

Klinik Araştırma

Stabil Koroner Arter Hastalarında Statin Tedavi Uyumu ve Tedavi Bırakma Nedenlerinin Değerlendirilmesi

Uzm. Dr. Fatih KAHRAMAN*, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim ERSOY**, Doç. Dr. Ahmet Seyda YILMAZ***, Uzm. Dr. Tülay OSKAY****, Uzm. Dr. Serdar GÜLER*****, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Koray ADALI*****, Dr. Muhammed Mürsel ÖĞÜTVEREN***, Doç. Dr. Yasin TÜRKER*****

Amaç: Bu çalışmada stabil koroner arter hastalığı nedeniyle statin kullanması gereken hastaların statin bırakma nedenleri ve ilişkili kardiyovasküler olayların araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve çok merkezli olarak tasarlanan çalışmaya 4 farklı kardiyoloji polikliniğine ayaktan başvuran stabil koroner arter hastaları dahil edildi. Demografik özellikleri kaydedildi ve hastalar statin kullanıp kullanmadıklarına göre iki gruba ayrıldı. Statin kullanmakta olan ve kullanıp da bırakmış olan hasta grupları arasındaki klinik özellikler ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Statini bırakan hastaların statini neden bıraktıkları incelendi ve gruplar kardiyovasküler olay (anjina pectoris, revaskülarizasyon, akut miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon ve serebrovasküler olay) gelişimi açısından incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1.108 hastanın yaş ortalaması 64 (56-70) idi. Risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalıklar bakımından her iki grup benzerdi fakat koroner arter baypas cerrahisi öyküsü statin bırakanlarda daha yüksekti (%30,7 (n=155) vs %22,2 (n=134), p=0,002) ve hiperlipidemi öyküsü statin kullananlarda daha yüksekti (%64,3 (n=388) vs %55,6 (n=281), p=0,004). Total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein statin bırakanlarda daha yüksekti (p<0,001). Statini bırakan hasta sayısı 505 (%45,6) iken statine devam edenler 603 (%54,4) kişiydi. Statini hekim tarafından kesilen hastaların sayısı 214 (%42,4) idi. Statini bırakan hastalarda kardiyovasküler olay gelişimi istatistik olarak daha fazlaydı (tüm değerler p<0,001).

Sonuç: Stabil koroner arter hastalığı nedeniyle statin kullanması gereken hastalarda statin bırakma oranının oldukça fazla olduğu görüldü. Statini bırakanlarda kardiyovasküler olay gelişimi anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bakımdan ülkemizde statin kullanımı ve gerekliliği açısından daha kalıcı çözümler üretilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Statin bırakma, Statin uyumu, Sekonder koruma, Koroner arter hastalığı

Causes of Statin Inadherence and Discontinuation in Patients with Stable Coronary Heart Disease

Abstract

Objective: In this study, it was planned to investigate the reasons for statin withdrawal and related cardiovascular events in patients who needed to use statins due to stable coronary artery disease.



Material and Method: Stable coronary artery disease patients admitted to 4 different cardiology outpatient clinics were included in this cross-sectional and multicenter study. Demographic characteristics were recorded and patients were divided into two groups according to whether they used statins or not. The clinical features and laboratory findings were compared between the still statin-using and discontinued groups. The reasons why patients discontinued their statins were examined and the groups were evaluated for the development of cardiovascular events (angina pectoris, revascularization, acute myocardial infarction, atrial fibrillation and cerebrovascular accident).

Results: The mean age of 1108 patients included in the study was 64 (56-70). Both groups were similar in terms of risk factors and cardiovascular diseases, but a history of coronary artery bypass surgery was higher in those who discontinued statins (30.7% (n=155) vs 22.2% (n=134), p=0.002), and a history of hyperlipidemia was higher in statin users (%64.3 (n=388) vs 55.6% (n=281), p=0.004). Total cholesterol and low-density lipoprotein were higher in statin quitters (p<0.001). The number of patients who discontinued statin was 505 (45.6%), while 603 (54.4%) patients continued to use statin. The number of patients whose statin was discontinued by the physician was 214 (42.4%). The development of cardiovascular events was statistically higher in patients who discontinued statin (all values p<0.001).

Conclusion: It was observed that the rate of statin withdrawal was quite high in patients who needed to use statins due to stable coronary artery disease. The development of cardiovascular events was significantly higher in those who discontinued the statin. In this respect, it is necessary to produce more permanent solutions in terms of statin use and necessity in our country.

Keywords: Statin discontinuation, Statin adherence, Secondary prophylaxis, Coronary artery disease

* Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Kütahya. **Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Afyon. ***Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Rize. ****Bucak Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Burdur. *****Acıpayam Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Denizli. *****Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli. *****Özel Meddem Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Isparta
Yazışma Adresi: Fatih Kahraman, Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği 43040, Kütahya
e-posta: drfkahraman@gmail.com
Geliş Tarihi: 03.10.2022 Revize Tarihi: 11.10.2022 Kabul Tarihi: 06.01.2023
ORCID No: FK: 0000-0003-3860-2755, İE: 0000-0002-9553-8801, ASY: 0000-0003-3864-4023, TO: 0000-0003-2801-7819, SG: 0000-0002-2346-1884, MKA: 0000-0002-0054-6252, MMÖ: 0000-0002-0003-7626, YT: 0000-0002-5157-4624

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	http://medicalnetwork.com.tr • http://mnkardiyoloji.com.tr • https://mndijital.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Kahraman F. Ersoy İ. Yılmaz AS. Oskay T. Güler S. Adalı MK. Öğütveren MM. Türker Y. Stabil Koroner Arter Hastalarında Statin Tedavi Uyumunu ve Tedavi Bırakma Nedenlerinin Değerlendirilmesi. MN Kardiyoloji. 2023;30(1):14-19
	Copyright©:2023 Kahraman ve Ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Hiperkolesterolemi, kardiyovasküler (KV) hastalıkların etyolojisinde rol oynayan ve KV ölümlerle ilişkilendirilmiş tedavi edilebilir nedenlerden biridir.^{1,2} Hiperkolesterolemiyi azaltma ve önleme girişimlerinin başında diyet ve hayat tarzı değişikliği gelmekle birlikte özellikle koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış bireylerde ömür boyu statin kullanımı tedavinin temel taşlarından birini oluşturmaktadır.³ Büyük çaplı çalışmalar ve uzun süre kullanım tecrübelerinden elde edilen verilere göre çoğunlukla iyi tolere edilen statinlerin düzenli kullanılması halinde tüm nedenlere bağlı ölümlerde %12, KAH mortalitesinde %19 ve bilinen KAH olan bireylerde miyokard enfarktüsünde (ME) %23 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir.^{4,5} Statinlerin kanıtlanmış bu faydaları nedeniyle 2021 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından yayınlanan KV Hastalıklardan Korunma Kılavuzu'nda kanıtlanmış KV hastalığı olanlar ile KV hastalığı olmayıp çok yüksek riskli hasta gruplarında düşük dansiteli lipoprotein (LDL) hedefi 70 mg/dL'den 55 mg/dL'ye çekilmiştir.³ Fakat statinlerle yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda statinlere bağlı yan etkilerin oldukça az ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, hem ülkemizde hem dünyada yapılan gözlemsel çalışmalarda statin tedavisine uyumun beklenen ve istenen düzeyin çok altında olduğu saptanmıştır. Ayrıca statini herhangi bir nedenle bırakan bireylerde bu durum artmış KV olay ve ölümlerle ilişkilendirilmiştir.⁶⁻⁹ Özellikle ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalarda statini bırakma nedenlerinin başında hekim tarafından yeterli bilgilendirme ve teşvik yapılmaması ve medyada statinlerle ilgili olumsuz haberlerin yer alması gelmektedir.^{10,11}

Bu çalışmada KAH nedeniyle statin kullanması gere-

ken ve hekim tarafından reçete edilen hastalar, statin tedavisini bırakıp bırakmadıklarına göre gruplanarak incelendi. Statini bırakan hastalarda ilacı bırakma nedenleri ve statin bırakmaya bağlı herhangi bir KV olay gelişip gelişmediği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel ve çok merkezli olarak tasarlanan çalışmaya ülkemizdeki 4 farklı merkezin kardiyoloji kliniğine 1-30 Haziran 2022 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve 6 aydan uzun süredir stabil KAH tanısı ile takipli ardışık 1.108 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan onam formu alındıktan sonra detaylı incelemeye geçildi. Hastaların bazal demografik özellikleri sorgulandı, KV risk faktörleri (obezite, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), sigara, hiperlipidemi, herediter) kaydedildi. Stabil KAH tanısı için hastanın en az bir koroner arterinde anjiyografik olarak %50 ve üzeri darlık gösterilmiş olması ve bu hastalık için ya medikal takip kararı alınmış olması ya da perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter baypas cerrahisi (KABG) seçeneklerinden biri ile tedavi edilmiş olması baz alındı. Hastaların KAH tanılarının detayları (medikal takip kararı, perkütan koroner girişim (PKG), KABG hikayesi) kaydedildi. Daha önceki tanısal verilerine ulaşılamayan ve bu nedenle KAH tanısı şüpheli olan hastalar ile KAH tanısı aldıktan sonra hiç statin başlanmamış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca ciddi kapak hastalığı, romatolojik hastalığı, ileri evre karaciğer yetersizliği, malignitesi ve ciddi pulmoner HT tanısı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Genel fizik incelemeye ek olarak hastaların istirahat kan basınçları ölçüldü, elektrokardiyogramları çekildi ve hastaların bazal ritmi, aritmi

varlığı, atriyal ve ventriküler ekstra vurularının olup olmadığı incelendi. Ayrıca yapılan ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareket bozukluğu, kalp boşluklarının çapları ve kapak fonksiyonları incelendi. Tüm hastalardan 12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alınarak tam kan sayımı, üre, kreatinin, kan sodyum ve potasyum düzeyleri, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri ile tiroid stimulan hormon ve kreatinin kinaz düzeyleri ölçüldü. Diğer KV ilaçlarına ek olarak statin kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorsa hangi ajanı kullandığı irdelendi. Statin bırakan hastaların statini neden bıraktıkları sorgulandı. Kendisi bırakanlar için nelerden etkilenecek (televizyon programları, dergi/gazete yazıları, bitkisel ilaç satan ve kullanan kişiler, komşu/akraba telkini ve diğer sebepler) statini bıraktıkları sorgulandı. Statini hekimin kestiğini ifade eden hastalardan hangi branş hekiminin neden ilacı kestiği sorgulandı. Ayrıca statin kullanımına bağlı miyalji, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve rabdomiyaliz gibi yan etkilerin olup olmadığı hastalardan alınan bilgiler ve hastane kayıtları incelenerek kaydedildi. Stabil KAH tanısı konduğu günden itibaren 5 (3.6-6.6) yıllık takipte herhangi ek bir KV olay (anjina pektoris, revaskülarizasyon, akut ME, atriyal fibrilasyon ve serebrovasküler olay) yaşayıp yaşamadığı sorgulandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin analizinde SPSS paket programı (23.0 versiyon, SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Nicel değişkenler normal dağılıp dağılmamalarına göre ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (25-75 percentil) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzdelerle gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-Kare testi kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız grupların Student-t testi, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Çalışma yapılmadan önce etik kurul izni alındı (2022/6-257) ve çalışmanın yürütülmesi Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapıldı.

Bulgular

Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 64 (56-70) idi ve statini bırakanlar ile statine devam edenler arasında yaş

bakımından istatistiksel fark yoktu (64 (56-72) vs 64 (56-71), $p=0,077$). Stabil KAH tanısı nedeniyle statin kullanım endikasyonu olan hastaların ortalama takip süresi 5 (3.6-6.6) yıldır. Erkek cinsiyet oranı statini bırakan grupta %63,6 (n=321) iken statine devam edenlerde %64,7 (n=390) idi ($p=0,706$). Kardiyovasküler risk faktörleri açısından gruplara bakıldığında obezite, HT, DM, heredite, PKG öyküsü ve sigara bakımından gruplar arasında fark yokken (tüm p değerleri $>0,05$), KABG öyküsü statini bırakanlarda daha yüksekti (%30,7 (n=155) vs %22,2 (n=134), $p=0,002$) ve hiperlipidemi öyküsü statin kullananlarda daha yüksekti (%64,3 (n=388) vs %55,6 (n=281), $p=0,004$). Ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları ile sistolik-diyastolik kan basıncı ve kalp hızları her iki grupta benzerdi (tüm p değerleri $>0,05$). Başvuru anında bakılan venöz kan incelemesinde laboratuvar değerleri arasında belirgin farklılık saptanmadı (tüm p değerleri $>0,05$). Lipid parametreleri incelendiğinde HDL ve TG düzeyleri bakımından her iki grupta fark yoktu. Total kolesterol ve LDL düzeyleri ise statin bırakanlarda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 182 (144-215) vs 162 (133-190), $p<0,001$) ve 120 (100-147) vs 96 (82-116), $p<0,001$). Kreatinin kinaz değerleri statin kullanan grupta sayısal olarak daha yüksekti ($p=0,067$) (Tablo 1).

Hastalar statini bırakıp bırakmadıklarına göre sınıflandırıldı ve statini bırakanların ilacı neden bıraktıkları sorgulandı. Toplam 505 (%45,6) hasta statini bırakmışken statine devam eden hasta sayısı 603 (%54,4) idi. Statin kullanan grubun statin kullanım süresi ortalama $5,3\pm 1,4$ yıl idi. Statin reçete edilip de statini bırakan grup ise ortalama $4,2\pm 1,1$ yıldır statin kullanmıyordu. Daha önceden kullanılan statin türünün statin bırakma üzerinde etkisi yoktu. Atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, pitavastatin ve simvastatin kullanan hastalarda statini bırakma oranları benzerdi ($p=0,138$). Statini bırakanlar içinde kendi isteğiyle bırakanlar 291 (%57,6) kişi iken statini hekimin bıraktığını ifade edenlerin sayısı ise 214 (%42,4) idi. Kendisinin ilacı neden terk ettiği detaylı sorgulandığında ise 121 (%24) hasta televizyon programlarından etkilendiğini ifade ederken, 16 (%3,1) hasta dergi ve gazetelerden, 17 (%3,4) hasta bitkisel ilaç satıcılarından, 11 (%2,1) hasta komşu ve akrabalarından etkilenecek, 126 (%25) hasta da çeşitli ve göreceli diğer sebeplerden (ilacın kendisine zarar verdiğini düşünmesi, devamlı kullanmaktan yorulması, uyku düzenine zarar vermesi vb.) dolayı ilacı bıraktığını belirtti. Hekimin neden ilacı bıraktığını ifade edenlerin

56'sı (%11,1) yan etki gelişmesi nedeniyle, 158'i (%31,3) ise hekimin gerekli görmediği için ilacı kestğini ifade etti (Tablo 2). Yan etki bakımından incelendiğinde tüm hastaların %8,3'ünde (81 hasta) çeşitli yan etkilerin meydana geldiği görülmüştür. Bunlardan 54 hastada miyalji, 9 hastada karaciğer fonksiyon bozukluğu, 2 hastada rabdomiyaliz ve 16 hastada ise diğer yan etkiler (geçici mide rahatsızlığı, uyku problemleri) gelişmiştir. Bu 54 hastadan sadece 2'sinde hekim tarafından statin kullanmaya devam edilmiştir (miyalji gelişen 1 hasta ve geçici karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişen 1 hasta). Statin grupları arasında (atorvastatin, rosuvasta-

tin, pravastatin, pitavastatin ve simvastatin) yan etki gelişimi açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,868$). Statin endikasyonu olan süre içinde hastalar geçmişe dönük olarak sorgulandığında 162 (%14,6) hastaya revaskülarizasyon yapıldığı, 172 (%15,5) hastada anjinal yakınmalar başladığı, 44 (%4) hastada atriyal fibrilasyon geliştiği ve 24 hastada (%2,2) ise serebrovas-küler olay geliştiği tespit edildi. Statini bırakanlar ile devam edenler arasında olay gelişimi açısından anlamlı farklılıklar vardı ve olay gelişimi statini bırakan grupta belirgin olarak daha fazlaydı (Tablo 3).

Tablo 1: Genel popülasyon, statini bırakanlar ve statine devam edenlerin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Genel popülasyon	Statin kullananlar	Statin bırakanlar	p
Yaş, yıl	64 (56-70)	64 (56-71)	64 (56-72)	0,077
Cinsiyet, erkek (%)	711 (64,2)	390 (64,7)	321 (63,6)	0,706
Obezite	349 (31,5)	179 (29,7)	170 (33,7)	0,173
Hipertansiyon (n,%)	674 (60,8)	368 (61)	306 (60,6)	0,902
Diabetes mellitus (n,%)	340 (30,7)	178 (29,5)	162 (32,1)	0,361
PKG öyküsü (n,%)	575 (51,9)	326 (54,1)	249 (49,3)	0,117
KAGB öyküsü (n,%)	289 (26,1)	134 (22,2)	155 (30,7)	0,002
Sigara (n,%)	252 (22,7)	136 (22,6)	116 (23)	0,886
Hiperlipidemi (n,%)	669 (60,4)	388 (64,3)	281 (55,6)	0,004
Heredite (n,%)	149 (13,5)	86 (14,3)	63 (12,5)	0,426
EF (%)	60 (50-60)	60 (50-60)	60 (50-60)	0,094
SVDSÇ (mm)	47 (45-50)	47 (45-50)	48 (45-50)	0,103
SVSSÇ (mm)	30 (27-32)	30 (27-32)	30 (27-32)	0,100
Sistolik KB (mmHg)	125 (120-140)	128 (120-140)	124 (120-140)	0,804
Diastolik KB (mmHg)	70 (70-80)	70 (70-80)	70 (70-80)	0,954
Kalp hızı (atım/dakika)	72 (65-80)	72 (65-80)	72 (67,3-80)	0,071
Total kolesterol	179 (148-212)	162 (133-190)	182 (144-215)	<0,001
Trigliserid	161 (115-227)	150 (111-222)	160 (118-216)	0,051
HDL	42 (36-48)	41 (35-47)	40 (36-47)	0,690
LDL	114 (90-140)	96 (82-116)	120 (100-147)	<0,001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	110 (98-137)	110 (100-134)	109 (96-140)	0,250
Hemoglobin	14 (12,9-15)	14 (12,9-15)	14 (13-15)	0,530
Kreatinin	0,9 (0,7-1,0)	0,9 (0,72-1)	0,9 (0,76-1,1)	0,842
TSH	1 (0,7-1,5)	1 (0,7-1,5)	1 (0,7-1,5)	0,450
ALT	25 (17-35)	27 (18-38)	25 (17-36)	0,259
AST	20 (16-25)	20 (16-25)	21 (16-25)	0,265
Kreatinin kinaz	88 (66-111)	88 (67-114)	79,5 (65-108)	0,067

Devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (çeyrekler arası aralık) olarak, kategorik değişkenler yüzde (%) olarak verilmiştir.

ALT: Alanin transferaz, AST: Aspartat transferaz, KAGB: Koroner arter baypas cerrahisi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KB: Kan basıncı, LDL: Düşük dansiteli protein, SVDSÇ: Sol ventrikül diastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, PKG: Perkütan koroner girişim, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Tablo 2: Statini bırakan hastaların bırakma nedenleri

Statini bırakanlar (505 hasta)			
Kendisi bırakanlar	291 (%57,6)	Hekim önerisiyle bırakanlar	214 (%42,4)
Televizyon programları	121 (%24)	Yan etkiler nedeniyle	56 (%11,1)
Dergi/gazete	16 (%3,1)	Hekimin gerek görmemesi	158 (%31,3)
Bitkisel ilaç satıcıları	17 (%3,4)		
Komşu/akraba	11 (%2,1)		
Nonspesifik sebepler	126 (%25)		

Tablo 3: Statini bırakan ve statine devam eden hastaların olay gelişimi açısından karşılaştırılması

Olay gelişimi	Statine devam edenler	Statini bırakanlar	p
Yok	451 (%74,8)	255 (%50,5)	
Revaskülarizasyon	75 (%12,4)	87 (%17,2)	
Anjinal yakınmalar	55 (%9,1)	117 (%23,2)	<0,001
Atriyal fibrilasyon	16 (%2,7)	28 (%5,5)	
Serebrovasküler olay	6 (%1)	18 (%3,6)	

Tartışma

Çalışmamızda stabil KAH olan hastaların sekonder korumasında şiddetle önerilmesine rağmen statin bırakma oranlarının ülkemizde halen çok yüksek olduğu ve statin bırakanlarda KV olay gelişiminin daha fazla olduğu gösterildi. Ayrıca ciddi yan etkilere bağlı ilacı bırakma oranlarının çok düşük olduğu, aksine hekimlerin gerekli görmediği için ve televizyon programları, dergi ve gazetelerden etkilenecek ve nonspesifik, göreceli semptomlardan ötürü ilacı bırakma oranlarının yüksek olduğu gözlemlendi.

Statinlerin KV hastalıkların primer ve sekonder korunmasında kanıtlanmış mortalite ve morbidite faydaları olduğu bilinmesine ve bu alanda en çok reçete edilen ilaçlardan biri olmasına rağmen "statin tedavisine uyumsuzluk" ve "statini bırakma" tüm dünyada halen devam eden bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.¹² Nörokognitif hastalıklar, hepatotoksisite, hemorajik inme ve renal toksisite gibi muhtemel yan etkiler bildirilse de sebep-sonuç ilişki düzeyi en belirgin olan yan etkiler statine bağlı kas semptomları, alanin transferaz yüksekliği ve yeni diyabet gelişimidir.^{13,14} Uluslararası Lipid Uzman Paneli'nin (ILEP) statin intoleransı ile ilgili belirleyici kriterleri olsa da, hastalar uzun dönem kullanılması gereken statinleri bırakmada birçok faktörden etkilenebilmektedir. Tokgözoğlu ve ark.¹⁵ tarafından 2016 yılında yapılan ve statini bırakan hastaların incelendiği bir çalışmada statini hastanın kendi isteğiyle bırakma oranı %73,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada statini bırakma üzerinde en etkili faktörlerin televizyon programları olduğu ve hastaların kolesterol yüksekliğinin uzun dönem olumsuz sonuçları hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları görülmüştür. Ülkemizde yapılan çok merkezli, ulusal diğer çalışmalarda da en önemli statin bırakma nedeninin medyadaki olumsuz haberler olduğu gösterilmiştir.^{10,11} Çalışmamızda statin bırakma üzerinde medya programlarının etkisi fazla olsa da, diğer çalışmalara kıyasla hekimin ilacı bıraktırma oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu konunun detaylı bir şekilde incelenmesi ve sadece hekimlere yönelik araştır-

malar ile statin tedavisinin gerekliliği konusunda hekimlerin tutumunun araştırılması önem arz etmektedir.

Statin tedavisini bırakma problemi sadece ülkemizde bulunmamaktadır. Tüm dünyada bu problem ile ilgili çalışmalar ve meta-analizler yapılmıştır. Wei ve ark.'nın⁸ yaptığı bir çalışmada akut ME sonrası statin tedavisine uyumun tekrarlayan ME riskini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çeşitli meta-analiz ve sistematik derlemelerde statin intoleransı ve statinin bırakılması artmış KV olay ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Bu anlamlı sonuçlara rağmen statin intoleransı ile ilgili veriler çok değişiklik göstermektedir. Statin bırakma oranları %2-3 ile %50 arasında değişiklik gösterirken, yapılan en güncel meta-analizde bu oran %8,1 ile %10 arasında bulunmuştur.¹⁹ Bizim çalışmamızda statin bırakma oranları çok yüksek bulunmuştur. Bu da ülkemizde statin kullanımını ile ilgili daha profesyonel ve daha ciddi çalışmalar gerektiğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda statini bırakan hastalarda KV olay oranı tüm dünyada olduğu gibi artmıştır. Bu bulgular da konunun ciddiyetini gözler önüne sermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız kesitsel ve çok merkezli olmasına rağmen birkaç kısıtlayıcı faktör bulunmaktadır. Birincisi, çalışmadaki merkez sayımız az olduğu için verilerin Türkiye'ye genellenebilmesi mümkün değildir. İkincisi, çalışmamızda hastalarda yan etki gelişimi sorgulanmış ve hastalardan alınan sözel bilgilere göre değerlendirme yapılmıştır. Hastaların eski kayıtları incelenirse de nesnel açıklamalar kısıtlayıcı olabilmektedir. Ayrıca ilacı bırakanların neden bıraktıklarının bilgisi de yine hastalardan alınmıştır. Bu nedenle, özellikle ilacı hekimin kestiğiyle ilgili verilerin doğruluğu bakımından çalışma tartışılabilir. Bu kısıtlayıcı faktörlere rağmen, çalışmamız ülkemizde statin kullanımı ve ilacı bırakma oranları ve sebepleri bakımından güncel verileri ortaya koyan bir çalışmadır.

Sonuç

Ülkemizde stabil KAH nedeniyle statin kullanan has-

talarda statin bırakma oranı oldukça yüksektir. Ayrıca statini bırakan hastalarda gelişen KV olay insidansı daha fazladır. Bu nedenle hem hastalar üzerinde hem de hekimler üzerinde statin kullanımını arttıracak çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Yazarların çalışmaya katkıları: FK., İE., ASY: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme ve danışmanlık veri toplama ve

işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler. TO, SG: Tasarım, veri toplama ve işleme, kaynak tarama, eleştirel inceleme, malzemeler. MKA: Veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, eleştirel inceleme, malzemeler. MMÖ: Veri toplama ve işleme, eleştirel inceleme, malzemeler. YT: Denetleme ve danışmanlık, veri toplama, ve işleme, analiz ve yorum, makalenin yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler.

Kaynaklar

- Anderson KM. Castelli WP. Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA. 1987;257(16):2176-80. doi: 10.1001/jama.257.16.2176.
- Stamler J. Daviglius M. Garside D. Dyer A. Greenland P. Neaton J. Relationship of Baseline Serum Cholesterol Levels in 3 Large Cohorts of Younger Men to Long-term Coronary, Cardiovascular, and All-Cause Mortality and to Longevity. JAMA. 2000;284(3):311-8.
- Visseren FLJ. Mach F. Smulders YM. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.
- Preiss D. Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(6):815-28.
- Bonovas S. Nikolopoulos G. Sitaras NM. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. Lancet. 2011;377(9767):715; author reply 715-6.
- Ho PM. Magid DJ. Shetterly SM. et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. Am Heart J. 2008;155(4):772-9.
- Rasmussen JN. Chong A. Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. JAMA. 2007;297(2):177-86.
- Wei L. Wang J. Thompson P. Wong S. Struthers AD. Mac Donald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. Heart. 2002;88(3):229-33.
- Heeschen C. Hamm CW. Laufs U. Snapinn S, Böhm M. White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2002;105(12):1446-52.
- Doğan V. Başaran Ö. Özlek B. et al. Evaluation of perceptions, knowledge and compliance with guidelines in real-life practice: A survey on the under-treatment of hypercholesterolemia. Turk Kardiyol Dern Arş. 2019;47(7):599-608.
- Bayram F. Sonmez A. Haymana C. et al. Utilization of statins and LDL-cholesterol target attainment in Turkish patients with type 2 diabetes - a nationwide cross-sectional study (TEMd dyslipidemia study). Lipids Health Dis. 2020;19(1):237.
- Banach M. Stulc T. Dent R. Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. Int J Cardiol. 2016;225:184-96. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.075 .
- Banach M. Rizzo M. Toth PP. et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015;11(1):1-23.
- Stroes 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;36(17):1012-22.
- Tokgözoğlu L. Özdemir R. Altındağ R. et al. Patient characteristics and statin discontinuation-related factors during treatment of hypercholesterolemia: An observational non-interventional study in patients with statin discontinuation (stay study). Turk Kardiyol Dern Arş. 2016;44(1):53-64.
- de Vera MA. Bhole V. Burns LC. Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(4):684-98.
- Gomez Sandoval YH. Braganza M. Daskalopoulou S. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. Curr Pharm Des. 2011;17(33):3669-89.
- Serban MC. Colantonio LD. Manthripragada AD. et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(11):1386-95.
- Bytyçi I. Penson PE. Mikhailidis DP. et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022;43(34):3213-23.