ASKVH ile birlikte olan hastalar, çok yüksek riskli ve yüksek riskli DM hastalarında LDL-K hedef değerleri sırasıyla <40 mg/dL, <55 mg/dL ve <70 mg/dL; HDL dışı kolesterol hedef değerleri sırasıyla <70 mg/dL, <85 mg/dL ve <100 mg/dL; ApoB hedef değerleri ise sırasıyla <55 mg/dL, <65 mg/dL ve <80 mg/dL'dir. Tolere edilen maksimal statin dozuna rağmen hedef değere ulaşılamaması durumunda tedaviye sırasıyla ezetimib ve PCSK9 inhibitörleri eklenmelidir.

Fenofibrat tedavisinin KV olaylardan korunmada etkisi konusunda çalışmalar çelişkili sonuçlar vermekle birlikte, FIELD ve ACCORD çalışmalarının alt grup analizlerinde, TG >200 mg/dL ve HDL-K <40 mg/dL olanlarda KV olaylarda azalma sağlayabileceği belirtilmiştir. Birincil korunmada, statin tedavisi ile LDL-K hedefine ulaşılmasına rağmen, TG >200 mg/dL devam etmesi durumunda tedaviye fenofibrat veya bezafibrate eklenmesi göz önünde bulundurulabilir (Sınıf IIb öneri). Halen devam etmekte olan Prominent çalışmasında, DM hastalarında statin tedavisine eklenen yeni bir peroxisome proliferator-activated receptor- α agonisti olan pemafibratın KV olaylar üzerine faydası incelenmektedir. DM hastalarında yürütülen ve birincil korunma çalışması olan A Study of Cardiovascular Events in Diabetes çalışmasında n-3 ÇDYA gıda takviyesinin 7.4 senelik takip sonunda KV olayları azaltmada etkili olmadığı bildirilmiştir.^[6] Bir yıl sonra yayınlanan Reduction of Cardiovascular Events with-Intervention Trial çalışmasında, ikosapent etil 2x2 gr/gün tedavisinin statin ile kombinasyonun KV olaylarda ek faydası gösterilmesi üzerine, ikosapent etil tedavisi klinik pratiğimize Sınıf IIa öneri ile girmiştir.^[4]

Akut koroner sendrom ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalar

Olay sonrasında ilk günlerde LDL-K'de düşme olacağından, Akut Koroner Sendrom (AKS) ile yatırılan hastalardan açlık durumuna bakılmaksızın, mümkün olduğunca erken lipit profili bakılmalıdır. Kontraendikasyon olmayan tüm hastalara, başlangıç LDL-K seviyesine bakılmaksızın, yatışının 1–4. gün arasında

yüksek doz statin tedavisi başlanmalıdır. Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization çalışmasında, statin tedavisi almaktaiken AKS tanısı alan hastalarda, perkütan koroner girişim öncesinde ve 24 saat sonrasında yükleme dozu olarak verilen 80 mg atorvastatin tedavisinin etkinliği araştırılmış ve sadece PKG uygulanan ve özellikle ST yükselmeli MI hastalarında yükleme tedavisinin ek faydası olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.^[7] AKS veya planlı perkütan koroner girişim (PKG) hastalarında yüksek doz statin yüklemesi Sınıf IIa önerilmektedir. Yüksek doz statin tedavisi kontrast ilişkili nefropati riskinde azalma sağlayabilir.^[8]

IMPROVE-IT çalışmasında, AKS hastalarında simvastatin tedavisine ezetimib eklenmesi bileşik sonlanımlarda %6.4 ek fayda sağlamıştır.^[9] Fourier çalışmasında evolokumab, ODYSSEY Outcomes çalışmasında ise alirokumabın, statin tedavisiyle birlikte kullanımının AKS hastalarında ek fayda sağladığı gösterilmiştir. AKS hastalarında yatış esnasında evolokumab başlanmasının, 8 haftalık takipte, LDL-K seviyelerinin hedefe ulaşmada başarılı olduğu EVO-PACS çalışmasında gösterilmiştir.^[10]

Taburculuk sonrasında 4–6. haftada LDL-K seviyesinde \geq %50 azalma ve $<$ 55 mg/dL hedef değerine ulaşıp ulaşılmadığı kontrol edilmelidir. Hedef değere ulaşamayan hastalara ezetimib (Sınıf I öneri), kombinasyon tedavisine rağmen 4–6 hafta sonunda halen hedefte olmayan hastalarda da PCSK9 tedavisi eklenmesi (Sınıf I öneri) önerilmektedir. Tolere edilen en yüksek statin ve ezetimib kombinasyonu altında AKS ile yatış gerektiren ve LDL-K hedef değerinde olmadığı görülen hastalar için olay sonrasında erken dönemde (mümkünse yatış esnasında) PCSK9-i başlanması düşünülmelidir (Sınıf IIa öneri).

Inme

İnme etiyojisinde farklı etmenler saptanmakla birlikte, dislipidemi ve atero-tromboz kaynaklı inme ve geçici iskemik atak arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. İnme hastaları, ASKVH tüm tipleri açısından yüksek riskli kabul edilmekte olup, LDL-K seviyesinde 38.7 mg/dL azalma tekrarlayan inme riskinde %12 oranında azalma sağlamaktadır. Bu grup hastalar çok yüksek riskli olarak kabul edilmeli ve en erken dönemde yoğun LDL-K düşürücü tedaviler başlanmalıdır.

Kalp yetersizliği ve kapak hastalıkları

Kronik ve akut koroner sendrom hastalarında, yüksek doz statin tedavisi ölümcül olmayan KY nedeni yatış riskinde %10 azalma sağlamaktadır. CO-

RONA ve GISSI-HF çalışmalarının birlikte analizinde de rosuvastatin 10 mg tedavisinin iskemik KY de dahil olmak üzere mortalite faydası sağlamadığı görülmüştür.^[11] Bu nedenle, başka endikasyon bulunmayan durumlarda KY hastalarında statin tedavisi rutin önerilmez (Sınıf III öneri). Ancak, tedavi altındayken yan etki saptanmayan hastalarda, tedavinin kesilmesi gerektiğini gösteren veriler de yoktur.

Mendeliyen randomizasyon çalışmalarında yaşam boyu yüksek LDL-K ve Lp(a) maruz kalınması aort stenozuyla ilişkili bulunsa da, 1873 hastanın dahil edildiği SEAS çalışmasında, hafif-orta aort stenozu olan hastalarda simvastatin 40 mg-ezetimib kombinasyonunun plaseboya göre AS progresyonunu yavaşlatmadığı görülmüştür.^[12] Başka endikasyonu bulunmayan AS hastalarında rutin lipit düşürücü tedavi önerilmemektedir (Sınıf III öneri).

Kronik böbrek hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), $>$ 3 ay süren böbrek yapısı veya fonksiyonunda bozulma olarak tanımlanmakta olup, yeni ASKVH gelişimi ve tekrarlayan olaylar, morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. Evre 4–5 KBH varlığı çok yüksek risk, evre 3 KBH varlığı ise yüksek risk olarak kabul edilmekte olup, bu hastalar için risk skorlaması gerekli değildir. KBH'nın erken dönemlerinde TG düzeyinde yükselme HDL-K düzeyinde düşüş görülmekte olup, ilerleyen dönemlerde ateroskleroza hızlandıran küçük yoğun LDL partikülleri ve Lp(a) seviyelerinde artış görülmektedir.

SHARP çalışmasında evre 3A-5 KBH olan ve bilinen ASKVH olmayan hastalar simvastatin 20 mg +ezetimib ve plasebo kollarına randomize edilmiş ve 4.9 yıl takipte kolesterol düşürücü tedavi verilen grupta LDL-K 33 mg/dL düşüş ve majör advers olaylarda %17'lik azalma olduğu görülmüştür. Ancak, daha sonradan yayınlanan 4D ve AURORA randomize klinik çalışmalarında (RKÇ) ve SHARP çalışmasının hemodiyaliz alt grup analizinde, hemodiyaliz hastalarında statin tedavisinin KV olayları azaltmada etkili olmadığı görülmüş ve bu tartışlık tartışma konusu olmuştur. Bu durumun olası açıklaması, çalışmalarda kullanılan statinlerin etkinliğinin özellikle düşük yoğun LDL partikül ve Lp(a) düşürmede yetersiz kalması ve beklenen faydanın sağlanamamasıdır.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastaları hariç, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $<$ 30 mL/min/1.73 m² olan hastalar çok yüksek riskli, eGFR 30–59 mL/min/1.73 m² olan hastalar da yüksek riskli kabul edil-

meli ve yüksek doz statin/ezetimib kombinasyon tedavisi başlanmalıdır (Sınıf I öneri). ASKVH olmayan ve diyaliz tedavisi alan KBH olgularında statin tedavisi önerilmemektedir (Sınıf III öneri).

Transplantasyon

Transplant hastalarında dislipidemi sıktır ve bu hasta grubu ASKVH ve arteriyel vaskülopati açısından yüksek riske sahiptir. İmmünoşüpresif tedaviler de lipoprotein seviyelerini kötü şekilde etkileyebilir. Transplant uygulanmış hasta da yüksek veya çok yüksek risk grubunda hastalar gibi değerlendirilmelidir. Statin tedavisi sınıf IIa önerilmekle birlikte, olası ilaç-ilaç etkileşimleri açısından düşük doz başlanması ve tedrici doz artışı önerilmektedir. Tolere edilen maksimal statin dozunun ezetimib ile kombine kullanımı uygun bir stratejidir. Özellikle siklosporin ve daha az takrolimus olmak üzere, CYP3A4 üzerinden metabolize olan immünoşüpresif ajanların, statinlerle etkileşim olasılığı bulunmakta olup, statinlerin plazma düzeylerinde yükselme ve miyopati riskinde artışa yol açabilirler. Siklosporinin ezetimib plazma seviyesinde 2–12 kat yükselmeye yol açabileceği, fibrat tedavisinin ise siklosporin etkinliğini düşürdüğü ve miyopati riskini arttırdığı unutulmamalıdır.

Periferik arter hastalığı

Bu grup hastalar yüksek kardiyovasküler kaynaklı ölüm riskine sahip olup, çok-yüksek riskli hasta grubunda değerlendirilmeli ve ikincil korunma yaklaşımı uygulanmalıdır. Tolere edilen en yüksek statin tedavisine rağmen LDL-K düzeyi <55 mg/dL sağlanamayan hastalara ezetimib ve PCSK9 tedavisi eklenmelidir (Sınıf I öneri). Statin tedavisi alt ekstremitte hastalığı bulunan bireylerde KV olaylarda %20 azalma ve tüm nedenli ölümlerde %14 azalma sağlamıştır.^[13] FOURIER çalışmasının alt grup analizinde, periferik arter hastalığı (PAH) olan bireylerde, evalokumab tedavisinin birincil sonlanım noktalarında PAH olmayanlara göre daha fazla risk azaltımı sağladığı, ayrıca ekstremitte ilişkili majör olay sıklığında %42 azalma sağladığı saptanmıştır.^[14]

İzole karotis arter hastalığı olan hastalarda lipit düşürücü tedavinin etkinliğini araştıran RKÇ olmamakla birlikte, birçok çalışmada statin tedavisinin inme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Elde edilen LDL-K düşüşü ile orantılı olarak, statin tedavisiyle tüm inmelerde %21 azalma sağlanmıştır.^[15]

Abdominal aort anevrizması hastalarını araştıran RKÇ olmamakla birlikte, bu grup hastalar KAH eşdeğeri olarak kabul edilmeli ve çok yüksek riskli hasta-

lar gibi tedavi edilmelidir. Küçük çaplı iki çalışmada, vasküler cerrahi öncesinde statin tedavisi başlanması- nın operasyon başarısını ve KV olay riskini azaltabileceği bildirilmiştir.

Renovasküler ateroskleroz bulunan hastalarda da yeterli çalışma olmamakla birlikte bir çalışmada 65 yaş üstü hastalarda statin tedavisinin KV ve renal sonlanımlarda faydalı olduğu belirtilmiştir.^[16]

Diğer özel hasta grupları

Hastalık nedenli lipoprotein seviyelerinde bozulma ve ASKVH riskinde artış başka hastalıklarda da mevcuttur. Bunların başında kronik inflamatuvar hastalıklar, insan immün yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu, ciddi mental bozukluğu olan hastalar sayılabilir. HIV enfeksiyonu ve dislipidemi olan bireyler yüksek riskli kabul edilmekte olup, sınıf IIa öneri ile statin tedavisi verilebilir. Ancak ilaç-ilaç etkileşimi açısından çok dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
2. Sinan ÜY, Sansoy V. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. [Article in Turkish] *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;2:1–9.
3. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. [Article in Turkish] *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;1:1–14.
4. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22. [CrossRef]
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405. [CrossRef]
6. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Walendzus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018 18;379:1540–50.
7. Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:1331–40.
8. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Kołodziejczak MM, Palmer SC, Dias S, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0168726. [CrossRef]
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97. [CrossRef]
10. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter

- CM, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2452–62. [\[CrossRef\]](#)
11. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, et al. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *European journal of heart failure. Eur J Heart Fail* 2015;17:434–41. [\[CrossRef\]](#)
 12. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–56. [\[CrossRef\]](#)
 13. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000123. [\[CrossRef\]](#)
 14. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338–50. [\[CrossRef\]](#)
 15. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453–63. [\[CrossRef\]](#)
 16. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, et al. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;32:598–610. [\[CrossRef\]](#)