



## BÖLÜM 34

### Akut Koroner Sendrom Sonrası Statin ve Diğer Lipit Düşürücü Tedaviler

Ahmet PEYNİRCİ<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Statinler, aspirin ile birlikte, Akut koroner sendromda (AKS) ikincil koruma tedavisinin köşe taşıdır.

Statin tedavisinin birincil korumada ve koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner olayları azalttığını ortaya konmuştur.

Statinler, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri” olarak da bilinir. Total Kolesterolü ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyelerindeki düşüşü HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek gösterir. Statinler, karaciğerdeki kolesterol sentezini inhibe ederek LDL reseptörlerinin artmasına yol açmak suretiyle kan kolesterol düzeylerini düşürürler (1). Statinler, kardiyovasküler olayları, yalnızca hiperkolesterolemilerde değil, kolesterol değerleri normal olan hastalarda da azaltırlar. Klinik çalışmalar ve gözlemler, statinlerin, lipit düzeylerinden bağımsız, başka yararlı etkilerinin de bulunduğunu göstermiştir. Statinlerin kolesterolden bağımsız olan bu yararlı etkilerine “pleiotropik etkiler” diyoruz ki bunlar endotelial fonksiyonları iyileştirilmesi veya disfonksiyon varsa geri döndürmesi, oksidatif stresin ve vasküler inflamasyonun azaltılmasını, ate-

rosklerotik plakların stabilitesinin artırılmasını ve trombojenik yanıtın inhibisyonunu kapsar.

Statinler, HMG-CoA'nın mevalonik asite dönüşümünü engelleyerek pleiotropik etkiler gösterebilir. Böylece hücre içindeki sinyalleşme moleküllerinin lipit bağlantılarının ve kolesterol sentezi öncülerinden olan isoprenoidlerin sentezini engellemiş olurlar. Damar hücrelerinin duvarlarındaki Rho GTPaz'ların statinler tarafından inhibisyonu, ateroskleroza karşı koruyucu genlerin ekspresyonunu ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunun inhibisyonunu iyileştirir.

Şekil 1 de gösterildiği üzere statinlerin lipit metabolizması üzerindeki etki mekanizması, statinler, özellikle karaciğer hücrelerinde endojen kolesterol sentezini inhibe eder, böylece hücresel kolesterol içeriğini tüketir ve LDL reseptör aktivitesini artırır. Dolaşımdaki apoB içeren lipoproteinlerin (VLDL, IDL ve LDL) LDL reseptör yolu aracılığıyla artan katabolizması ve HDL'nin yükselmesini sağlar, aterojenik ve anti-aterojenik lipoproteinler arasındaki dengesizliği hafifleterek, ters kolesterol taşınmasını destekler ve aterosklerotik plakların stabilitesine sağlar. Sonuç olarak kardiyovasküler olayları azaltır.

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD., draahmet42@outlook.com, ORCID iD: 0000-0001-5457-5510

Diyabetik hastalarda da dahil yüksek KV risk taşıyan hastalarda LDL-K düzeylerini etkili bir şekilde düşürmüştür..

ESC 2019 Dislipidemi Kılavuzunda PCSK9 İnhibitörleri (Alirocumab ve Evolocumab) maksimum tolere edilebilen statin tedavisi ve ezetimib rağmen 46 haftadan sonra LDL-K hedefine ulaşılmazsa PSCK9 eklenmesi önerilir sınıf 1 B. (19).

Maksimum düzeyde tolere edilen bir statin tedavisi ve ezetimib rağmen LDL-K seviyeleri hedeflenen düzeyde olmayan ACS ile başvuran hastalarda olaydan hemen sonra PCSK9 inhibitör ilavesi (mümkünse ACS olayı için hastanede yatış sırasında) eklenmesi kabul edilebilir (sınıf IIa C) (19).

En güncel PSCK9 inhibitörleri ile ilgili **PAC-MAN AMI çalışmasında** Akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda, plaseboya kıyasla yüksek yoğunluklu statin tedavisine alirocumab eklenmesi, 52 hafta sonra enfarktüsle ilişkili olmayan arterlerde daha fazla koroner plak regresyonu ile sonuçlanmıştır (15).

PSCK9 inhibitörlerinin statin tedavisini tolere edemeyen veya maksimal tolere edilebilen statine rağmen hedef LDL seviyelerine ulaşılamayan hastalarda LDL'yi dramatik olarak azalttığı gösterilmiştir.

## SONUÇ

Statin tedavisinin birincil korumada ve koroner arter hastalığı olan ve akut koroner sendromlu hastalarda koroner olayları azalttığını ortaya koymuştur statin tedavisinin akut koroner sendromlardan sonra klinik sonucu önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Bu nedenle, akut bir koroner olaydan sonra statin tedavisine en erken zaman da başlanması, sadece tedaviye uyumu artırmakla kalmaz, aynı zamanda yeni olayların oluşmasını da engeller.

## KAYNAKLAR

1. Genest J, Libby P, Gotto A M. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. In Zipes, Libby, Bonow and Braunwald(Ed.s): Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Elsevier Saunders 2005. p. 1024–5.)
2. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1711-8. doi: 10.1001/jama.285.13.1711. PMID: 11277825.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504. doi: 10.1056/NEJMoa040583. Epub 2004 Mar 8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):778. PMID: 15007110.
5. 5 Kinlay S, Ganz P. Early statin therapy in acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med*. 2003 Nov;3(4):419-24. doi: 10.1055/s-2004-817691. PMID: 15199449.
6. Harari E, Eisen A. Early treatment with high-potency statins in patients with acute coronary syndrome-an example of personalized medicine. *J Thorac Dis*. 2018 Jun;10(Suppl 17):S2062-S2066. doi: 10.21037/jtd.2018.05.185. PMID: 30023119; PMCID: PMC6036014.
7. Echeverri D, Cabrales J. Statins and percutaneous coronary intervention: a complementary synergy. *Clin Investig Arterioscler* 2013;25:112–22.
8. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, Gorny B, Wirianta J, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Suryapranata H. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014 May 15;113(10):1753-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.034. Epub 2014 Mar 2. PMID: 24792742.).
9. [ Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:2574– 609]

10. [ Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–619.]
11. ( Eisen A, Leshem-Lev D, Yavin H, Orvin K, Mager A, Rechavia E, Bental T, Dadush O, Battler A, Kornowski R, Lev EI. Effect of High Dose Statin Pretreatment on Endothelial Progenitor Cells After Percutaneous Coronary Intervention (HIPOCRATES Study). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015 Apr;29(2):129-35. doi: 10.1007/s10557-015-6575-8. PMID: 25712416.)
12. (Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15;93(12):1487-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.060. PMID: 15194018.)
13. (Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.)
14. [ Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092–7.]
15. ( Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction *JAMA*. 2022 May 10; 327(18): 1771–1781. Published online 2022 Apr 3. doi: 0.1001/jama.2022.5218: 10.1001/jama.2022.5218)
16. 2 Schwartz GG, Ganz P, Waters D, Arikian S. Pharmacoeconomic evaluation of the effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003 Nov 1;92(9):1109-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.06.009. PMID: 14583367.
17. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Volume 22, Issue 10, 1 October 2002; Pages 1524-1534 doi. org/10.1161/01.ATV.0000032033.39301.6A
18. Ostadal P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? *Exp Clin Cardiol*. 2012 Winter;17(4):227-36. PMID: 23592942; PMCID: PMC3627281.
19. François Mach and others, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
20. Alberico L Catapano and others, 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>