

Kalp Yetersizliğinde Statinler

Prof. Dr. Merih Kutlu

Soru: Kalp yetersizliği (KY)'nde total kolesterol ile mortalite arasında bir ilişki var mı?

🔴 Hiperlipidemi, koroner arter hastalığında mortalite ve morbidite için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Ancak KY'de kolesterol ve KY ilişkisi çok iyi bilinmemektedir. Framingham Kalp Çalışması'nda total kolesterol (TK) ve tüm sebeplere bağlı mortalite arasında 40 y. pozitif, 50-70 y. arasında ihmal edilebilir, 80 yaşından sonra ise negatif ilişki tespit edilmiştir. KY'de mortaliteyi predikte etmede TK için optimal cutoff değeri 190 mg/dl (5 yıllık mortaliteyi öngörmeye duyarlılığı % 70) olarak bulunmuştur.

Düşük kolesterol düzeylerinin ileri KY'li hastalarda kötü sonuçlarla birlikte olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada TK düzeyi, ileri KY'de yeni prognostik faktör olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise TK'de litrede her bir milimol artış için sağkalım yaklaşık % 25 oranında artmış olarak tespit edilmiştir.

Soru: Statinler KY oluşumunu ve KY'ye bağlı hastaneye yatışları önler mi?

🔴 4S çalışmasında simvastatin kullanan hastalarda KY gelişimi daha az bulunmuştur. PROVE IT çalışmasında ise 80 mg atorvastatin alanlarda KY ile hastaneye yatışlar % 45 oranında azalmıştır. TNT çalışmasında da başlangıçta KY olup 80 mg atorvastatin kullanan hastalarda, 10 mg atorvastatin kullananlara göre KY için hastaneye yatışlarda % 25 azalma gözlenmiştir. Bu etki başlangıçta KY olmayan hastalarda gözlenmemiştir. Ancak bu sonuçlar, çalışmaların retrospektif analizlerinden elde edilmiştir.

Soru: Statinler KY ilerleyişini önleyebilir mi?

🔴 Statinler iskemik kardiyomiyopatide rekürren iskemiyi önleyerek sol ventrikül fonksiyonunun ilave bozulmasını engelleyebilir. Noniskemik kardiyomiyopatide ise statinlerin etkisi retrospektif analizlerle değerlendirilmiştir. OPTIMAAL çalışmasında, KY ile komplike akut miyokard infarktüsünde statinlerin erken başlanması morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Soru: Statinler KY'de mortaliteyi önler mi?

🔴 ELITE II çalışmasında statin alanlarda losartan veya kaptopril kullanımına bakılmaksızın mortalite daha düşük bulunmuş, kolesterol < 200 mg/dl iken mortaliteyle ters, > 200 mg/dl'nin iken düz bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. PRAISE çalışmasında ise statin kullanımı ile ölüm riskinde azalma görülmüştür. Bu fayda iskemik olan ve olmayan hastalarda gözlenmiştir. Statin ve düşük mortalite arasındaki bu ilişki tüm kolesterol düzeylerinde tespit edilmiştir. Val-HeFT çalışmasında ise statinlerle hafif-orta KY'de 2 yıllık mortalite riski azalmış, bu fayda özellikle iskemik KY'de gözlenmiştir. Ama bu çalışmalar retrospektif ve post hoc analizlere ve gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır.

Soru: Statinler diyastolik KY'de etkili mi?

🔴 137 hastayı içeren prospektif bir çalışmada KY'li ve EF'si $\geq$ % 50 olan 137 hastanın, 2 yıllık takibinde statinlerin sağkalımı belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir. Bu etkinin kardiyak hipertrofi, endotel fonksiyonları, vasküler tonüs ve sistemik inflamasyon üzerine olan olumlu etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Soru: Statinlerin KY'de kullanımı ile ilgili yapılmış prospektif çalışmalar var mı?

🔴 CORONA çalışması 21 ülke / 371 Merkez / 5011 hasta üzerinde yapılmış, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmaya iskemik, sistolik KY olup, yaşı $\geq$ 60, EF'si $\leq$ 0.40 (FK III/IV) veya $\leq$ 0.35 (FK II) olan hastalar alınmış, bir gruba 10 mg rosuvastatin, diğer gruba plasebo verilerek, hastalar 33 ay takip edilmiştir. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya ölümcül olmayan inme birleşik son noktası olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda rosuvastatin alan grupta primer sonlanımlar ve total mortalite bakımından fark görülmemiştir. Ancak rosuvastatin alan grupta kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış sıklığında azalma tespit edilmiştir. GISSI-HF çalışmasında ise herhangi bir etiyolojiye bağlı KY ve FK II-IV olan hastalarda rosuvastatin ve plasebo etkisi kıyaslanmış, hastalar 3.9 yıl takip edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak total mortalite, total mortalite veya KV nedenlere bağlı hastaneye yatışlar alınmıştır. Çalışmanın sonunda rosuvastatin alan grupta total mortalitede ve total mortalite veya kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatışlarda bir farklılık gözlenmemiştir.

Soru: Neden ilk çalışmalarda sonuçlar olumlu iken, CORONA ve GISSI-HF çalışmasında sonuçlar olumsuz çıkmıştır?

🔴 Statinlerin KY'deki rolünü inceleyen ilk çalışmalarda hastaların çoğunluğunda koroner arter hastalığı vardır. Bu nedenle statinlere bağlı olarak plak stabilizasyonu ile zaten yetersiz olan ventrikülün ilave iskemik yükten kurtulması önemli bir etken olabilir. CORONA ve GISSI-HF çalışmasında ise sonuçlar beklenildiği gibi olumlu çıkmamıştır. Araştırmacılar bu sonuçların bazı nedenlerle olabileceğini düşünmüşlerdir. 1. Statinlerin yararlı etkileri, lipoprotein düşüklüğünün olumsuz etkileri ile dengelenmiş olabilir. 2. İnme-miyokard infarktüsü gibi iskemik olay sıklığı çok düşük olduğundan rosuvastatinin yararı bu sonlanım noktaları için bile belirgin olmamış olabilir. 3. Hastalar optimal KY tedavisini aldıklarından ek kazanç sağlanmamış olabilir.

Soru: Statinler KY'de zararlı olabilir mi?

🔴 Statinler plazma lipoproteinlerini azaltarak endotoksemiye artırabilir. Statinlerle ubikinonun azalması ATP üretiminin azalmasına ve serbest oksijen radikallerinin artmasına yol açabilirler. Statinler selenoproteinlerin sentezini baskılayarak iskelet ve kalp kasında miyopatiye neden olabilirler.

Soru: KY olan hastalarda statinleri kullanalım mı? Kılavuzların bu konuda önerisi var mı?

🔴 ESC kılavuzu, KAH'a bağlı sistolik disfonksiyonlu ve semptomatik kronik KY'li yaşlı hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatışları azaltmak için kullanılabilir (Sınıf II,B) önerisinde bulunmaktadır. İskemik olmayan KY'li hastalarda statinlerin rolü bilinmemektedir.

Sonuç olarak statinler iskemik olan ve olmayan KY'de başka endikasyon yoksa kullanılmamalı diyebiliriz.