

Antihiperlipidemik tedavi

Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Ateroskleroz oluşum şekli, klinik bulguları ve komplikasyonları ile giderek çağımızın en önemli sorunu haline gelmektedir. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetersizliği gibi bir çok klinik tablo en sık görülen ölüm ve yetmezlik nedeni olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz gelişiminde çok sayıda risk faktörünün hızlandırıcı ya da kolaylaştırıcı etkileri mevcuttur. Hipertansiyon ile birlikte hiperlipidemi en önemli bağımsız risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığı ile hem total kolesterol hem de LDL-kolesterol arasında nerede ise doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. LDL-kolesterol düzeyi arttıkça aterosklerotik lezyonların ve bununla ilişkili klinik tabloların görülme sıklığı artmaktadır.

Diyet tedavisi, egzersiz, ideal kiloya gelme, ilaç tedavisinin yanısıra bazı durumlarda lipoproteinlerin ortamdaki uzaklaştırılması, cerrahi tekniklerle lipoproteinlerin emilim alanlarının kısıtlanması ve gen tedavisi hiperlipidemi tedavisinin temel ilkelerini oluşturmaktadır. Diyet tedavisi, başka hangi tedavi kullanılıyor olursa olsun hastalara önerilmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi ile total kolesterol ve LDL-kolesterolde ortalama 3-6 ay içerisinde % 10 - 15 lik bir düşüş bildirilmektedir. Oslo Kalp Çalışmasında diyetle bu düşüşe miyokard infarktüsü görülme sıklığında % 47 lik azalma gibi çok daha belirgin bir klinik düzelme eşlik etmiştir. Diyetin birinci ve ikinci aşamaları arasında diyetdeki toplam yağ, doymuş yağ ve kolesterol oranı açısından farklılık bulunmaktadır. Birinci ve ikinci basamak diyetin etkisiz olması durumunda ya da klinik olarak belirgin ateroskleroz varlığında diyet tedavisine uygun ilaç tedavisi de eşlik etmelidir. Hiperlipidemi tedavisinde safra asit sekestranları, probukol, fibrik asit türevleri, nikotik asit, neomisin gibi seçenekler kullanılmakla beraber günümüzde antilipidemik tedaviye yönelik en geniş deneyim birikimi statinlerle ve kısmen de fibrik asit türevleri ile ilgilidir. Statinlerle ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde statinlerin esas olarak LDL-kolesterolde % 20 - 40 oranında düşme yarattıkları, total kolesterolde % 20 - 30, trigliseridde ise % 10 - 25 azalmaya yol açarken, HDL-koles-

terol düzeyinde % 5-12 lik yükselmeye neden oldukları görülmektedir. Statinler asetil CoA dan kolesterolün oluşması esnasında hız belirleyici basamak olan HMGCoA redüktaz enzimini baskılayarak kolesterol biyosentezini durdururlar. Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, serivastatin ve atorvastatin bu grubun adı sık duyulan üyeleridir. Statinlerle LDL-kolesterolde % 60 a varan azalma gösterilmiştir. Serivastatin grubun HDL-kolesterolü en fazla yükselten üyesidir. Statinler genel olarak iyi tolere edilen ilaçlar olup, en sık görülen yan etkiler karaciğer enzimlerinde yükselme ve kas ağrıları ile miyopatilerdir. Karaciğer enzimlerinde başlangıca oranla üç katı aşan yükselme ilacın kesilmesini gerektirmektedir.

Statinlerle geçtiğimiz on yıl içerisinde çok sayıda çok merkezli birincil ve ikincil koruma çalışması gerçekleştirilmiştir. Birincil koruma çalışmalarından WOSCOPS ta 6595 erişkin erkek 40 mg pravastatin ya da plaseboya randomize edildiğinde ortalama 5 yıllık izlem sonunda ilaç alan grupta LDL-kolesterolde % 26 azalma, HDL-kolesterolde ise % 5 artma görülmüş; buna karşın majör kalp ile ilgili olay gelişme riskinde % 31 azalma, kalp ile ilgili mortalitede ise % 22 azalma bildirilmiştir. Bunu izleyen AFCAPS/TexCAPS çalışmasında ise kan lipid değerleri orta derecede yüksek 6900 erişkinine lovastatin verilmesinin LDL kolesterolde % 25, trigliseridde % 15 azalmaya yol açarken kardiyak ilk olay görülme riskinde % 37 lik azalma yarattığı rapor edilmiştir. Birincil koruma çalışmalarına göre bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı WOSCOPS ta 46, AFCAPS / TexCAPS ta ise 50 olarak hesaplanmıştır.

İkincil koruma çalışmalarında alınan sonuçlar da birincil koruma çalışmalarından çok farklı değildir. Bu konuda ilk büyük ölçekli çalışma 1994 de yapıp Lancet'te yayınlanmış "4S" çalışmasıdır. Miyokard infarktüsü geçirmiş ve kolesterol düzeyleri ortalama 212 -310 mg /dl arasında değişen 4444 hasta aldıkları ilaçlara ek olarak ortalama 40 mg simvastatin ya da plaseboya kanalize edilmiş, ortalama 5.4 yıllık izlem sonucunda ortalama LDL-kolesterol düzeyinde % 25 azalma, HDL-kolesterol düzeyinde ise % 8 artma görülmüştür.

Bu süre içerisinde ise total mortalitede %30, koroner mortalitede %42, majör koroner olay gelişme riskinde %34, revaskülarizasyon gereksiniminde ise %37 azalma bildirilmiştir. İnfarktüs geçirmiş, "ortalama" kolesterol düzeyine sahip hastalarda statinlerin mortalite üzerine olan etkisini araştıran CARE çalışmasında ise ortalama 40 mg pravastatin verilen grupta total kolesterolde %20, LDL-kolesterolde %28 azalma ile birlikte majör koroner olay riskinde %24 azalma, revaskülarizasyon gereksiniminde %27 azalma, inme olasılığında %31 azalma bildirilmiş ve bu durum istatistik açıdan önemli bulunmuştur. Total mortalitede ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. AMI geçirmiş ya da kararsız anginaya sahip, total kolesterol ya da LDL kolesterol düzeyleri ortalama dolayında ya da ortalamanın altında olan hastalarda statinlerin uzun dönem izlemde yeni bir koroner olaydan koruyuculuğunu sorgulayan LIPID çalışmasında ise 31-75 yaş arası ortalama total kolesterolü 215 mg/dl, LDL-kolesterolü 150 mg/dl olan 9000 den fazla hasta çalışmaya alınmış, ortalama 6.1 yıllık izlem sonrası günde 40 mg pravastatin verilen grupta koroner mortalitede %24, toplam mortalitede %22 azalma görülmüş, bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı da bu üç büyük ikincil koruma çalışmasında sırasıyla %12, %34 ve %30 olarak bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalarda varılan ortak sonuç; LDL-kolesterol düzeyinde azalma ile birlikte gözlenen klinik olay sıklığındaki azalmadır. Bu durum daha önce koroner baypas operasyonu geçiren hastalar için de geçerlidir. Agresiv tedavi ile LDL kolesterolde belirgin düşme sağlanması, greft bütünlüğünün korunmasında, yeni lezyon ve tıkanıklık oluşmasında önemli olmakta, baypas sonrası yeniden kanlandırma gereksinimini önemli derecede azaltmaktadır.

Statinlerle yapılan anjiyografik kontrolü çalışmalarda da statin verilen grupta lezyon çapında ve miktarında minimal gerileme olmakla birlikte belirgin klinik düzelme ya da klinik olay görülme sıklığında belirgin azalma görülmüş; bu durum araştırmacıları statinlerin tek etkisinin kolesterol düzeyi üzerinde olmadığını, başka mekanizmaların da bu olumlu sonuçlardan sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Bu parametreler

arasında ateroskleroz plağının stabilizasyonu, endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesi, trombojenitenin azalması, platelet agregasyonunun azalması, ventriküler aritmilerin azalması, monosit aktivasyonu ve adhezyon molekülü ekspresyonunun azaltılması, antioksidan etkiler, akut koroner sendromlarda inflamasyonu azaltıcı etkiler (CRP ve diğer inflamatuvar belirleyiciler), anjiotensin II reseptörlerinin down regülasyonu ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi mekanizmalar sayılabilir. Statinlerin günümüzde üzerinde en çok durulan etkileri ateroskleroz plağını stabilize edici etkileridir. Bu etkiyi hücre dışı ve makrofajlardaki lipid içeriğinin azaltılması, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-a gibi) oluşumunun azaltılması, neointimada inflamasyonun azalması, makrofajlardan MMP-9 salınımını azaltarak fibröz kılıfın bütünlüğünün korunması, kalsifikasyonun azalması ve kollajen içeriğinin artması yoluyla göstermektedirler. Statinler LDL-kolesterolü düşürücü etkilerinin yanısıra şilomikron ve VLDL kalıntılarını azaltarak, endotel fonksiyonlarını düzelterek, antiinflamatuvar etkileri ile ayrıca trombozu azaltıp düz kas hücre fonksiyonları üzerine olumlu etkileri yoluyla akut koroner sendromlarda da kullanıma girmiştir.

Statin tedavisinin girişimsel bir tedavi yöntemi ile karşılaştırıldığı AVERT çalışmasında da yüksek doz atorvastatin alan hastalarda koroner anjiyoplastiye oranla iskemik olay, koroner bypass cerrahisi ve iskemi nedeni ile hastaneye yatma oranında azalma rapor edilmiştir. Bu konuda literatürde sözü edilmesi gereken son büyük çalışma ise Kalp Koruma Çalışması'dır. Kardiyovasküler açıdan risk taşıyan ve kolesterol düzeyi 135 mg/dl nin üzerinde olan 20500 kişi simvastatin ile plaseboya randomize edilerek beş yıl süre ile izlendiklerinde daha önce akut miyokard infarktüsü geçirmiş her 1000 kişinin 100 ünü yeni koroner olayın gelişiminden koruduğu bildirilmiştir.

Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin dışındaki etkileri pleotropik etkiler olarak bilinmektedir. Antiosteoporotik, antineoplastik, kalp yetmezliği üzerine olan etkileri giderek ilgi uyandırmaktadır. Bu ilaçlar bu tür etkileri dolayısıyla yakın gelecekte daha da yaygın kullanılacağına benzemektedir.