

KLİNİK BİR ÇALIŞMA IŞIĞINDA DİSLİPİDEMİK HASTALARIN TEDAVİSİNDE HEDEF DEĞERLERE ULAŞAMAMANIN TEMEL NEDENLERİ

Dr. Ekrem Yeter, Dr. Tahir Durmaz, Dr. Telat Keleş, Dr. Murat Akçay, Dr. Nihal Akar Bayram, Dr. Levent Özdemir, Dr. Kadir Kurt, Dr. Engin Bozkurt

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Dislipidemik hastalar sahip oldukları risk durumuna göre, ATP III kriterlerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmaya bağlı olarak tedavi hedefleri değişmektedir. Poliklinikte değerlendirilen hastalar bazen bu risk değerleri dikkate alınmadan tedavi edilmektedir. Tedavi alması gereken hastalar tedavi almamakta, bazende hastalara gereksiz tedavi verilmektedirler. Bazı hasta gruplarında hayat tarzı değişiklikleri vurgulanmadan sadece ilaç tedavisi ile hasta tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışma, ilaçla tedavi edilen dislipidemik hastaların ne kadarı tedavi hedeflerine ulaşabilmektedir, tedavi hedeflerine ulaşamamanın temel nedenleri nelerdir sorusuna ışık tutmak amacıyla yapıldı.

Çalışmaya polikliğe başvuran 139 dislipidemik hasta alındı. Dislipidemi nedeniyle iki aydan daha kısa süreli tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ATP III kriterlerine göre risk sınıflarına ayrıldı. Tedavi hedefleri belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların %55'i tedavi he-

deflerine ulaşmıştır. Tedavi hedefine ulaşamama nedenleri olarak; %20,1'in düzenli ilaç kullanmadıkları, %4,3'ün düzenli doktor kontrolüne gitmedikleri, %11,5'in diyetine dikkat etmedikleri, %2,2'i yan etki nedeniyle ilacı bıraktıkları, %18,7'in düzenli egzersiz yapamadıkları, %10,1'in ilaç dozunun yetersiz kaldığı, %2,2'in endikasyon dışı yanlış ilaç kullandıkları tespit edilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına göre dislipidemi nedeniyle ilaç kullanan hastaların ATP III kriterlerine göre ancak yarısı tedavi hedeflerine ulaşmıştır. Tedavi hedefine ulaşamayan hastaların önemli bir kısmının düzenli ilaç kullanmadıkları ve yaşam tarzı değişikliklerine dikkat etmedikleri görülmektedir.

Anahtar kelimer: Dislipidemi, Diyet, Egzersiz, Yan etki

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2009;13:56-59)

GİRİŞ

İnsandaki tüm organ sistemlerinin fonksiyonunda önemli rol oynayan kolesterol, batı dünyasındaki tüm ölçümlerin üçte birinden fazlasının nedeni olan koroner kalp hastalığı patogenezi içinde önemli unsurlardan birisidir. Yüz yıla yakın bir süre içinde elde edilen epidemiyolojik ve deneysel veriler, bir kolesterol taşıyıcı protein olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aterosklerozla olan ilişkisini kuşkuyla yer bırakmayacak nitelikte ortaya koymuştur¹. Artık pandemik hale gelen aterosklerotik hastalıklarla mücadelenin önemli bir

unsuru olan kolesterol düşürücü tedaviler günümüz kardiyovasküler tıbbın en önemli uğraşlarından birini oluşturmaktadır. Dislipidemi tedavisinde hastaların risk profillerinin tespiti ve hedeflenen kolesterol değerlerine ulaşılması kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından çok önemlidir². Ancak günümüzde dislipidemik hastaların büyük çoğunluğunda hedeflenen kolesterol düzeylerine ulaşamamaktadır. Gerek ilaç dışı yöntemler (Diyet, düzenli egzersiz yapma, kilo verme, sigarayı bırakma gibi) gerekse kolesterol düşürücü ilaç tedavisi ile hedef değerlere ulaşmak hem hasta hem de hekime bağlı faktörlerle yakından ilişkilidir.

Bu çalışma 'Kolesterol düşürücü ilaçla tedavi edilen dislipidemik hastaların ne kadarında tedavi hedeflerine ulaşabiliyor ve tedavi hedeflerine ulaşamamanın temel nedenleri nelerdir' sorularına cevap bulmak amacıyla planlanmıştır.

Yazışma Adresi: Dr. Ekrem YETER

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji
Kliniği, 06800, ANKARA
Tel: 0312 29125 25
Fax 0312 2912705
E-mail: ekremyeter@hotmail.com
Geliş Tarihi:04.01.2009
Kabul Tarihi:09.03.2009

Tablo 1: Tedavi hedefine ulaşmasına göre hastaların sahip oldukları risk faktörlerinin dağılımı

Risk Faktörleri	Tedavi Hedefine Ulaşan n=76	Tedavi Hedefine Ulaşamayan n=63
Hipertansiyon	56 (%74)	42 (%67)
Diyabetes Mellitus	13 (%17)	25 (%40)
Sigara içiciliği	49 (%65)	35 (%55)
Aile öyküsü	23 (%30)	21 (%33)
Obezite	36 (%47)	25 (%40)
Fiziksel inaktivite	26 (%34)	24 (%38)
Metabolik sendrom	18 (%24)	19 (%30)
KAH öyküsü	43 (%57)	30 (%48)
KAH eşdeğeri	16 (%21)	25 (%40)

KAH: Koroner arter hastalığı

METOD

Hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran, en az 2 aydır dislipidemi nedeniyle tedavi görmekte olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, koroner risk faktörleri, başvuru esnasındaki lipid düzeyleri ve hedef LDL kolesterol düzeyleri belirlendi. Laboratuvar incelemeleri on iki saatlik açlıktan sonra alınan kan örneklerinde kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri ölçüldü. Hastalar ATP-III kriterlerine göre risk sınıflarına ayrıldı ve tedavi hedefleri belirlendi³. Yüksek risk grubuna koroner arter hastalığı yada koroner arter hastalığı eş değeri sayılan hastalıkları bulunan (periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabetes mellitus gibi) ve ikiden fazla risk faktörü olup 10 yıllık kardiyovasküler olay riski > %20 olan hastalar dahil edildi. Orta risk grubuna 10 yıllık kardiyovasküler olay riski %10-20 arası olan hastalar ve düşük risk grubuna da 10 yıllık kardiyovasküler olay riski <%10 olan hastalar alındı. Tedavi hedefi olarak LDL kolesterol düzeyi yüksek risk grubundaki hastalar için <100 mg/dl, orta risk grubundaki hastalar için <130 mg/dl ve düşük risk grubundaki hastalar için <160 mg/dl olarak tespit edildi.

BULGULAR

Hastalar risk gruplarına göre dağılımları yüksek risk grubunda 89 (%64) hasta, orta risk grubunda 36 (%26) hasta ve düşük risk grubunda 14 (%10) hasta bulunmaktaydı. Tedavi hedefine ulaşan veya ulaşamayan hastaların sahip oldukları risk faktörlerinin dağılımı Tablo 1' de gösterilmiştir. Risk gruplarına göre lipid parametreleri değerlendirildiğinde, ortalama total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri yüksek risk grubunda sırasıyla 191.3 mg/dl, 185.4 mg/dl, 106.8 mg/dl ve 43.6 mg/dl; orta risk grubunda sırasıyla 222.3 mg/dl, 219.8 mg/dl, 131.1 mg/dl, 46.2 mg/dl ve düşük risk grubunda

sırasıyla 236.4 mg/dl, 138.6 mg/dl, 150.6 mg/dl ve 55.7 mg/dl olarak tespit edildi. Tedavi hedefine ulaşamayan hastalara nedene yönelik çeşitli sorular (düzenli ilaç kullanıp kullanmadıkları, düzenli doktor kontrolüne gidip gitmedikleri, diyetlerine dikkat edip etmedikleri, düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları) sorularak cevapları kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların %55'inde tedavi hedeflerine ulaşıldığı, %45'inde ise tedavi hedeflerine ulaşamadığı görüldü. Tedavi hedeflerine ulaşamama nedenleri olarak % 20,1'inin düzenli ilaç kullanmadıkları, %4.3'ünün düzenli doktor kontrolüne gitmedikleri, %11.5'inin diyetine dikkat etmedikleri, %2.2'sinin yan etki nedeniyle ilacı bıraktıkları, %18.7'sinin düzenli egzersiz yapmadıkları, %10,1'inin ilaç dozunun yetersiz kaldığı ve %2.2'sinin endikasyon dışı yanlış ilaç kullandıkları tespit edildi.

TARTIŞMA

Standart risk faktörlerinin ülkemiz erişkinlerinde meydana getirdiği veya eklediği nisbi koroner kalp hastalığı riski Batılı popülasyonlardakinden pek farklı değildir. TEKHARF çalışmasının prospektif incelemeler bunu doğrulamaktadır². En çarpıcı iki örnek LDL ve HDL kolesterol düzeyleridir. Yüksek LDL-K düzeyi prevelansı bizde Avrupa'dakinin yarısı kadar; HDL-K düşüklüğü prevelansı bizde onların iki katıdır. Bu farklar yüzünden her toplum, koroner kalp hastalığından korunma önceliklerini kendi risk profiline göre belirlemelidir².

ATP-III belli hasta gruplarında agresif kolesterol düşürücü tedavi ve daha düşük LDL kolesterol değerlerini hedeflemiştir³. Çalışmamıza göre dislipidemi nedeniyle ilaç kullanan hastaların ATP-III kriterlerine göre ancak yarısı tedavi hedeflerine ulaşmıştır. Tedavi hedeflerine ulaşamayan hastaların önemli bir kısmının düzenli ilaç kullanmadıkları ve yaşam tarzı değişikliklerine dikkat etmedikleri görülmektedir. Benzer şekilde yayınlanan bir çalışmada ATP-II

kriterlerine göre değerlendirilen 147 hastanın 1 yıllık takip sonucunda ancak yarısından azı hedef değerlere uygun tedavi aldığı görülmektedir⁴. Diğer bir çalışmada dislipidemik hastaların ATP-II hedef değerlerine göre değerlendirildiğinde ancak üçte biri hedef değerlere ulaşmıştır. Ulaşamama nedeni olarak hastalara risk sınıfına göre agresif tedavi amaçlanmaması genel kılavuz tavsiyelerindeki agresif lipid düşürücü yaklaşımın sınırlı kabul görmesidir⁵. Yine benzer şekilde Çin toplumunda yapılan 180 hastalık bir çalışmada hastaların yarısından fazlasında hedef kolesterol değerlerine yetersiz doz nedeniyle ulaşamadığı görülmüş ve daha agresif tedavi yaklaşımları gerektiği vurgulanmıştır⁶.

Dislipidemi ile ilgili yapılmış büyük çalışmalardan, 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) çalışmasında ancak başlangıçtan 6-18 hafta sonrası 20 mg simvastatin ile erkek hastaların %37'sinde, kadın hastaların ise %39'unda hedef değerlere ulaşamayınca doz 40 mg'a çıkılmak zorunda kalınmıştır. Bir yılın sonunda erkek hastaların %73.1'inde kadın hastaların ise %68.6'sında hedef değerlere ulaşılmıştır^{7,8}. Bir yılın sonunda yine de hastaların önemli bir kısmında tedavi hedeflerine ulaşamadığı görülmektedir. Bu tip randomize kontrollü ve sıkı takip edilen çalışmalarda durum böyle iken, ayaktan poliklinikte değerlendirilen çoğu zaman aynı hastane ve/veya doktora kontrol olamayan dislipidemik hastalarda durumun daha da kötü olması beklenir. Çalışmamızda hedef değerlere ulaşamama açısından en büyük neden olarak yetersiz dozda ilaç kullanımı olduğunu gözlemledik. Gerding A ve ark.⁹ çalışmamızı destekler mahiyette dökümanite, koroner arter hastalığı olan hastalarda dislipidemi açısından tedavi hedefine ulaşamayan hastalarda en büyük neden olarak ilaç dozunun yetersiz kullanımı olduğu bulunmuştur. Karalis ve ark.¹⁰ hiperlipidemik hastalara başlangıçta 10 mg atorvastatin ve 20 mg simvastatin başlamış ve sırasıyla hastaların sadece %59 ve %53'ünde hedef LDL kolesterol değerlerine ulaşılmışken her iki grupta da ilaç dozları 80 mg'a çıkıldığında hedef LDL kolesterole ulaşabilme oranları %89 ve %82 olmuştur. Diabetli hastalarla yapılan diğer bir çalışmada, hedef LDL kolesterol değerlerine ulaşabilmek için maksimal tedaviye geçilmiş hatta yaklaşık olarak %25 hastada iki farklı lipid düşürücü ilaç birarada kullanılmak zorunda kalınmıştır¹¹. Hedef değerlere ulaşmanın zorluğu nedeni ile poliklinikte değerlendirilen dislipidemik hastalara özellikle hasta yoğunluğu fazla olan hastanelerinde, hızlıca tedavi verilmekte bunun yanında gerekli ilaç dışı tavsiyelere yer verilememekte, düzenli olarak hastaların kontrole gelmeleri gerektiğinin söylenmesi gözden kaç-

bilmektedir. Başlangıç LDL düzeyleri >175 mg/dl olan 4159 hiperlipidemik hastanın alındığı CARE (Cholesterol and Recurrent Events) çalışmasında 40 mg pravastatin ile hedef değerlere ulaşamayan hastalar daha sıkı bir kolesterol düşürücü diyet uygulanmış ve kolestiramin tedavisi eklenerek hedef değerler sağlanmıştır¹². Çalışmamızda hedef kolesterol değerlere ulaşamayan hastaların önemli bir kısmının diyetlerine dikkat etmedikleri görülmüştür. Hipertansif ve hiperlipidemik 10305 hastanın değerlendirildiği ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) çalışmasında mevcut tedaviye ek olarak 10 mg atorvastatin eklenmesi sonucu yan etki ve KCFT'de yükselmenin plasebo grubuyla benzer olduğu görülmüştür¹³. Aynı şekilde ASSET (Atorvastatin Simvastatin Safety and Efficacy Trial) çalışmasında 10 mg atorvastatin ile 10 mg simvastatin karşılaştırılmış; atorvastatin grubunda hedef LDL düzeylerine simvastatin grubuna göre daha fazla ulaşılmışken (sırasıyla %55.6 ve %38.4) ciddi yan etki ve ilacı bırakma açısından anlamlı fark bulunmamış olup her iki grupta da bu oran %1'in altındadır¹⁴. Pratik olarak yüksek dozlara çıkıldıkça yan etki insidansında artmış, meydana geldiği görülmesine rağmen, bu durum yapılan büyük çalışmalarla doğrulanmamıştır^{10,15}. Ancak yapılan çalışmalarda yan etki insidansları genel olarak plasebodan farksız çıksa da yinede yan etki nedeniyle ilaç tolere edilmemekte ve bırakılmaktadır. Bizde çalışmamızda az sayıda hastamızın yan etki nedeniyle ilacı bıraktıklarını saptadık. Hiperlipidemik hastaların alındığı STRIDE (Studies of Target Risk Reduction Interventions Through Defined Exercise) çalışmasında hastalar 3 gruba ayrılmıştır¹⁶. İlk gruptaki hastalara daha sık ve yoğun miktarda, ikinci gruptaki hastalara daha az sıklıkta ve yoğun miktarda, üçüncü gruptaki hastalara ise daha az sıklıkta ve orta derecede yoğunlukta düzenli egzersiz yaptırılmıştır. Sonuç olarak daha fazla sıklıkta egzersiz yapan grupta tüm lipid parametrelerinde düzelme, diğer gruplara göre daha fazla olmuştur. Bu da göstermektedir ki kolesterol düzeylerini düşürmede sık ve düzenli yapılan egzersiz etkili olmaktadır¹⁴. Çalışmamızda tedavi hedefine ulaşamayan hastaların önemli bir kısmında egzersize dikkat etmedikleri görülmüştür. Fakat yukarıdaki çalışmada da değinildiği gibi ilaç tedavisinin yanında düzenli egzersiz yapan hastalarda lipid parametrelerinde daha fazla düzelme gözlenmektedir.

SONUÇ

Hiperlipidemik hastalarda hedef kolesterol düzeylerine ulaşamama nedeni olarak ilacın yetersiz dozda

kullanılması, fiziksel inaktivite, düzenli egzersiz yapmama ve diyetine dikkat etmeme önemli nedenlerdendir. Özellikle yoğun çalışan kliniklerde ilaç tedavisinin yanında yaşam tarzı değişikliklerini önermek için zaman ayırma ve hastaları daha yakından takip etme önemli gözükmetedir.

KAYNAKLAR

1. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J Lipid Res* 2005;46:179-90.
2. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V : Türk Yetişkinlerinde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği : Sıklığına ve Kardiyovasküler Riski Öngördürmesine İlişkin TEKHARF Çalışması Verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:533-41.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
4. Danias PG, O'Mahony S, Radford MJ, Korman L, Silverman DI Serum cholesterol levels are underevaluated and undertreated. *Am J Cardiol*. 1998 Jun 1;8:1353-56.
5. Tragni E, Catapano AL, Bertelli A, Poli A Achievement of the therapeutic goals for dyslipidemia in clinical practice: results of a survey among general practice physicians from Lombardy *Ital Heart J*. 2003;4 Suppl 7:47S-57S.
6. Cai S, Xia S, Xie H, Yao X, Wang L A survey on the status of lipid-lowering therapy in 180 hypercholesterolemic patients *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2002;23:378-82.
7. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
8. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-Lowering Therapy in Women and Elderly Patients With Myocardial Infarction or Angina Pectoris : Findings From the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Circulation* 1997 96: 4211-18.
9. Germing A, Lindstaedt M, Mügge A Lipid lowering after percutaneous coronary intervention. Intended and achieved treatment goals in real life *Med Klin (Munich)*. 2005 Dec 15;100: 781-84.
10. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM, Zarren H, Scott R. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;89:667-71.
11. Kennedy AG, MacLean CD, Littenberg B, Ades PA, Pinckney RG. The challenge of achieving national cholesterol goals in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;5:1029-34.
12. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, et al. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE). *Am J Cardiol* 1991;68:1436-46.
13. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:1149-58.
14. Atorvastatin Simvastatin Safety and Efficacy Trial (ASSET Trial). *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2005;5:55-62.
15. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG, Downey J. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2005;149:e1.
16. Johnson JL, Slentz CA, Duscha BD, Samsa GP, McCartney JS, HouBr J *Diabetes Vasc Dis*. 2005;5:55-62.