

# Statinlerin Etki Mekanizmaları ve Akut Koroner Sendromda Statin Kullanımı

Dr. S.Bahadır SÖZEN, Dr. E.Sinan ALBAYRAK, Dr. Mehmet YAZICI

*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Düzce*

## Özet

Akut koroner sendrom (AKS); anstabil (kararsız) angina pectoris, ST segment yükselmeli-yükselmez miyokard infarktüsü gibi yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden klinik durumları kapsayan bir tanımdır. AKS gelişimde rol oynayan en önemli faktör aterosklerotik plak zemininde gelişen aterotrombozdur. Günümüzde koroner aterosklerozun yalnızca erken yaşlarda başlayan yağlı çizgilenmelerin zamanla artışına bağlı pasif bir olay olmayıp aynı zamanda dinamik inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmektedir. İnflamasyonun yoğun olduğu, lipidden zengin, ince fibröz kapsülle çevrili kararsız plağın rüptürü sonucunda plak içeriğinin kanla temas etmesi platelet agregasyonunu ve koagülasyonu tetikleyerek tromboz oluşumuna yol açar. Bu nedenle platelet fonksiyonlarına, koagülasyon kaskadına ve kardiyak arz-talep dengesine yönelik geleneksel tedavi iskeminin süre ve boyutunu etkilemekle birlikte, altta yatan aterosklerotik hastalığın tedavisine yönelik bir etkisi bulunmamaktadır. Bu veriler ışığında AKS gelişimden sorumlu dinamik inflamatuvar plağın stabilize edilmesine, altta yatan aterosklerotik hastalığın durdurulması veya geriletilmesine yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu derlememizde akut koroner sendromda uygulanan konvansiyonel tedavi stratejilerine ek olarak lipid düşürücü, anti inflamatuvar, antiagregan ve endotel fonksiyonlarını iyileştirici etkileri olan statinlerin rolü irdelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut koroner sendrom, Ateroskleroz, İnflamasyon, Statin

## Action Mechanisms of Statins and Early Statin Therapy in Acute Coronary Syndrome

### Summary

Acute coronary syndrome (ACS), which is associated with high rates of morbidity and mortality, refers to the spectrum of acute myocardial ischemia, including unstable angina (UA), ST-segment elevated myocardial infarction and acute myocardial infarction without ST-segment elevation. Atherothrombosis is the major cause of ACS. It has now become clear that coronary atherosclerosis is not simply an inevitable consequence of aging but rather a chronic inflammatory process that can be converted into an acute clinical event by plaque rupture and arterial thrombosis. The rupture of an unstable atherosclerotic plaque results in the lipid core coming into contact with circulating blood, which triggers platelet activation and coagulation, leading to thrombosis. Although significant therapeutic advances in the treatment of ACS have been made with antiplatelet and antithrombotic therapy, these alone do not appear to completely stabilize unstable plaques. This review will present the efficacy of early statin therapy in patients with acute coronary syndrome in addition to conventional medical therapy

**Key Words:** Acute coronary syndrome, Atherosclerosis, Inflammation, Statin

## Giriş

### Statinlerin Etki Mekanizmaları

Son yirmi yılda statinlerin birçok büyük çaplı çalışmayla serum lipidleri üzerindeki olumlu etkileri ve dolayısıyla<sup>1,2,3,4</sup> koroner ateroskleroz hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Tablo 1). Fakat son birkaç yıldır statinlerin sadece serum lipid seviyelerini düşürmek suretiyle değil, aynı zamanda "pleiotropik etki" dediğimiz mekanizmalarla aterosklerotik plağın gelişimini ve ilerlemesini engelleyici etkileri bulunduğu gösterilmiştir.

Tablo 1: Statın çalışmaları

Çalışma	Çalışma örneklem (n)	Baseline LDL(mg/dl)	LDL-K Net değişim (mg/dl)	KAH Olay oranı/yıl	KAH olay riskinde azalma (%)
4S	4444	190	66	5,2	34
PROSPER	5804	147	39	3,8	19
CARE	4159	140	39	2,6	24
LIPID	9014	150	35	2,6	24
HPS	20536	131	39	2,3	27
ALERT	2102	158	39	2,0	35
LIPS	1677	131	35	1,8	31
AFCAPS	6605	150	39	1,0	37
WOSCOPS	6595	193	50	1,5	32
ASCOT-LLA	10305	131	39	0,9	36

**Antilipidemik etki:** Bilindiği gibi statinlerin lipid düşürücü etkisini oluşturan mekanizma, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan ve 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'nın (HMG-CoA) mevalonata dönüşümünde rol alan HMG-CoA redüktaz enzimini geri dönüşümlü ve yarışmalı olarak inhibe etmesidir. Bu sayede kan kolesterol ve mevalonat seviyesi düşer. Kompansatuar mekanizmayla hepatik LDL reseptörlerinin sayısı artar, dolaşımdaki LDL ve öncüllerinin karaciğer tarafından alımı artar.<sup>5,6</sup>

**Pleiotropik etkiler:** Statinlerin pleiotropik etkiler dediğimiz LDL düşüşünden bağımsız olarak ateroskleroz gelişimini inhibe edici etkileri de bulunmaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2: Çok yüksek riskli hastalar Çok düşük LDL-K düzeyi (<70 mg/dl) için adaylar

1- <b>Akut koroner sendromlu hastalar</b>
2- Sigara içmeye devam eden koroner arter hastaları
3- Metabolik sendromlu koroner arter hastaları
4- Diyabetik koroner arter hastaları
LDL-K seviyesi 70 mg/dl'nin üzerindeyse hastaneye kabulden 24-96 saat içerisinde diyet ve statin başlanarak taburculuk sonrası devam edilmesi (KlasIIa, Kanıt A)
HDL-K seviyesi 40 mg/dl'nin altındaysa bir fibrat veya niacin verilmesi (Klas I, Kanıt B)
Non-HDL hedefi: 100 mg 'in altı (TG:200-499 arasında) (Klas IIa, Kanıt B)
(ACC/AHA UA/NSTEMI Guideline revision Anderson et al. JACC 2007;50:f-157)

**a) Anti-inflamatuar etkinlik:** Bilindiği gibi inflamasyon aterosklerotik plaktaki en etkin role sahip mekanizmalardan biridir. Aktif inflamasyon sürecinde plak içinde yoğun miktarda monosit, makrofaj ve lenfosit hücreleri de bulunmaktadır. T lenfosit uyarısıyla aktifleşen makrofajlardan salınan kollajenaz, elastaz gibi metalloproteinazlar plağı saran kollajen kapsülde yıkıma yol açar. Th1 lenfositler inflammatuar sürecin aktivasyonunda rol oynarken Th2 lenfositler anti inflammatuar etkinlik gösterir. Bu etkiyi T lenfositlerin interferon gamma üretimi yerine IL-4 ve IL-10 gibi anti inflammatuar etki gösteren sitokinlerin üretimi yönünde uyarılması yoluyla gerçekleştirirler. Plak içindeki nötrofil, monosit ile aktive makrofajlardan salınan metalloproteinazlar, sitokinler ve pro-inflamatuar mediatörler inflammatuar süreci daha da hızlandırırken, plağın rüptüre daha da yatkın hale gelmesini sağlarlar. Bu sebeple koroner ve periferik arterlerinde ateroskleroz bulunan hastalarda pro-inflamatuar medyatörlerin serum seviyeleri yüksektir. Bu kişilerde aynı zamanda CRP, fibrinojen gibi karaciğerden salgılanan akut faz raektanlarının seviyeleri, dolaşan sitokinlere cevap olarak artmıştır. Plak içinde yer alan düz kas hücreleri de kollajen sentezinde rol alarak fibröz başlığın (cap) sağlamlaşmasında rol oynamakta ve rüptüre olan eğilimi azaltıcı etki göstermektedir.

Ridker ve ark. CARE (Cholesterol an Recurrent Events) çalışmasının altgrup analizinde miyokard infarktüsü geçiren hastalarda 5 yıllık pravastatin kullanımını sonrasında CRP seviyelerinde anlamlı düşüş olduğunu saptamışlardır.<sup>7</sup> Albert ve ark. da PRINCE (Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation) çalışmasında pravastatin kullanan hastalarda plasebo grubuna göre CRP seviyelerinde anlamlı düşüş olduğunu gösterdiler.<sup>8</sup> Her iki çalışmada da olumlu etkinin serum lipid seviyelerindeki değişimlerden bağımsız olduğu görüldü. Bu etkinin klinik yöndeki faydası ise Ridker ve ark. tarafından gösterildi.<sup>9</sup> AKS'li hastalarda atorvastatin ve pravastatinin kullanıldığı bu çalışmada, hs-CRP seviyesi 2mg/dl'nin altına indiğinde LDL-K seviyesindeki düşüşten bağımsız olarak tekrarlayan MI ve koroner ölümlerde anlamlı düşüş olduğu saptandı. Benzer şekilde hiperkolesterolemili ve USAP'lı hasta gruplarını içine alan iki ayrı çalışmada, her iki gruba da

yüksek -tek doz simvastatin veya kısa süreli simvastatin uygulamasının ardından, koroner arter hastalığı eşlik etsin ya da etmesin, CRP seviyelerinde hızlı bir düşüş olduğu saptandı.<sup>10,11</sup>

**b) Endotel disfonksiyonu üzerine etkileri:** Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon, sigara, yüksek LDL-K seviyeleri ve hiperhomosisteinemi başta olmak üzere birçok faktör endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonu ise endoteli inflamatuvar hücrelerin migrasyonuna, adhezyonuna, transmigrasyonuna uygun hale getirir ve endotelin tonusunu sağlayan medyatörler arasındaki dengeyi bozar. Bu medyatörlerin başlıcaları ise vazodilatör etkili NO ve vazokonstriktör etkili Endotelin-1'dir. Statinler nitrik oksid sentaz aktivitesini artırarak NO seviyelerinde artışa neden olurken,<sup>12</sup> endotelin-1 sentezini de azaltır.<sup>13</sup> Bu sayede vazomotor tonusu düşürerek endotel disfonksiyonunun iyileşmesine, NO'nun antiagregan özelliği sayesinde de tromboz gelişiminin engellenmesine katkıda bulunur. Stabil hastalarda statin alımının ardından üç saat gibi kısa bir sürede akım bağımlı vazodilatasyonda artış saptanmıştır.<sup>14</sup> CRP'nin de nitrik oksid sentaz inhibisyonu ile dolaylı olarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Bu açıdan da düşünüldüğünde statinler CRP seviyelerini düşürüp akım bağımlı vazodilatasyonu artırarak endotel disfonksiyonunun iyileşmesine dolaylı olarak yardımcı olmaktadır.

Hasarlanmış endotel yüzeyinin onarımı da endotel disfonksiyonunun iyileşmesinde önemli bir basamak teşkil etmektedir. Bu onarım iki şekilde gerçekleşmektedir. Birincisi hasarlanmış endotele komşu endotel hücrelerinin, ikincisi de kemik iliğindeki endotelyal progenitör hücrelerin göçüyle sağlanmaktadır. Statinler bir hafta gibi kısa bir süre içinde<sup>15</sup> kemik iliğinden progenitör hücrelerin mobilizasyonunu, dolaşımdaki sayılarını ve dolaşımda kalış sürelerini artırarak<sup>16</sup> endotelizasyonu hızlandırmaktadır.<sup>17</sup>

Endotel hücreleri; inflamatuvar hücreleri ve plateletleri aktive eden IL-1, IL-6, CD 40 ligandı ile reseptörünün üretiminde de rol almaktadır. Statinlerin gen transkripsiyonu basamağında IL-1 ile IL-6 üretimini ve CD40 ligandıyla reseptörlerinin sunumunu inhibe ederek inflamasyonun baskılanmasında rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>18,19</sup>

**c) Plak instabilitesi üzerine etkileri:** Plak instabilitesine yol açan en önemli iki etken, yoğun makrofaj hücreleri ve bu hücrelerden salgılanan metalloproteinazlar ile plak çevresinde yoğunlaşmış neo-vaskülarizasyondur. Statinler inflamasyon hücrelerinin endotele adezyonunu, dokuya transmigrasyonunu dolayısıyla pro-inflamatuvar sitokin salgısını ve serbest radikal üretimini engelleyerek plağın stabilizasyonuna katkıda bulunur. Ayrıca gen transkripsiyonu düzeyinde inhibisyonla E-selektin ve ICAM-1 ekspresyonunu azaltırlar. Bu sayede aktifleşmiş endotel üzerine bağlanan inflamasyon hücrelerinin sayısını azaltarak plağın daha kararlı hale gelmesine yardımcı oldukları düşünülmektedir.<sup>20</sup>

**d)Anti trombotik etki:** TxA<sub>2</sub> vasokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna yol açarak tromboza eğilim oluşturmaktadır. Statinler TxA<sub>2</sub> sentezini inhibe ederek, prostasiklin sentezini de COX2 up-regülasyonu ile artırarak antiagregan ve vazodilatör etkinlik göstermektedir.<sup>21</sup> Statinler ayrıca t-PA seviyelerinde artışa, damar duvarında PAI-1 sunumunda azalmaya ve vWF seviyelerinde düşüşe neden olarak fibrinolitik etkinlik de göstermektedir.<sup>22</sup> CD40 ligand, CRP, monosit/makrofaj sistemi aracılığıyla gerçekleşen doku faktörü (TF) sunumu ve bu moleküllerin inhibisyonu yoluyla TF sentezini inhibe etmeleri statinlerin koagülasyon üzerine dolaylı etkilerindedir.<sup>23</sup>

Statinler, endotel hücrelerinde Rho/Rho kinaz yolunu doğrudan inhibe ederek hücre yüzeyinde trombomodülün sunumunu artırıp, TF sunumunu azaltır. Bu etkiyle trombin üretimini azaltmakla kalmayıp trombomodüline trombinin bağlanmasını da artırarak protein C aktivasyonu yoluyla intrinsik antikoagülasyon kaskadını etkinleştirir.<sup>24</sup>

Artmış fibrinojen ve faktör 7 seviyeleri, stabil ve unstabil koroner arter hastalığında artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir.<sup>25,26</sup> Koagülasyon kaskadı üzerine damar duvarı düzeyinde gerçekleşen etkilerine ilaveten faktör VII seviyelerinde, protrombin aktivasyonunda, faktör Va üretiminde, faktör XIII aktivasyonunda sağladığı azalma yoluyla sistemik etkileri de mevcuttur.<sup>27,28</sup>

**e)Düz kas proliferasyonu üzerine etki:** Bilindiği üzere FGF (fibroblast growth faktör) ve PDGF (platelet derive growth faktör) düz kas hücre proliferasyonunu

tetikleyen medyatörlerdir. NO ise düz kas proliferasyonunu engelleyici etkilere sahiptir. Statinler FGF ve PDGF'nin etkilerini bloke edici ve NO miktarını artırıcı etkileriyle düz kas proliferasyonunu azaltır. Bu etkilerinin mevalonat ile geri dönüşüm göstermesi lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu göstermektedir. Statinlerin intrakoroner stent implantasyonu ve anjioplasti sonrası olumlu etkilerinin de bu özellikleriyle ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (29,30)

**f)Anti oksidan etkileri:** Okside LDL, plak gelişiminde önemli yeri olan bir moleküldür. Monositler için kemotaktan etkileri olduğu, makrofajlardan köpük hücre oluşumuna yol açtıkları ve düz hücre proliferasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Bir çalışmada fluvastatinin, LDL-K'nin oksidasyona olan eğilimini azalttığını ve serbest radikal üretimindeki artışı engellediği görülmüştür. Bu etki yalnızca fluvastatin ile gösterilmiş olup moleküle has bir özellik olduğu da düşünülmektedir.<sup>31,32</sup>

**Hidrofilik ve Lipofilik Statinler:** Lipofilik (lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin) ve hidrofilik (pravastatin, rosuvastatin) özellik taşıyan statin moleküllerinin pleiotropik etkinliklerinin birbirinden farklı olduğunu gösteren klinik çalışmalar yapılmıştır. Aterosklerozu olan hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada lipofilik veya hidrofilik statinlerle tedavi edilen hayvanlardaki aterosklerotik lezyonların içeriği incelendiğinde, lipofilik statinlerin kullanıldığı grupta daha az kollajen ve düz kas hücresi olduğu görüldü. Rho inhibisyonu ile endotel hücrelerinden ve inflamatuvar hücrelerden salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin üretiminin lipofilik grupta daha güçlü inhibe edildiği saptanmıştır.<sup>33,34</sup> Bu mekanizma ile sağlanan etkilerin doz arttıkça güçlendiği in vitro olarak gösterilmiştir. Bu çerçevede yüksek doz lipofilik statin kullanımının hidrofilik statinlere nisbeten daha etkili olacağı düşünülebilir fakat bu konuda geniş çaplı ve daha kapsamlı klinik çalışmalar gereklidir.

#### **AKS'de statin tedavisi**

Yapılmış çalışmalarda stabil koroner arter hastalığı ve hiperlipidemili hastalarda statin kullanımının prognoz üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Pleiotropik etkilerin bulunışundan önce LDL-K havuzundaki düşüşle aterosklerotik plağın gelişiminde önemli rol oynayan okside LDL-K seviyelerindeki azalma, statinlerin sağlamış olduğu erken dönem olumlu etkilerin sebebi

olarak düşünülmüştür. AKS'de sistemik inflamasyona işaret eden CRP gibi nonspesifik belirteçlerin düzeylerindeki artışla klinik sonuçlardaki kötüleşme arasındaki ilişkinin saptanmasıyla erken klinik yararı sağlamanın yolunun inflamasyonu baskılayarak gerçekleşmesi gerektiği yönündeki görüşler ağırlık kazanmıştır. Bu iki görüş çerçevesinde yapılan çalışmalardan birinde non-statin lipid düşürücü mekanizmalarla (ileal bypass, safra asidi sekestranları) sağlanan kolesterol düşüşünün klinik etkilerinin görülmesi için yaklaşık 5-7 sene gerektiği gösterilmiştir.<sup>35</sup> Benzer şekilde statinler LDL ve inflamatuvar belirteç olan CRP seviyelerinde düşüş sağlasa da, CRP düşüşünün LDL düzeylerindeki düşüşten kaynaklandığına dair kuvvetli bağlantı görülmemiştir. AKS'de inflamasyonun önemine işaret eden bir bulgu da bu hastalarda IL-10 gibi dolaşan anti inflamatuvar etkili sitokinlerin düzeylerinin düşük olmasıdır. Ayrıca IL-10 seviyesi yüksek AKS'li hastalarda yüksek CRP seviyesine bağlı riskin IL-10 seviyesi normal olanlara göre daha düşük olması, bu olayda pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mekanizmalar arasındaki dengenin önemli rol oynadığını göstermektedir. Yukarıda birçok mekanizmayla anlatıldığı üzere bir inflamasyon belirteci olmasının yanı sıra CRP'nin aterosklerozun ilerlemesi, endotel disfonksiyonu ve tromboz üzerine çok sayıda doğrudan etkisi de mevcuttur. Dolayısıyla statinlerin bu etkileri sayesinde AKS'de erken dönem kullanımıyla klinik fayda sağlanabileceği düşünülmüş ve bu çerçevede bir çok çalışma dizayn edilmiştir.

#### **AKS'li Hastalarda Statin Kullanımı Üzerine Yapılmış Randomize Klinik Çalışmalar**

Akut koroner sendromlu hastalarda statin kullanımının etkisi üzerine yapılmış birçok çalışmadan ilki olan MIRACL<sup>36</sup> çalışmasında 18 yaş üstü, UA veya NSTEMI'li 3086 hastada AKS'nin başlangıcından itibaren 24-96 saat içinde başlanan atorvastatin 80 mg (p.o) ve plasebo'ya randomize edildi. Birincil sonlanım noktalarında (ölüm, kardiyak arrest, MI veya ilk 16 hafta içinde ağırlaşan ve acil yatış gerektiren USAP) atorvastatin grubunun plaseboya kıyasla belirgin olarak üstün olduğu görüldü (p:0,048). Atorvastatin grubunda CRP düşüşü de anlamlı şekilde daha fazlaydı. Bu etkilerin LDL seviyelerindeki düşüşten bağımsız olduğu saptandı. Ciddi yan etki gelişimi ve miyozit gelişim oranları arasında da belirgin bir fark olmamasına rağmen karaciğer enzimlerinde anormal artış atorvastatin

grubunda daha çok görüldü ( $p < 0.001$ ). Çalışmanın zayıf yanı ise 24-96 saat içinde koroner revaskülarizasyon planlananların çalışmadan dışlanması, diğer statinlerin çalışmaya dahil edilmemiş olması ve doz varyasyonlarının olmamasıydı. Bu eksikliklere rağmen yüksek doz atorvastatinin AKS'de kullanımının güvenlidir ve etkin olduğunu göstermesi açısından önemli bir çalışmadır.<sup>37</sup>

MIRACL çalışmasının eksik yönlerinin bir kısmına ışık tutmasıyla beraber bulgularının kapsamını da genişleten PROVE IT TIMI 22<sup>38</sup> çalışmasında ise AKS'li 4162 hasta atorvastatin 80 mg (p.o) ile pravastatin 40 mg (p.o) olmak üzere iki gruba randomize edildi. İlk bir ay içinde birleşik birincil sonlanım noktasının ( herhangi bir nedenle ölüm, MI, yatış gerektiren USAP, inme, revaskülarizasyon cerrahisi ihtiyacı) atorvastatin grubunda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Birincil sonlanım noktalarından revaskülarizasyon ihtiyacı gerektiren ve tekrarlayan USAP gelişiminde de atorvastatin grubunda anlamlı fayda sağlanmıştır ( $p:0.04$ ,  $p:0.02$ ). Yüksek doz statin tedavisinin faydasının 30 gün gibi kısa bir süre içinde ortaya çıktığı ve zamanla bu faydanın kalıcı olduğu görüldü. Alt grup analizlerinde de (erkek-kadın hastalar, USAP'lı hastalar, MI geçirmiş hastalar, diyabetik olan ve olmayan hastalar) yüksek doz atorvastatinin standart doz pravastatine üstün olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak PROVE IT TIMI 22 çalışmasında AKS'li hastalarda yüksek doz atorvastatin tedavisinin ölüm ve major kardiyak olay gelişiminde standard tedaviye kıyasla koruyucu olduğu görülmüştür.

Yapılan benzer bazı çalışmalarda yukarıda bahsettiğimiz çalışmalardaki kadar güçlü sonuçlar elde edilememiştir. Akut koroner sendromlu hastalarda yüksek doz fluvastatin 80 mg (p.o) tedavisinin plaseboyla kıyaslandığı bir çalışmada kolesterol seviyesi 250 mg/dl'nin altında olan AKS'li 540 hastada erken dönem statin tedavisinin major kardiyak olay gelişimi üzerine etkisi değerlendirilmek istenmiştir.<sup>39</sup> Hastalar akut koroner sendromun ilk 14 gününde randomize edilmiş olup birincil sonlanım noktası "80 mg fluvastatinin 6. hafta ve 12. ayda çekilen ambulatuar EKG'de tespit edilen kardiyak iskemi bulguları üzerine etkisi" olarak belirlenmiştir. Ambulatuar EKG'lerde plaseboyla anlamlı bir fark görülmemesine rağmen fluvastatin grubunda bir yıllık mortalite %2.6, plasebo grubunda ise

%4.0 olarak görülmüştür. Bu çalışmada majör kardiyak olay gelişiminde 80 mg fluvastatinin faydalı olduğu gösterilememiş fakat alatta ciddi iskemisi olan hasta grubunda kardiyak olay gelişiminin azalmaya eğilimli olduğu görülmüştür ( $p:0.084$ ).

Benzer bir sonuç da PACT<sup>40</sup> çalışmasında elde edilmiştir. Bu çalışmada da USAP, NSTEMI VE STEMI'li 3408 hasta semptomların başlamasından itibaren 24 saat içinde başlanarak 4 hafta sürdürülen 20-40mg pravastatin (p.o) veya plaseboya randomize edilmiştir. Sonuç olarak da birincil sonlanım noktalarında plasebo ve pravastatin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da pravastatin yönünde fayda eğilimi olduğu saptanmıştır (%6.4 nisbi risk azalması).

Geniş çaplı randomize bir çalışma olan A to Z (Aggrastat to Zocor)<sup>41</sup> çalışmasında ise AKS'li 4497 hasta, erken dönem başlanan ve 1 ay süresince devam edecek şekilde simvastatin 40mg/gün (p.o) ardından da 80mg/gün (p.o) idame tedavisi uygulanan 'yoğun statin tedavisi grubu' ile dört ay süresince plasebo ve ardından 20mg/gün (p.o) simvastatin tedavisinin uygulandığı 'az yoğunluklu statin tedavi grubu' şeklinde iki gruba randomize edilmiştir. Sonuç olarak birincil birleşik son noktada (kardiyovasküler ölüm, MI, yatış gerektiren AKS, inme) iki grup arasında anlamlı sayılabilecek bir fark görülmemiştir.

MIRACL ve PROVE IT TIMI 22 ile kıyaslandığında A to Z çalışmasında yoğun statin tedavisinin AKS'li hastalarda başarısız olması tartışmalara yol açmış ve bu farkın nedeni üzerine değişik görüşler öne sürülmüştür. A to Z çalışmasında yoğun statin tedavisi ile LDL seviyesinde 60 mg/dl civarındaki bir düşüşe rağmen (CRP seviyesinde dört ay içinde anlamlı düşüş sağlanamamıştır) klinik bir fayda sağlanamazken, PROVE IT TIMI 22 çalışmasında 32 mg/dl'lik bir LDL düşüşüyle birlikte CRP seviyesinde daha çok düşüş sağlanmış ve erken dönem klinik fayda görülmüştür. MIRACL ve PROVE IT TIMI 22 çalışmalarında hs-CRP seviyelerindeki düşüşü sırasıyla %34 ve %38 olup A to Z çalışmasında bu değer %16.7 olarak bulunmuştur. Ayrıca A to Z çalışmasında yoğun statin grubunda dahi simvastatin dozu ilk bir ay boyunca yüksek doz verilmemiş olup 40 mg/gün (p.o) seviyesinde tutulmuştur. Çalışma sonunda lipid seviyelerinde MIRACL ve PROVE IT TIMI 22 çalışmasına kıyasla daha fazla bir düşüş saptanmasına rağmen klinik olarak fayda görülmemesi ve hs-

CRP seviyesinde daha az miktarda düşme sağlanması, yüksek doz statin tedavisinin erken dönem etkilerinin pleiotropik etkilerine, özellikle de anti-inflamatuar etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir. PROVE IT TIMI 22 çalışmasındaki uzun dönem takip verileri değerlendirildiğinde ise LDL seviyesi 70 mg/dl'nin altına ulaşmış grupta koroner olay gelişiminin belirgin şekilde düşmüş olduğu ve benzer faydanın hs-CRP 2 mg/dl'nin altında olan hasta grubunda da gerçekleşmiş olduğu saptandı. Ayrıca bu faydalı etkinin LDL seviyesi ne olursa olsun devam ettiği görüldü. En anlamlı klinik faydanın görüldüğü hasta grubu ise LDL-K seviyesinin <70 mg/dl ve hs-CRP seviyesinin <2 mg/dl olarak ölçülmüş olan hasta grubuydu.

ARMYDA-ACS<sup>42</sup> çalışmasında 171 NSTEMI'li hasta iki gruba randomize edilmiştir. Gruplardan birine perkutan koroner girişimden 12 saat önce 80 mg atorvastatin ve işlem öncesi 40 mg atorvastatin, diğer gruba ise PCI öncesi plasebo verilmiştir. Her iki gruba da işlem sonrası 40 mg/gün atorvastatin 30 gün süreyle verilmiştir. Atorvastatin grubunda 30 gün içinde MACE gelişimi %5 iken plasebo grubunda %17 olarak bulunmuştur (p:0.01). İşlem sonrası CK-MB ve Trop I seviyeleri de atorvastatin grubunda belirgin şekilde daha

düşük bulunmuştur (%7'ye %27; p:0.001 - %41'e %58; p:0.004). Çok değişkenli analizde ise işlem öncesi yüksek doz atorvastatin uygulanmasıyla 30 günlük MACE gelişim riskinin %88 oranında azaldığı görülmüştür.

Benzer şekilde ülkemizde, akut miyokard infarktüsü tanısı konulan hastalara hastaneye yatışı takiben uygulanan trombolitik tedaviye kan lipid seviyelerinden bağımsız olarak ilave edilen 40mg/gün pravastatin (p.o) tedavisinin (n:40) tek başına trombolitik tedaviyle (n:37) kıyaslandığı 77 hastalık randomize kontrollü bir çalışma düzenlenmiştir.<sup>43</sup> 6 aylık takip sonunda yapılan değerlendirmede, pravastatin grubunda angina insidansı (30.0% 'a karşı 59.5%, p = 0.018) ve major kardiyak olay gelişimi kontrol grubuyla kıyaslandığında (32.5% 'a karşı 75.6%, p = 0.0001) belirgin olarak düşük saptandı.

## Sonuç

Bu veriler ışığında AKS'de erken dönem yüksek doz statin tedavisinin erken ve geç dönemde sonlanım noktaları üzerine anlamlı klinik fayda sağladığı, bu nedenle AKS'deki tedavi yaklaşımının vazgeçilmez bir parçası olması gerektiği düşünülmektedir. (Tablo 2)

## Kaynaklar

1. 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; 344:1383-9.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
5. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
6. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
7. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-5.
8. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, 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.
9. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
10. Li J-J. Rapid effects on lipid profile and C-reactive protein by simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Clin. Cardiol* 2003;26:472-6.
11. Li J-J, Fang C-H. Effect of a single high-dose of simvastatin on C-reactive protein in patients with unstable angina. *HeartDrug* 2004;4
12. Laufs U, La Fata J, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
13. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase.

- se in vascular endothelial cells. *J. Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
14. Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:395-9.
  15. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; 108:391-7.
  16. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates re-endothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105: 3017-24.
  17. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:2885-90.
  18. Wagner AH, Gebauer M, Guldenzoph B, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1784-9.
  19. Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation* 2002; 106:2888-93.
  20. Dichtl W, Dulak J, Frick M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 58-63.
  21. Degraeve F, Bolla M, Blaie S, et al. Modulation of COX-2 expression by statins in human aortic smooth muscle cells: involvement of geranylgeranylated proteins. *J Biol Chem* 2001; 276:46849-55.
  22. Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:556-62.
  23. Bruni F, Puccetti L, Pasqui AL, et al. Different effect induced by treatment with several statins on monocyte tissue factor expression in hypercholesterolemic subjects. *Clin Exp Med* 2003;3:45-53.
  24. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002; 105: 1756-9.
  25. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-9.
  26. Masamura K, Oida K, Kanehara H, et al. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:512-7.
  27. Porreca E, DiFebbo C, Amore C, et al. Effect of lipid-lowering treatment on factor VII profile in hyperlipidemic patients. *Thromb Haemost* 2000;84:789-93.
  28. Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001;103:2248-53.
  29. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schweik W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 962-8.
  30. Sahni R, Maniet AR, Voci G, Banka VS. Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991; 121:1600-8.
  31. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;91: 2546-51.
  32. Ohara Y, Peterson TE, Sayegh HS, Subramanian RR, Wilcox JN, Harrison DG. Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *Circulation* 1995;92:898-903.
  33. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000;67:863-76.
  34. Sukhova GK, Williams JK, Libby P. Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1452-8.
  35. Ray KK, Cannon CP. Time to benefit: an emerging concept for assessing the efficacy of statin therapy in cardiovascular disease. *Crit. Pathways Cardiol* 2005;4:43-5.
  36. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study; a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-1718
  37. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-6.
  38. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504

39. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23:1931-1937
40. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am. Heart J* 2004; 148:e2
41. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307-16
42. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G, ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674-8.
43. Kayikcioglu M, Can L, Kultursay H, Payzin S, Turkoglu C. Early use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Acta Cardiol.* 2002;57:295-302

**Geliş Tarihi:** 24.03.2008

**Kabul Tarihi:** 04.06.2008

**Yazışma Adresi:** Bahadır Sözen, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Konuralp, Düzce  
serhatbsozen@yahoo.com