



BÖLÜM 11

Statinler

Sidar Şiyar AYDIN¹

GİRİŞ

Yüksek kolesterol düzeyi, koroner arter hastalığı için önde gelen bir risk faktörüdür. Yüksek kolesterol gelişmiş çoğu ülkede en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sadece Amerika'da 13-14 milyon insanı etkilediği bilinmektedir. Diyet alışkanlığı ve sedanter yaşamın değiştirilmesine ek olarak ilaç tedavisi, kolesterol seviyesini düşürerek inme riskini ve mortaliteyi ciddi derecede azaltır (1). Genelde statinler olarak isimlendirilen 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri, kullanımı etkin ve güvenli olan kolesterol düşürücü ilaçlardır. Statinler antibakteriyel bulma çabaları sırasında keşfedilmiş çok önemli bir üründür. Tarihsel süreç içerisinde kolesterol düşürücü etkinliği bulunmuştur (2). Tüm statinler, sterollerin ve izoprenoidlerin biyosentezi sırasında kararlı basamağı inhibe eder ve bu yolla kolesterol biyosentezini azaltır. Statinlerin inhibe ettiği bu basamak, HMG-CoA'nın mevalonat ve CoA'ya dört elektron indirgediği deasilasyondur. Statinler bir ön ilaçtır. Aktif hidroksi asit yapısına erişmeleri için enzimatik olarak parçalanırlar (3). Statin, HMG benzeri bölüme kovalent bağlanan sert, hidrofobik grupları paylaşır. Statinlerin çoğu lipofilik yapıdadırlar ve sitokrom

P(CYP) aracılığıyla metabolize edilirler. Kolesterol düşürerek aterosklerotik hastalıklardan oluşan morbidite ve mortalite riskini azaltmasının yanında, statinlerin kan damarı büyümesinin nitrik oksit vasıtasıyla arttırır (4), kemik oluşumunu stimüle eder (5), okside düşük yoğunluklu lipoproteine karşı korumasına ek olarak antienflamatuar etkinliği bulunmaktadır (6).

STATİNLERİN YAPISI

Tüm statinlerin HMG-CoA substratına benzeyen dihidroksiheptanoik asit bölümü bulunur. Bu bölüm HMG-CoA redüktaz ile etkileşime girer (7). Bu aracılıkla statin farmakoforu, HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe eder ve HMG-CoA substratının yaptığına benzer olarak aynı aktif bölgeye bağlanır. Statinlerin hidrofobik halka bölgeleri ve HMG benzeri alana bağlanmasını sağlayan bölgeler farklılık gösterirler. Bu yapılarıdaki farklılıklar statinlerin HMG-CoA redüktaz afinitesi, ilacın yarılanma ömrü ve karaciğer hücrelerine giriş hızı gibi farmakolojik özellikleri etkiler (8). Karaciğer seçiciliği açısından statinlerin lipofilikliği önem arz etmektedir. Daha lipofilik yapıdaki statinler hem karaciğer hem de karaciğer dışı dokulara seçici olmayan şekilde dağılır, daha hid-

¹ Uzm. Dr., Erzurum Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, s.siyaraydin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8204-1505

bağlı miyaljisi bulunan hastaların çoğunlukla CK seviyeleri normal olarak izlenmiştir. Statinlerin kas sistemi üzerine en ağır yan etkisi ise rabdomiyolizdir. Şiddetli kas ağrısı, kas hasarı ve miyoglobüri ile karakterizedir, akut böbrek hasarı ve ölümle sonuçlanabilir. Rabdomiyolizde CK seviyeleri normal düzeyin 10 katına çıkabilir ancak çoğunlukla 40 katın üzerinde bir artış gözlenir (37). Statin kullanımı sonrası miyopati gelişen ve ilaç kesiminden sonra iyileşen hastaları içeren bir çalışmada, CK düzeyleri normal olsa da kas biyopsilerinde, mitokondri işlev bozukluğu ve lipid depolarında anormal artış izlenmiştir (38). Miyopati riski etnik gruplarda farklılık göstermekle birlikte, siyahi Karayip ve Afrikalılarda risk en yüksektir. Ayrıca kadınlarda hipertansiyon, tip 1 diyabetes mellitus, hipotiroidizm ve kronik karaciğer hastalığı miyopati için risk faktörüken erkekler için risk faktörü değildi. Statin kullanımından sonra oluşan miyaljinin mekanizması, statinlerin nöro-kas uç plakasındaki farmakolojik aktivitesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (39). Yine literatürde statinlerin kas üzerine etkileri, serumda azalmış ubikinon ile ilişkilendirilmiştir (40). Yapılan bir hayvan deneyinde statinler, iskelet kası atrofisinde anahtar bir gen olan atrogin-1'in ekspresyonunu tetikleyebileceği bulunmuştur (41). Ancak statinlerin kas sistemi üzerine oluşturduğu etkilerinin mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır.

SONUÇ

Statinler başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere aterosklerotik hastalıkların önlenmesinde kullanılan temel tedavilerden biri haline gelmiştir. Statinlerin bu birincil etkilerinin yanında inflamasyonu baskılayarak ortaya çıkardığı olumlu etkileri keşfedilmeye devam etmektedir. Ayrıca statinlerin başlıca karaciğer ve kas sistemine yan etki profili bulunmakta ve yeni gelişen diyabet riskini arttırabilmektedir. Ancak hiperlipideminin olumsuz etkilerini azalttığından dolayı yan etki oluşturabileceği riskli gruplar daha yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Eisenberg DA. Cholesterol lowering in the management of coronary artery disease: the clinical implications of recent trials. *Am J Med.* 1998 Feb 23;104(2A):2S-5S. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00038-2.
2. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl.* 2004 Oct;5(3):81-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027.
3. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. *Pharmacol Res.* 1995 Jan;31(1):9-27. doi: 10.1016/1043-6618(95)80042-5.
4. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med.* 2000 Sep;6(9):1004-10. doi: 10.1038/79510.
5. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999 Dec 3;286(5446):1946-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1946.
6. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol.* 1999 Dec;10(6):543-59. doi: 10.1097/00041433-199912000-00010.
7. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001 Oct-Dec;5(4):378-87. doi: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x.
8. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl.* 2003 Mar;4(1):9-14. doi: 10.1016/s1567-5688(03)00004-7.
9. Pfefferkorn JA, Song Y, Sun KL, et al. Design and synthesis of hepatoselective, pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 Aug 15;17(16):4538-44. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.05.096.
10. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.* 1976 Dec 31;72(2):323-6. doi: 10.1016/0014-5793(76)80996-9.
11. Pan HY, DeVault AR, Swites BJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin alone and with cholestyramine in hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Aug;48(2):201-7. doi: 10.1038/clpt.1990.136.
12. Cilla JDD, Gibson DM, Whitfield LR, et al. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol.* 1996 Jul;36(7):604-9. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04224.x.
13. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 1995 Aug 1;52(15):1639-45. doi: 10.1093/ajhp/52.15.1639.
14. Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci.* 1998 Jan;19(1):26-37. doi: 10.1016/s0165-6147(97)01147-4.

15. Carrillo MW, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Oct;92(4):414-7. doi: 10.1038/clpt.2012.96.
16. Botorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism-monograph for physicians. *Arch Intern Med.* 2000 Aug;160(15):2273-80. doi: 10.1001/archinte.160.15.2273.
17. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999 Dec;84(3):413-28. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00045-5.
18. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013 Jan 1;127(1):e6-e245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
19. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, et al. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983 Jul;80(13):4124-8. doi: 10.1073/pnas.80.13.4124.
20. Vega GL, East C, Grundy SM. Effects of combined therapy with lovastatin and colestipol in heterozygous familial hypercholesterolemia. Effects on kinetics of apolipoprotein B. *Arteriosclerosis.* 1989 Jan-Feb;9(1 Suppl):I135-44.
21. Fava SL, Diffenderfer MR, Barrett PHR, et al. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J Lipid Res.* 2007 Aug;48(8):1746-53. doi: 10.1194/jlr.M700067-JLR200.
22. Ooi EMM, Barrett PHR, Chan CC, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin on apolipoprotein B-100 kinetics in the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2008 Mar;197(1):139-46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.004.
23. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol.* 2011 Sep;164(2):213-23. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01196.x.
24. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation.* 2011 Apr 19;123(15):1622-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451.
25. Corsini A, Pazzucconi F, Pfister P, et al. Inhibitor of proliferation of arterial smooth-muscle cells by fluvastatin. *Lancet.* 1996 Dec 7;348(9041):1584. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66196-x.
26. Baetta R, Camera M, Comparato C, et al. Fluvastatin reduces tissue factor expression and macrophage accumulation in carotid lesions of cholesterol-fed rabbits in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Apr 1;22(4):692-8. doi: 10.1161/01.atv.0000012802.69414.a8.
27. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010 Apr 29;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938.
28. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation.* 2002 Sep 17;106(12):1447-52. doi: 10.1161/01.cir.0000029743.68247.31.
29. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
30. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):362-4. doi: 10.1093/jac/dkm496.
31. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data--2005. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 17;97(8A):6C-26C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.006.
32. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 17;97(8A):52C-60C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.010.
33. Alqahtani SA, Sanchez W. Statins are safe for the treatment of hypercholesterolemia in patients with chronic liver disease. *Gastroenterology.* 2008 Aug;135(2):702-4. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.068.
34. Naples M, Federico LM, Xu E, et al. Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in an animal model of insulin resistance: evidence for statin-induced hepatic insulin sensitization. *Atherosclerosis.* 2008 May;198(1):94-103. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.003.
35. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):565-71. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
36. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013 May 23;346:f2610. doi: 10.1136/bmj.f2610.
37. Stros ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015 May 1;36(17):1012-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
38. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002 Oct 1;137(7):581-5. doi: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009.
39. Pierno S, Didonna MP, Cippone V, et al. Effects of chronic treatment with statins and fenofibrate on rat skeletal muscle: a biochemical, histological and electrophysiological study. *Br J Pharmacol.* 2006 Dec;149(7):909-19. doi: 10.1038/sj.bjp.0706917.
40. Sirtori CR, Mombelli G, Triolo M, et al. Clinical response to statins: mechanism(s) of variable activity and adverse effects. *Ann Med.* 2012 Aug;44(5):419-32. doi: 10.3109/07853890.2011.582135.
41. Hanai JI, Cao P, Tanksale P, et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *J Clin Invest.* 2007 Dec;117(12):3940-51. doi: 10.1172/JCI32741.