

ATEROSKLEROZ, AKUT KORONER SENDROMLAR VE PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLERDE STATİNLER

Prof.Dr. Mustafa Şan, Uzm.Dr. Akın Ateş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Endotel akut koroner sendrom patofizyolojisinde anahtar rol oynar. Nitrik oksit (NO) üretimi ve yıkımı ve bunları düzenleyen biyokimyasal yollar endotel fonksiyonunun belirleyicisidir. LDL NO'yu inaktive eder. Statinler LDL'yi düşürür.

Kararlı ve kararsız AP'li hastalarda lipid düşüren ilaçlar ile endotel fonksiyonunun iyileştiği gösterilmiştir.

Hiperlipidemi trombosit agregasyonu ve trombositlerden tromboksan A₂ oluşumu artırır. Hiperlipideminin trombosit sentezini etkileyerek tromboz oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca NO etkinliğide trombogeneziteyi artırır. Kararlı ve kararsız anjinalı hastalarda yüksek CRP

düzeyleri ileride gelişecek kardiyak olayların öngürücüsüdür. Statinlerin CRP düzeyleri üzerine olan etkileri, antilipidemik etkilerinden bağımsızdır.

Erken başlanan statin tedavisi perkütan koroner girişim sonrası, major kardiyak olay sayısını, koroner girişim gereksinimini, restenoz sıklığını ve toplam mortaliteyi azaltır.

Anahtar kelimeler: Statin, Perkütan koroner girişim, Nitrik oksit, CRP

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2006;10:12-19)

GİRİŞ

Klinik çalışmalar göstermiştir ki total kolesterol (TK) veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyelerindeki azalma koroner kalp hastalığına (KKH) bağlı morbidite ve mortalite riskini azaltmaktadır. Fakat akut koroner sendrom'lu (AKS) hastalarda lipitlerin azaltılmasının yararları daha az çalışılmıştır. Statin çalışmalarının çoğu yakın zamanda kararsız anjina pektoris (AP) veya akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçiren hastaları dışlamıştır. Bu nedenle erken statin tedavisine bağlı yararlı etkiler şimdiye kadar çok iyi değerlendirilememiştir. Buna karşın yeni bulgular AKS dan hemen sonra statinlerin etkili olabileceğini göstermektedir. AKS hemen sonra statin ile tedavi gören hastaların prognozunun daha iyi olacağı çalışmalarla gösterilmiştir. Statin tedavisi AKS rol oynayan patofizyolojik mekanizmalarda etkilidir. Bunların en önemlileri endotel disfonksiyonu, trombüs oluşumu ve inflamasyondur. Bir çok çalışma göstermiştir ki, stabil koroner hastalarda statin tedavisi mortalite ve tekrarlayan koroner olayları azaltmaktadır^{1,2,3}. LDL düşüşü ve koroner olay azalması arasında yakın ilişki mevcuttur. Ama olayların azalması hemen olmamaktadır⁴. Bu durum plak stabilizasyonu için gereken süreyi ve statinlerin patofizyolojik yarar mekanizmalarını göstermektedir.

I- AKUT KORONER SENDROMLARDA STATİNLER

Kararsız AP ve ST yükselmesiz Mİ hastalarındaki risk kararlı koroner hastalıktan çok yüksektir. Akut koroner sendromlu hastalarda statinlerin potansiyel faydalarının değerlendirilmesinde akut ve kronik koroner hastalıklar arasında ayırım önemlidir. AKS'un patofizyolojisi ve prognozu stabil koroner hastalıktan farklıdır. Kısa süreli prognozda fark kararsız AP ve ST yükselmesiz Mİ hastalarıyla kararlı AP hastaların karşılaştırılması ile değerlendirilir. FRISC II⁵ çalışmasında AKS'lu 1457 İskandinav hasta alınmıştır. Bir yıllık takipte ölüm hızı veya non fatal infarktın %13 olduğu bulunmuştur. Buna karşın SAPAT⁶ 1026 kararlı AP hasta aspirin ve beta bloker ile tedavi edilmiştir. Ölüm ve ölümcül olmayan infarktın 1 yıllık takipte %2'den az olduğu görülmüştür. Chen ve arkadaşlarının⁷ çalışmasında semptomları kontrol edilen kararsız AP'li hastalar koroner anjioplasti için sıraya konulmuştur. 8±4 aylık ortalama bekleme süresinde, 29/95 kararsız AP hastasında ve 25/200 kararlı AP hastasında tekrarlayan koroner olay görülmüştür (%31, %13; p=0.001). Mortalitelere arasındaki bu farklar hastalıkların tamamen birbirinden farklı patofizyolojiye dayandığını göstermektedir.

Akut koroner sendromlarda tekrarlayan kardiyak olayların suçlu lezyonun progresyon göstermesi ile oluştuğu bilinmektedir. AKS tedavisindeki önemli gelişmeler antitrombotik ve fibrinolitik tedavi strateji-

Yazışma adresi: Prof.Dr. Mustafa ŞAN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı, ADANA
Tel:0 322 464 46 48

lerinin gelişmesi ile sağlanmıştır. Yalnızca bu tedaviler tek başına suçlu lezyonu tam olarak stabilize edememiştir. Veriler statinlerle yoğun lipit düşürücü tedavinin AKS'da tekrarlayan olayların patofizyolojisini etkilediğini göstermektedir. Statinler aşağıdaki 3 temel fizyopatolojik mekanizma üzerinden AKS'da yararlı etkilerini gösterirler.

- 1-Endotel fonksiyonları
- 2-Trombosit fonksiyonları
- 3-İnflamasyon

1-STATİNLER VE ENDOTEL FONKSİYONLARI

Nitrik Oksid (NO) asetilkoline cevap olarak normal fonksiyonlu endotel tarafından salgılanır ve vazodilatasyon yapar. Endotel fonksiyon bozukluğunda ise, NO salınmaz ve damar düz kası asetilkolinin direkt etkisi ile kasılır. Hiperlipidemi veya ateroskleroz risk faktörleri olan hastalarda koroner endotel fonksiyonun bozulduğu görülmüştür. Bu konuda yapılmış ilk çalışmalarda 6 ay veya daha uzun tedavi sonrasında koroner endotel fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir^{8,9,10}. Buna karşın daha iyi çalışmalarda lipit düşürücü tedavi endotel fonksiyonunu daha hızlı iyileştirmiştir. Bir çalışmada günde 20 mg Simvastatin tedavisinin 1 ve 3. aylarda asetilkoline brakiyal arter yanıtını iyileştirdiği görülmüştür¹¹. Tamai ve arkadaşları 2 saatlik LDL aferezinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermişlerdir¹².

Nitrik Oksid üretimi ve yıkımı ve bunları regüle eden biyokimyasal yollar, endotel fonksiyonunun temel belirleyicileridir. Statinlerin NO miktarının artırarak bu yollarda rol aldığı gösterilmiştir¹³. LDL, NO'yu hızlıca inaktive eden superoksit anyonunun vasküler üretimini artırır¹⁴. Statinler LDL'yi azaltarak dolaylı yoldan endotel fonksiyonunu iyileştirirler. NO sentez aktivitesinin Caveloin 1 proteini tarafından inhibe edilmektedir. Atorvastatin'in Caveloin 1 ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

Endotel fonksiyon bozukluğunu değerlendiren çalışmalarının hemen hemen tümünde kararsız AP hastaları dışlanmıştır. Kararsız AP hastalarındaki suçlu lezyonlarda, egzersiz ve soğuğa maruz kalma ile stabil anjina lezyonların aksine vazospazm geliştiği bilinmektedir¹⁶. Bu nedenle hem karalı hem kararsız AP hastalarında lipit düşürücü tedavi ile endotel fonksiyonunun iyileştirildiğinin gösterilmesi önemlidir.

RECIFE¹⁷ çalışmasında 60 AKS hasta hastanede kalış süresi içinde plasebo ve Pravastatin tedavisi olarak iki gruba ayrılmıştır. Endotel fonksiyonları, brakiyal arterde akım aracılıklı vazodilatasyon ile başlangıçta ve tedaviden 6 hafta sonra ölçülmüştür.

Statin tedavisi alan hastalarda kontrol grubunun aksine akım aracılıklı vazodilatasyon iyileşmiştir. Bu hastalarda suçlu koroner lezyon yerine endotel fonksiyonunun iyileşip iyileşmediği bilinmemektedir.

Endotel AKS patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı uygun olmayan vazodilatasyon şiddetli stenotik suçlu lezyonun etrafında staz ve türbulansı artırarak trombozu kolaylaştırmaktadır. Tromboz oluşumu ve sponjan tromboliz arasındaki denge, akut koroner sendromun prognozunda önemli bir belirleyicidir. NO eksikliği trombojeniteyi farklı mekanizmalarla artırır. Bunlar trombosit adhezyonunun artışı, plazminojen aktivatörün inhibisyonu, plazminojen aktivatör inhibitörün stimülasyonu, prokoagulan doku faktörü mRNA indüksiyonu, trombomodulin mRNA transkripsiyonunun inhibisyonu, heparin sulfat proteoglikanlarda yapısal değişiklikler ileldir.

Etkin bir statinle yoğun lipit düşürücü tedavi başlanması NO üretiminde olumlu etki göstererek suçlu lezyonun günler içinde yıkımına neden olur. NO'nun direkt etkileri ve trombojenite üzerindeki olumlu etkileri tekrarlayan koroner olaylarda azalmaya neden olur.

2-STATİNLER VE TROMBOSİT FONKSİYONLARI

Plak rüptürünün olduğu yerde trombosit ve damar arasındaki etkileşim AKS'un gelişmesini ve şiddetini belirler. Hiperlipidemi trombosit agregasyonunu ve trombositlerden Trombaksan B₂ oluşumunu artırır^{18,19,20}. Buna karşın bu ölçütlerin plak rüptürü bölgesinde mural trombus oluşumu ile ilişkileri belirsizdir.

Hiperlipidemi trombositleri etkileyerek tromboz oluşumunda rol oynar²¹. LDL trombosit membranındaki Na/H değişimini inhibe ederek uyarılara karşı trombosit reaktivitesini artırmaktadır. Trombosit ve endotel arasındaki etkileşim çok karmaşıktır. Bir sistemdeki zararlı ve yararlı etkiler bu etkileşim sayesinde artmaktadır. Lipid DT trombosit ve endotel üzerindeki etkilerinin sinerjistik olduğu ve AKS prognozuna etkisi olduğu görülmektedir.

3- STATİNLER VE İNFLAMASYON

Aterosklerozun patofizyolojisinde inflamasyon önemli bir rol oynar. İnflamasyon sonrasında kararlı koroner hastalık (KH), kararsız koroner hastalığa dönüşür. İnflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyeleri koroner olay riskinin artmasıyla ilişkilidir. Spesifik olmayan bir akut faz reaktanı olan CRP diğer belirteçlerden daha fazla koroner olay riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan prospektif çalışmalarda C-

reaktif proteinin (CRP), sağlıklı görünen orta yaşlı erkeklerdeki ilk miyokard infarktüsü (Mİ) riskini ve diğer aterosklerotik hastalıkları öngörmeye kullanılabileceği gösterilmiştir. Kararlı ve kararsız AP hastalarında yüksek CRP seviyelerinin ilerdeki kardiyak olayları tahmin değeri yüksektir^{22,23}. CARE çalışmasında statinin CRP düzeyleri üzerindeki etkileri gösterilmiştir²⁴. 5 yıl içerisinde ortalama CRP düzeyleri plasebo grubunda %19.4 artarken, Pravastatin grubunda %18.4 azalmıştır. En fazla kardiyak olay görülme sıklığı CRP ve serum amiloid A seviyeleri 90'nci persentilin üzerinde olan plasebo grubunda mevcuttur. PRINCE²⁵ çalışmasında 3000 primer koruma hastası, 3000 sekonder koruma hastası 6 ay izlenmiştir. Pravastatinin CRP üzerine olan etkisinin antilipidemik etkisinden bağımsız olduğu ve CRP üzerine olan etkisinin primer, sekonder koruma hastalıklarında farklılık göstermediği bulunmuştur. Pravastatinin CRP düzeyleri üzerindeki etkisi 12'nci haftada başlamıştır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda statin tedavisinden sonra CRP seviyesinin hızla düştüğü ve bu düşüşün yalnızca pravastatin için geçerli olmadığı gösterilmiştir^{26,27}.

Statinler aterosklerozdaki inflamatuvar olayları farklı mekanizmalarla (makrofaj infiltrasyonun azaltılması; monosit kemoatraktan protein seviyelerinin düşürülmesi; makrofaj ve vasküler düz kas hücrelerinde nükleer faktör kappa-B aktivasyonunun azaltılması) azaltmaktadır^{28,29}.

CRP'nin risk belirteci mi, aterogenez medyatörü mü olduğu sorusunun yanıtı CRP seviyelerinin düşürülmesinin klinik önemi konusu aydınlatılacaktır. Yeni bir çalışmada CRP'nin makrofajlar tarafından LDL alımını ve köpük hücre oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir³⁰. CRP'nin aterogenezde rolü, bir belirteçten daha önemli olduğunu göstermektedir.

II- AKUT KORONER SENDROMLARDA STATİN TEDAVİSİ

Plak stabilizasyonu (lipid havuzunda azalma, lezyonun fibrozisinde artma) kararsız AP veya AMİ sonrası ilk haftalarda görülen olayları etkileyecek kadar hızlı olmamaktadır. Buna karşın statinler kararsız AP patofizyolojisi ile ilişkili önemli yararlar sağlamaktadır. Endotel fonksiyon, trombüs oluşumunda azalma, inflamasyonda azalma sağlar. Çalışmalar bu mekanizmaların tedavinin başlamasından hemen sonra gözüküğünü ortaya koymuştur. Bu mekanizmalar arasındaki bağlantı bir mekanizmanın yararlı etkisinin diğerini etkilediğini göstermiştir. Örneğin endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı NO azalması trombojenisiteyi farklı mekanizmalarla etkiler. NO koroner lezyonlardaki inflamasyona direkt etki gösterir.

Tablo 1- Çeşitli çalışmalarda statinlerle tedaviye başlama zamanları

Çalışma ismi	Statin başlama zamanı	Çalışma ismi	Statin başlama zamanı
PTT	0-6 saat	PROVE IT	6-8 gün
PACT	4-16 saat	REFICE	6-8 gün
PAIS	1-2 gün	FLORIDA	7-9 gün
LAMIL	1-4 gün	CARE	3 ay
MIRACL	1-4 gün	LIPID	3 ay
L-CAD	4-6 gün	4S	6 ay

Erken statin çalışmalarında yakın zamanda AKS olan hastalar dışlanmıştır. 4S¹ çalışmasında bir önceki infarktten sonra statin başlama zamanı 6 ay, CARE ve LIPID³ çalışmalarında 3 ay olması çalışma kriteri olarak alınmıştır. Buna karşın yeni çalışmalar AKS'dan hemen sonra statin ile erken tedavi edilen hastaların prognozunu, bu tedaviyi almayanlara göre çok iyi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda statinlerle tedaviye başlama zamanları çok farklıdır (Tablo 1).

AKS'da erken statin tedavisini çalışan ilk klinik çalışma, prospektif, randomize, çok merkezli, çift-kör çalışma olan MIRACL³¹ çalışmasıdır. Çalışmaya 1-4 gün içinde kararsız AP ya da ST yükselmesi Mİ geçiren 3086 hastaya olay sonrası 24-96 saat içinde 80 mg Atorvastatin başlanıp 2, 6 ve 16'nci haftalarda sonlanım noktaları, EKG, laboratuvar ve yan etkiler için izlenmiştir. Bu çalışmayla lipid düşürücü tedavinin erkenden hastanede başlanmasının tekrarlayan iskemik olayların insidansında %16 azalma (p=0.048) sağladığı gösterilmiştir.

AKS'lu hastalarda yapılan retrospektif analizlerde bu bilgileri doğrulamaktadır. PURSUIT³² çalışmasında antilipidemik tedavi sonrasında 1'inci ayda sağkalım artmıştır. OPUS-TIMI 16³³ çalışmasında 1'inci aydaki mortalite antilipidemik ilaçlarla (%94'ü statinler) tedavi almayanlara göre azalmıştır. Bu çalışmaların üçünde de antihiperlipidemik alan hastalar almayanlara göre daha genç ve sağlıklıdır. Prognozu etkileyen değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra erken statin tedavisinin yararları azalmıştır. SYMPHONY³⁴ çalışmasında 90 gün ve 1 yıllık mortalite hızları erken statin alanlarda daha düşüktür. Ancak bu yarar grupları arasındaki farklılıkların ayarı yapıldığında kaybolmuştur.

FLORIDA³⁵ çalışmasında Akut Miyokard İnfarktüsü sonrası 8'inci günde 540 hastaya Fluvastatin (80 mg/gün) başlanılmış ve hastalar 2'nci gün, 6'nci hafta, 12'nci ay EKG ve klinik olarak değerlendirilmiştir. Fluvastatin EKG ve klinik olarak yarar sağlamadığı görülmüştür. Fluvastatin grubunda daha çok Mİ görülmüştür (21'e karşın 10).

LIPID³ çalışmasında ortalama kolesterol düzeyine sahip, AMİ geçirmiş ya da kararsız AP olan 31-75 yaş arası erkek ve kadın hastalar Plasebo (n=4502) ve

Pravastatin 40 mg (n=4512) iki gruba ayrılarak ortalama 6 yıl izlenmiştir. Çalışma Pravastatin'in ölümcül ve ölümcül olmayan kalp krizi riski, inme, tüm sebeplere bağlı total mortalite, invaziv girişim gereksinimi, hastanede yatış süresi, kolesterol seviyesi ile koroner olaylar arasındaki ilişki üzerindeki etkilerini belirlemek için yapılmıştır. Sonuç olarak ortalama kolesterol düzeylerine sahip (155-271 mg/dL) ve daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş ya da kararsız AP bulunan hastalarda, Pravastatin tedavisi koroner kalp hastalığı mortalitesini %24 oranında azaltmıştır (p=0.0004). Pravastatinin inmeyi önlemedeki klinik yararları, aspirin tedavisine ek olarak ortaya çıkmıştır.

PROVE-IT çalışması³⁶ son 10 gün içinde, akut MI veya yüksek riskli kararsız AP nedeniyle hospitalizasyondan sonra durumları stabil hale gelen total kolesterol düzeyi <240 mg/dL veya lipid düşürücü tedavi uygulanırken <200 mg/dl olan 4.162 hastayla yapılmış çift-kör, randomize çalışmadır. LDL düzeyini standart doz olan 40 mg pravastatin ile ~100 mg/dl'ye veya daha yüksek doz olan 80 mg atorvastatin ile ~70 mg/dl'ye düşürmenin, majör kardiyovasküler olayları azaltmak açısından klinik olarak eş değer olup olmadığını belirlemek için tasarlanmıştır. Daha "yoğun" yüksek dozdaki lipid düşürücü tedavi, "orta yoğunlukta" standart dozdaki lipid düşürücü tedavi ile karşılaştırıldığında, tüm nedenlere bağlı ölüm veya majör kardiyak olayların görülme riskini %16 oranında azaltmıştır (p=0.005).

Tedavinin yararları AKS sonrası 30 gün gibi erken bir dönemde ortaya çıkmış ve bu yararlar 2.5 yıllık takip dönemi boyunca gözlenmiştir. Tedavi ile elde edilen yararlar inme dışında tüm kardiyovasküler sonuçları ve klinik alt grupların çoğunda gözlenmiştir. TIMI 22 akut koroner sendrom nedeniyle yakın zamanda hospitalize edilen hastalarda, halen kabul edilen hedef düzeylerin oldukça altında LDL-K konsantrasyonlarına ulaşmak için, erken dönemde başlanan ve sürekli uygulanan yüksek dozda lipid düşürücü tedavinin gereğini ortaya koymuştur.

Cannon CP ve arkadaşları³⁷ akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatırılan 4162 hasta standart tedavi (40 mg/gün pravastatin) yoğun tedavi (80 mg/gün atorvastatin) olmak üzere iki gruba ayırıp 18-36 ay izlenmiştir. Primer son noktalar herhangi bir nedene bağlı ölüm, MI, kararsız AP nedeniyle yeniden hastaneye yatış, revaskülarizasyon (grupların oluşturulmasından en az 30 gün sonra) ve inme olarak belirlenmişlerdir. Tedavi ile ortalama LDL düzeyi standart tedavi grubunda 95 mg/dl, yoğun tedavi grubunda 62 mg/dl düzeyine düşürülmüştür. Primer son nokta sıklığı Pravastatin grubunda %26.3,

Atorvastatin grubunda %24.4 saptanmıştır. Atorvastatin tedavisiyle %16 oranında rölatif risk düşüşü sağlamıştır. Çalışma yakın zamanda akut koroner sendrom geçiren hastalarda, ölüm veya majör kardiyak olaylara karşı yoğun tedavinin standart tedaviden daha üstün koruma sağladığını göstermişlerdir. Bu bulgular AKS hastalarının LDL kolesterol düzeylerinin günümüzdeki hedef düzeylerden daha düşük seviyelere erken ve sürekli düşürülmesinden yarar göreceklere düşündürmektedir.

Kayıkçıoğlu M. ve arkadaşları³⁸ AMİ geçiren hastaları fibrinolitik tedaviye başlandıktan sonraki ilk 6 saat içinde serum lipid düzeylerinden bağımsız olarak başlanan Pravastatin (40 mg/gün; n=72), ya da sadece fibrinolitik tedavi (n=78) almak üzere randomize etmişlerdir. Her iki grubun doku plazminojen aktivatörü ve streptokinaz uygulama oranları ve başlangıçtaki özellikleri eşit tutulmuştur. Pravastatin grubunda ilk olaydan sonraki 6 ay içinde ölümcül olmayan MI (plasebo %14, pravastatin %10), tekrarlayan angina (plasebo %32, pravastatin %14) ve hastanede ölümlerin (plasebo %14, pravastatin %13) azaldığını göstermişlerdir.

IV- PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLERDE STATİNLER

Anjiyografik restenoz, koroner anjiyografi sonrasında lümen içinde yeniden oluşan ve akut olmayan daralmadır. PKG sonrası restenoz, bu işlemin uzun vadedeki başarısını sınırlayan en önemli faktördür. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin aterosklerozun progresyondaki yararlı etkileri lipid düşürücü etkilerine bağlı olduğu çok sayıda klinik çalışmada gösterilmiştir³⁹ (flare 1). Buna karşın veriler, LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesi dışında etkileri de olduğunu düşündürmektedir⁴⁰ (flare 3). In vitro çalışmalarda, mevalonat sentez inhibisyonuyla isoprene bileşiklerin sayısının azaltılmasıyla hücre büyümesi ve proliferasyonunun yavaşlatılmasında önemli olduğunu göstermiştir⁴¹ (flare 4). Normal kolesterol seviyesine sahip tavşanlarda, statinlerin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak düz kas hücreleri proliferasyonu üzerindeki direkt etkisi gösterilmiştir⁴² (flare 5). Fluvastatinin neointimal proliferasyonu en fazla inhibe eden statin olduğu düşünüldüğünden, FLARE⁴³ çalışmasında koroner balon anjiyoplasti sonrası restenozun önlenmesinde potansiyel etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. İlk kez FLARE çalışmasında, bir statinin insanda myosit proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Anjiyoplasti sonrası restenoz sıklığı üzerine lipid düşürücü tedavinin etkilerini 834 hasta üzerinde inceleyen bu çalışmada, Fluvastatin restenoz sıklığı üzerinde etkili

olamamış, ancak anjiyoplasti sonrasında koroner morbidite ve mortalite plaseboya (%4) göre fluvastatin grubunda daha düşük (%1.5) bulunmuştur.

LIPS⁴⁴ çalışmasında kararlı-kararsız 18-80 yaş arası total kolestrol seviyeleri 135-270 mg/dl, trigliserid seviyeleri 400 mg / dl altında olan 1677 hastaya perkütan koroner girişim (PKG) sonrası ortalama 2 gün içerisinde Fluvastatin 80mg/gün veya plasebo verilip 3.9 yıl izlenmiştir. Toplam major kardiyovasküler olay oranında %22 rölatif risk azalması sağlanmıştır. Alt gruplar incelendiğinde bu oran diyabetiklerde %47, çoklu damar hastalığı olanlarda %44 olarak bulunmuştur. LIPS çalışması ortalama kolestrol düzeyine sahip PKG yapılan hastalarda erken başlanan Fluvastatin'in major kardiyovasküler olayları önlemedeki etkinliğini göstermektedir. LIPS başarılı PKG sonrası hemen başlanan 80 mg/gün fluvastatin tedavisinin ölümcül veya ölümcül olmayan major kardiyak olayları azalttığını gösteren ilk prospektif çalışmadır.

Plasebo kontrollü çok merkezli REGRESS⁴⁵ çalışmasında anjiyografik olarak gösterilen koroner arter hastalığı (KAH) progresyon ve regresyonunda 2 yıllık Pravastatin tedavisinin etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır. Çalışmada 221 hastaya programlı PKG uygulanmış ve 201 hastada başarılı olunmuştur. Hastalar rastgele 40 mg/gün pravastatin ve plasebo olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. 178 hastaya (%89) tekrar anjiyografi yapılmıştır. Sonlanım noktası 2 yılın sonunda hedef lezyondaki % çap stenozu olarak alınmıştır. Sekonder son noktalarından biri de PKG sonrası 2 yılda restenoz oluşmasıdır. Anjiyoplasti öncesi hedef lezyondaki % çap stenozu Pravastatin ve plasebo grubunda benzerken, takipte ise Pravastatin grubunda plasebodan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Klinik restenoz pravastatin grubunda (%7) plaseboya (%29) göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Tüm olaylar için rölatif risk düşüşü %58 saptanmıştır. Sonuçta Pravastatin ile tedavinin 2 yıllık klinik ve anjiyografik restenozu azalttığı gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada Serruys P.W.J.C. ve arkadaşları⁴⁶ kararlı AP, kararsız AP ve sessiz iskemisi olup başarılı perkütan koroner girişim (PKG) geçiren 1677 hastayı, Fluvastatin (n=844) ve plasebo (n=833) olmak üzere iki gruba ayırıp 3.9 yıl takip etmişlerdir. PKG sonrası ortalama iki gün içinde Fluvastatin başlanmıştır. Major kardiyak olay (kardiyak ölüm, ölümcül olmayan MI, yeni girişim) olmadan sağ kalım süresi Fluvastatin grubunda daha uzun bulunmuşlardır.

Hong YJ. ve arkadaşları⁴⁷ ise AMİ sonrası iskemik kalp yetersizliği olan (EF %40 altında) 202 hastaya perkütan koroner girişim (PKG) yaptıktan sonra bir grup hastaya Simvastatin başlayıp (Grup 1 106 hasta), diğer grup hastaya Simvastatin başlamadan

(Grup 2 96 hasta) 1 yıl takip etmişlerdir. 1 yıllık takip sonrasında Simvastatin grubunda mortalitede (%1.9 karşın %7.5), restenoz hızında (%25.7'ye karşın %43.1) tekrarlayan girişim sayısında (%25.7'ye karşın %43.1) azalma tespit etmişlerdir. Simvastatin alanlarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artış bulunmuşlardır (%31'den %42'ye karşın, %32'den %39'a). Kardiyak olay olmadan sağkalım hızını Grup 1'de Grup 2'den yüksek (%78.8'e karşın %57.0) saptamışlardır. Araştırmacılar Simvastatin tedavisinin AMİ sonrası kalp yetersizliği gelişen ve PKG yapılan hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonunu iyileştirdiğini, mortalite, restenoz ve girişim tekrarını azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada lezyon uzunluğu, CRP yüksekliği, anjiyografide B2/C lezyon tipi ve DM restenoz bağımsız tahmin değerine sahip bulunurken, Simvastatin tedavisi major kardiyak olaylar için bağımsız tahmin değerine sahip bulunmamıştır.

Randomize, çok merkezli olarak planlanmış olan AVERT⁴⁸ çalışmasında anjiyografi ile koroner arter hastası olduğu gösterilmiş, 341 stabil koroner arter hastası Atorvastatin (80 mg/gün) veya PKG yapılmak üzere randomize edilmişlerdir. Perkütan koroner girişimler yaşam kalitesini düzeltmek açısından daha başarılı bulunurken, agresif lipit düşürücü tedavi grubunda PKG grubuna göre mortalite ve yeni kardiyovasküler olay sıklığı açısından daha iyi sonuçlar alınmıştır. Atorvastatin alan koroner arter hastalarında, anjiyoplastiyle tedavi edilen hastalara oranla yeni kardiyovasküler olay gelişim oranı daha düşük bulunmuştur (%13'e oranla %21).

SONUÇ

Çalışmalar koroner arter hastalarının uzun süreli statin tedavisinden yarar gördüğünü göstermiştir. Yakın zamandaki çalışmalar da kararsız anjina veya ST yükselmesiz MI'dan hemen sonra statin tedavisinin erken başlanmasının kardiyak olayları 16 hafta içinde azalttığını göstermiştir. Yine yakın zamandaki çalışmalarda PKG sonrası erken başlanan statin tedavisinin major kardiyak olay sayısını, tekrar girişim gereksinimini, restenoz sıklığını ve toplam mortaliteyi azalttığı bulunmuştur. Hem AKS hastalarında hem de PKG yapılanlarda standart lipit düşürücü tedavi yerine yoğun lipit düşürücü tedavisi yapılması gerektiğini birçok çalışma göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994;344:1383-89.

2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, 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;335:1001-1009.
3. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998;339:1349-57.
4. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002;360:7-22.
5. FRagmin and fast revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*, 1999;354:708-15.
6. Jull-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*, 1999;340:1421-25.
7. Chen L, Chester MR, Crook R, et al. Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;28:597-603.
8. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1994;89:2519-24.
9. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:481-87.
10. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC. Et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependet coronary vasomotion. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:488-93.
11. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997;95:1126-31.
12. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatasyon in hypercholesterolemic humans. *Circulation*. 1997;95:76-82.
13. Davis Me, Harrison DG. Cracking down on caveolin: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in modulating cell nitric oxide production. *Circulation*. 2001;103:2-4.
14. Pritchard KA Jr., Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ. Res.* 1995;77:510-18.
15. Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation*. 2001;103:113-18.
16. Bogaty P, Hackett D, Davies G, et al. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*. 1994;90:5-11.
17. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of Endothelium) Trial. *Circulation*. 1999;99:3227-33.
18. Carvalho AC, Colman RW, Lss RS. Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N. Engl. J. Med.* 1974;209:434-38.
19. Stuart MJ, Gerrard RW, Less RS. Effect of cholesterol on production of thromboxane b2 by platelets in vitro. *N. Engl. J. Med.* 1980;302:6-10.
20. Davi G, Averna M, Catalano I, et al. Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997;85:1792-98.
21. Nofer JR, Tepel M, Kehrel B, et al. Low-density lipoproteins inhibits the NA⁺/H⁺ antiport in human platelets. A novel mechanism enhancing platelet activity in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997;95:1370-77.
22. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities angina Pectoris Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:635-41.
23. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1994;331:417-24.
24. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of

- C-reactive protein. The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100:230-35.
25. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
 26. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001;103:1191-19.
 27. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-35.
 28. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortega M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998;32:2057-64.
 29. Ortega M, Bustos C, Hernandez-Prease MA, et al. Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis*. 1999;147:253-61.
 30. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-97.
 31. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effect 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;106:1690-95.
 32. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001;357:1063-68.
 33. Cannon CP, McCabe CH, Bentley J, et al. Early statin therapy is associated with markedly lower mortality in patients with acute coronary syndromes: observations from OPUS-TIMI 16. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001;87(suppl A):334A.
 34. Newby LK for the SYMPHONY Steering Committee. Long-term oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism with sibrifiban after acute coronary syndromes: study desing of the sibrifiban vs aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes (SYMPHONY) trial. *Am Heart J*. 1999;138:210-18.
 35. Liem A, van Boven AJ, Withagen AP. Et al. Fluvastatin in acute myocardial infarction: effects on early and late ischemia and events: the FLORIDA Trial. *Circulation*. 2000;102:2672-78.
 36. Cannon CP, McCabe CH, Belder R, et al. Desigh of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. *Am. J. Cardiol*. 2002;89:860-61.
 37. Cannon CP, Braunwald E., McCabe Ch. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
 38. Kayıkçioğlu M et al. Pravastatin Turkish Trial. *J Am Coll Cardiol*: February 2000;345A.
 39. Brown G, Fischer LD, Schaeffer SM et al. Regression of coronary artery disease as a results of intensive lipid lowering therapy in men high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*, 1990;264:3007-12.
 40. Vaunhan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Stating do more than lower cholesterol. *Lancet*, 1996;348:1079-82.
 41. Corsini A, Mazzotti MB, Raitevi M et al. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: in vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis*, 1993;101:117-25.
 42. Soma MR, Donetti E, Parolini C et al. HMG CoA reductase inhibitors: in vivo effects on carotid intimal thickening in normocholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb*, 1993;13:571-78.
 43. Serruys PW, Foley DP, Jackson G. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: final ressults of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J*, 1999;20:58-69.
 44. Arampatsiz CA, Coedhart D, Serruys PU et al. Fluvastatin reduces te impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention - a Lescol Intervention Prevention Study (LIPS). *Am Heart J*. 2005;149:329-35.
 45. Mulder HJ, Bal ET, Jukema JW et al. Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial). *Am J Cardiol*, 2000;86:742-46.
 46. Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 2000;287:3215-22.

47. Hong YJ, Jeong MH, Hyun DW. Prognostic Significance of Simvastatin Therapy in Patients With Ischemic heart Failure Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*, 2005;95:619-22.

48. Pitt B, Waters D, Brown WV. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:70-76.