YAŞLILARDA HİPERLİPİDEMİ AJANLARIN AKILCI KULLANIMI

Yaşlılarda oldukça sık görülen kardiyovasküler hastalıklar bu popülasyonda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. 65 yaş üzerindeki ölümlerin büyük çoğunluğu (%80) kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır.

HİPERLİPİDEMİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

Pek çok çalışma, yaşlı erkek ve kadında hiperkolesteroleminin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada düşük HDL düzeylerinin yeni koroner olay gelişme riskini erkeklerde 1.7 kadınlarda 1.95 kat artırdığı belirlenmiştir. Yine HDL değerinde her 10 mg/dL lik düşüş inme riskini 1.24 periferik arter hastalığı riskini ise 1.36 kat artırmaktadır. Düşük kolesterol düzeyleri ile ilişkili kardiyovasküler hastalık rölatif risk azalması yaşla birlikte azalmasına rağmen yaşlılarda aterom plak prevalansının yüksek olması nedeniyle düşük kolesterolün yıllık iskemik kalp hastalığı mortalite oranlarına olan mutlak etkileri yaşlılarda daha fazladır.

TEDAVİ

2013 yılında yayınlanan ACC/AHA kılavuzunda tedavi hedefleri güncellenerek, hiperlipidemi ana tedavi unsuru olan statin tedavisine başlama önerileri 4 ana başlık altında toplanmıştır. Kılavuz;

 1) Klinik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olanlarda sekonder koruma,

2) Yaş ≥21 ve LDL ≥190 mg/dL olanlarda primer koruma,

3) Diyabetik ve LDL düzeyi 70-189 mg/dL arası olanlarda primer koruma,

 4) Non-diyabetik LDL düzeyi 70-189 mg/dL arasında olan hastalarda primer koruma amaçlı olarak statin kullanımını önermektedir.

ASKVH risk skorunu belirlemede yaş, ırk, cinsiyet, total kolesterol, HDL kolesterol,sistolik kan basıncı,hipertansiyon tedavisi, diyabet ve sigara kullanma gibi parametrelerin kullanıldığı bir skorlama yönteminin kullanılmasının önerildiği kılavuzda yaşlı popülasyona yönelik, daha önceden statin kullanan ve tolere eden hastaların 75 yaş üstünde de kullanımlarına devam etmeleri önerilmektedir.Ayrıca kılavuzda 75 yaş üstünde sekonder koruma amaçlı yüksek doz statin tedavisinin etkinliğine dair yeterli kanıtlar olmamakla birlikte klinik ASKVH li 75 yaş üstü popülasyon için orta yoğunlukta statin tedavisi önerilmektedir. 75 yaş üstünde primer koruma amaçlı statin tedavisi için yeterli kanıtların olmamasından dolayı bu grupta tedavi kararı eşlik eden komorbiditeler, güvenlik, yaşam beklentisi gibi birçok faktörün gözönünde bulundurularak verilmesi gerektiğinden bahsetmektedir. Hiperlipidemi tedavisinin yaşlı popülasyonda etkinliğine dair veriler olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda bazal kardiyovasküler risk oranı ile tedavi alma arasında paradoks olarak bir ters ilişki olduğu görülmüştür. Bu çelişki çoğunlukla kardiyovasküler riskin en yüksek olduğu grup olan yaşlı popülasyonda gözlemlenmesine rağmen değerlendirme ve tedavi de dahil olmak üzere koruyucu stratejiler yaşlılarda önemli derecede az kullanılmaktadır. Ko ve ark. tarafından yapılan sekonder koruma çalışmasında, 66-74 yaş arasındaki hastalarda kardiyovasküler risk arttıkça statin reçetelenme olasılığının azaldığı görülmüştür. Her yaş artımında statin reçetelenme olasılığının % 6.4 azaldığı buna karşılık 3 yıllık beklenen mortalite riskinde %1’lik bir artma olduğu tespit edilmiştir. Fayda-zarar dengesi konusundaki yanlış kanılar(özellikle yan etki gelişimine ilişkin), klinisyenlerin çoklu ilaç kullanımında ilaç uyumu konusundaki varsayımları, çoklu komorbiditeleri olan hastalarda zaman ve deneyim kısıtlılığına bağlı olarak klinisyenlerin kardiyovasküler hastalık önlemine dair yetersiz özen göstermeleri bu çelişkinin muhtemel nedenleri arasında yer almaktadır.

STATİNLER

Statinlerin etki mekanizması kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağında görev alan hidroksi metil glutaril Koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzim inhibisyonudur. Dolayısıyla intrasellüler kolesterol sentezi azalırken, LDL reseptör sayısı artış gösterir. Böylece LDL yıkımı artarken dolaşımdaki LDL partikülleri azalmaktadır.LDL kolesterolündeki etkilerinin yanısıra trigliserit düzeylerininde de azalmaya ek olarak HLD kolesterolünde bir miktar artışa yol açarlar. HMG-CoA redüktaz enzimi kolesterol sentezi dışında protein geranilasyonunda da rol aldığından, bu yolun inhibisyonu statinlerin antiinflamatuar ve antiproliferatif etkilerini açıklamaktadır. Statinlerin bu etkileri ‘pleotropik etkiler’ olarak tanımlanmıştır. Pleotropik özelliklerin klinik etkileri, endotelyal fonksiyonlarda düzelme, düz kashücre proliferasyonunun azalması, vasküler yeniden şekillenmenin önlenmesi olarak sayılabilir. Statinler pek çok yapısal benzerlikler göstermekle birlikte atorvastatin ve rosuvastatinin yarı ömürlerinin diğer statinlere göre çok daha uzun olması, karaciğerde LDL reseptör aktivitesini sürekli uyarması nedeniyle LDL kolesterolü düşürmede diğer statinlere göre daha etkindir. Rosuvastatinin rölatif hidrofilik yapıda olması ve daha düşük dozlarda etkinlik göstermesi nedeniyle yaşlı hastalarda önemli bir konu olan yan etki açısından güvenli bir profile sahiptir. Geniş kapsamlı çalışmalardan elde edilen veriler statin ve plasebo kolları arasında yan etki oranlarında çok az fark olduğunu göstermektedir. Çoğu klinisyen statin tedavisine yaşlılarda düşük dozda başlamakta ancak tedavinin etkinliği açısından doz titrasyonu yapmamakta ve tedavi yeterli olmamaktadır. Bir başka yan etki olan myalji statin kullanan hastaların yaklaşık %5’inde görülmektedir ve kreatinin kinaz(CK) düzeyinde herhangi bir değişiklik ile ilişkili değildir. Sıklıkla geçicidir ancak semptomların devam etmesi durumunda pravastatin ya da fluvastatin gibi daha az yan etki profiline sahip statinlere geçiş yapılabilir. Myozit(CK yüksekliği, kas ağrısı) ve rabdomyoliz(CK üst sınırından >20 kat artış, kas ağrısı, myoglobinüri) statin tedavisinin nadir görülen yan etkileridir. Statinler (pravastatin,fluvastatin ve rosuvastatin hariç), sitokrom P-450 3A4 (CYP3A4) ile metabolize edilmelerinden dolayı CYP3A4’ü inhibe eden ilaçlarla birlikte kombine ediliyorsa kaslar üzerindeki toksik etkilerinin artacağı ve rabdomyolize yol açabileceği unutulmamalıdır. Eğer statin kullanan hastalarda fibratlardan biri kullanılacaksa fenofibrat tercih edilmelidir.

EZETİMİB

Kolesterol absorbsiyon inhibitörü olan ezetimib üst intestinal sistemde diyet ya da safra yoluyla gelen kolesterolün emilimini azaltmanın yanısıra statinler gibi karaciğerde kolesterol sentezini de inhibe ederek etki göstermektedir. Ezetimib yüksek doz statin verilmesi gereken ve statine bağlı yan etki riski yüksek yaşlı hastalarda da tercih edilebilir.

TRİGLİSERİD DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİ

Artmış trigliserid (TG) düzeyleri aterojenitenin artmasına yol açan lipoprotein metabolizma bozukluğu ile ilişkilidir. Hipertrigliseridemiye yönelik spesifik bir çalışmanın olmaması ve çoğu çalışmada bu vakaların dışlanması nedeniyle koroner kalp hastalığı riskini azaltmada hipertrigliseridemi tedavisinin yararları konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Fibrat çalışmalarının meta-analizleri tüm yaş gruplarında çoğunlukla ölümcül olmayan olay olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskinde %11 lik bir azalma sağladığı fakat bunun yanında kolesistit, derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinde artışa sebep olduğunu belirtmektedir. Fibratlar karaciğer ve yağ dokusu hücrelerindeki Peroksizom Prolifetörü ile Aktiflenen Reseptörler (PPAR)-alfa’yı stimule ederek lipoprotein lipaz sentezini, yağ asidlerinin oksidasyonunu artırırlar. Serum trigliseridlerini %35-50 oranında düşürürler. HDL kolesterolu ise %5-20 oranında yükseltirler. Fibratlar HDL düzeyini safra asidi bağlayan ilaçlara ve statinlere göre daha fazla yükseltirken, niasine göre daha az oranda yükseltir. 400 mg/dL’nin altındaki değerlerde statin tedavisi hala ilk seçenek olarak düşünülmekle birlikte, daha yüksek değerlerde fibratlar ve niasin daha etkin olmakta ve tedavide ilk seçenek haline gelmektedir.

Fibratlara bağlı kas ağrısı, rabdomiyoliz, kaşıntı, karaciğer enzimlerinde yükselme ve derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli gibi yan etkiler gözlenebilmektedir. Varfarin tedavisi alan olgulara fibrat eklenmesi sonrasında protrombin zamanında artış olduğuna dair vaka raporları mevcuttur. 35 Böbrek hastalığı olan vakalarda gemfibrozil tedavisine bağlı yan etkiler daha sık gözlenmektedir.

SONUÇ

Yaşlı bireyde yüksek ya da yüksek- normal serum kolestrolünün tedavi edilip edilmeyeceği kararı bireyin hem kronolojik hem de fizyolojik yaş temelinde bireyselleştirilmelidir. Komorbid bir hastalıktan dolayı yaşam beklentisi kısıtlı olan bir hasta muhtemelen ilaç tedavisi için aday değil iken öte yandan sağlıklı yaşlı bir bireyin sadece yaşına dayanarak ilaç tedavisinden yoksun bı- rakılmamalıdır. Literatürdeki çalışmalar, yaşam beklentisini etkileyecek komorbid hastalığı olmayan koroner kalp hastalığı bulunan yaşlılarda sekonder koruma amaçlı, kılavuzlar doğrultusunda genç erişkin hastalara benzer şekilde hiperlipidemi tedavisinin verilmesini önermektedir. Sekonder korumadaki verilerin aksine yaşlılarda primer korumadaki hiperlipidemi tedavisiyle ilgili veriler sınırlıdır. Kardiyovasküler hastalıklar, çok sayıda risk faktörün kümelenmesiyle meydana gelmesinden dolayı hiperlipidemi tedavisi diğer kardiyovasküler risk faktörleri bağlamında değerlendirilmelidir. Bu nedenle kardiyovasküler risk azaltılmasını maksimize etmek için yaşam tarzı modifikasyonu ve kan basıncı kontrolü gibi faktörleri içeren total kardiyovasküler risk yönetimi önem arz etmektedir. Hiperlipidemiyi modifiye etmek bu yaklaşımın temel ancak önemli bileşenlerinden biridir.Klinisyenler tedavi seçeneğine karar verirken öngörülebilecek faydaları ve potansiyel zararları hasta özelinde tartışmalıdır.