

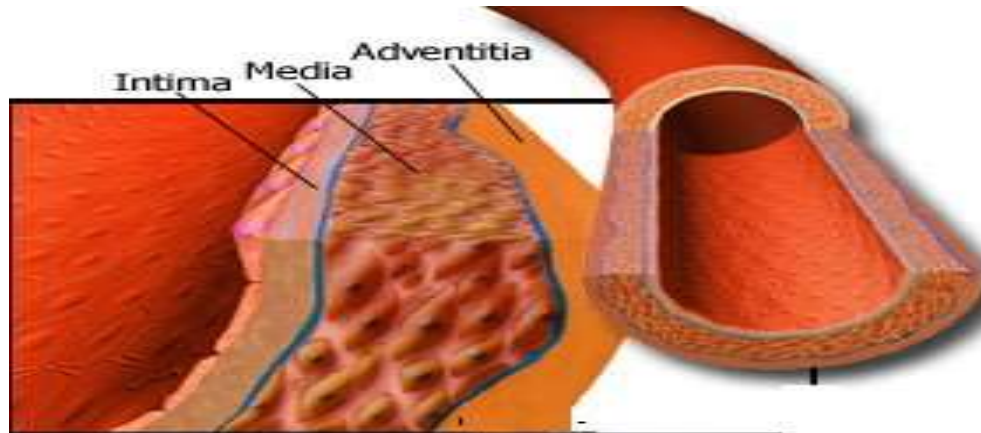
# Ateroskleroz ve Hiperlipidemide Farmakoterapi

# Ateroskleroz

- **Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlayan ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olan kronik progresif bir hastalıktır**

# ARTERİYEL SİSTEM ANATOMİSİ

- İntima (endotel – damar tonusu)
- Media (musküler)
- Adventitia (vasa vasorum-beslenme)



# Ateroskleroz

- Damar duvarındaki media tabakasını zayıflatabilir ve tromboza neden olan birçok komplikasyona sebebiyet verebilir.
- Tüm arterler etkilenebilir ancak aort, koroner arterler ve serebral arterler daha fazla tutulmaktadır.
- Tromboz ile komplike olursa MI oluşturabilir.
- Ekstremité iskemilerinin ve anevrizmatik oluşumlarının en önemli nedenidir.
- Gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlar.

- **Tüm dünyada Kroner Arter H., MI, stroke ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerozla ilişkili hastalıklar mortalite ve morbidite nedeni olarak başta yer almaktadırlar.**
- **Bu hastalığın patogenezinin anlaşılması, primer ve sekonder koruma yöntemlerinin yerleşmesinde önemli bir aşamadır.**

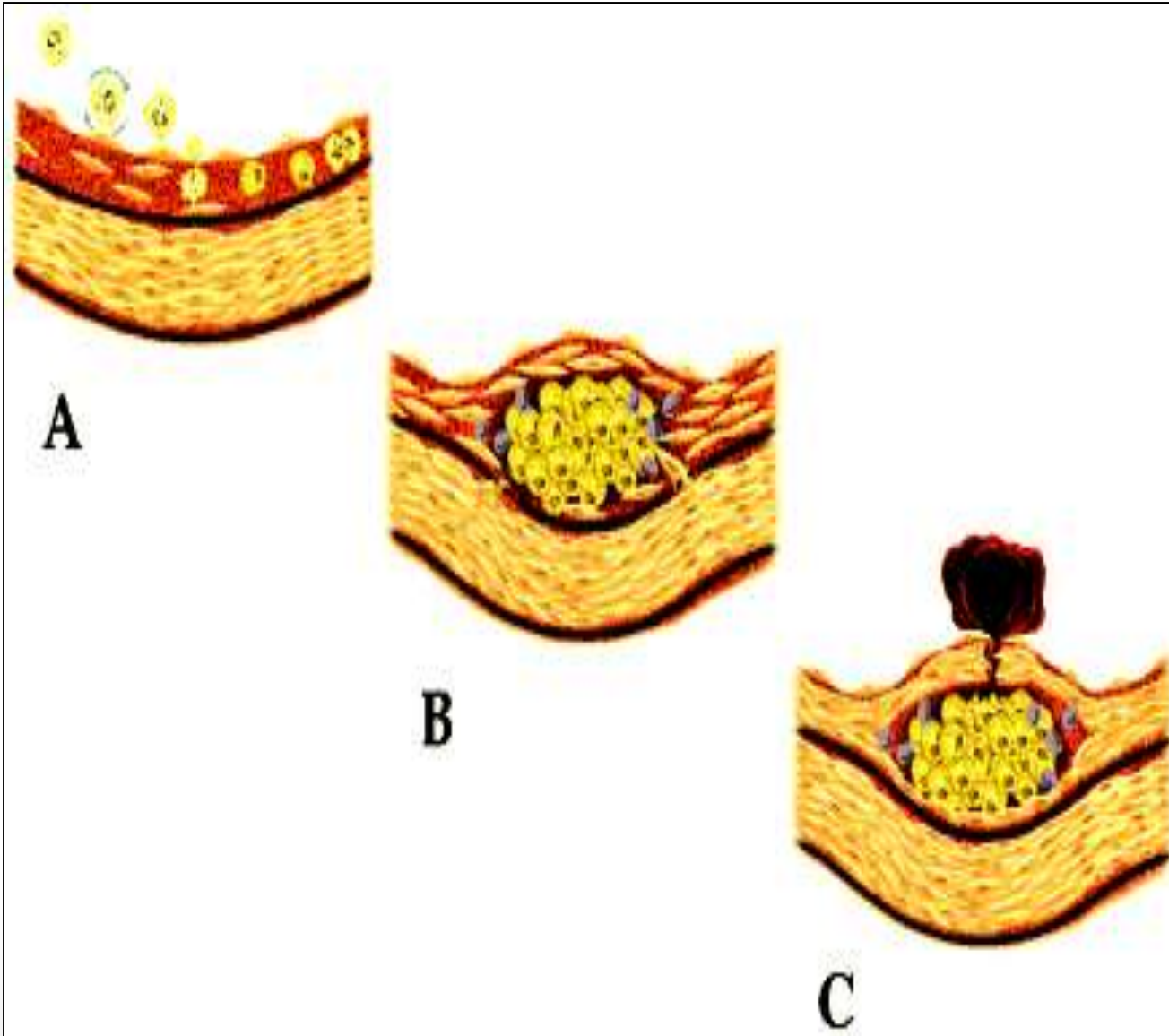
- Aterosklerotik lezyonun gelişiminde “hasara yanıt” hipotezi olarak açıklanan vasküler endotelyumda birçok **aterojenik uyarana karşı oluşan kronik inflamatuvar bir reaksiyon** sorumlu tutulmuş ve aterosklerozun **kronik inflamatuvar** bir hastalık olduğu öne sürülmüştür.

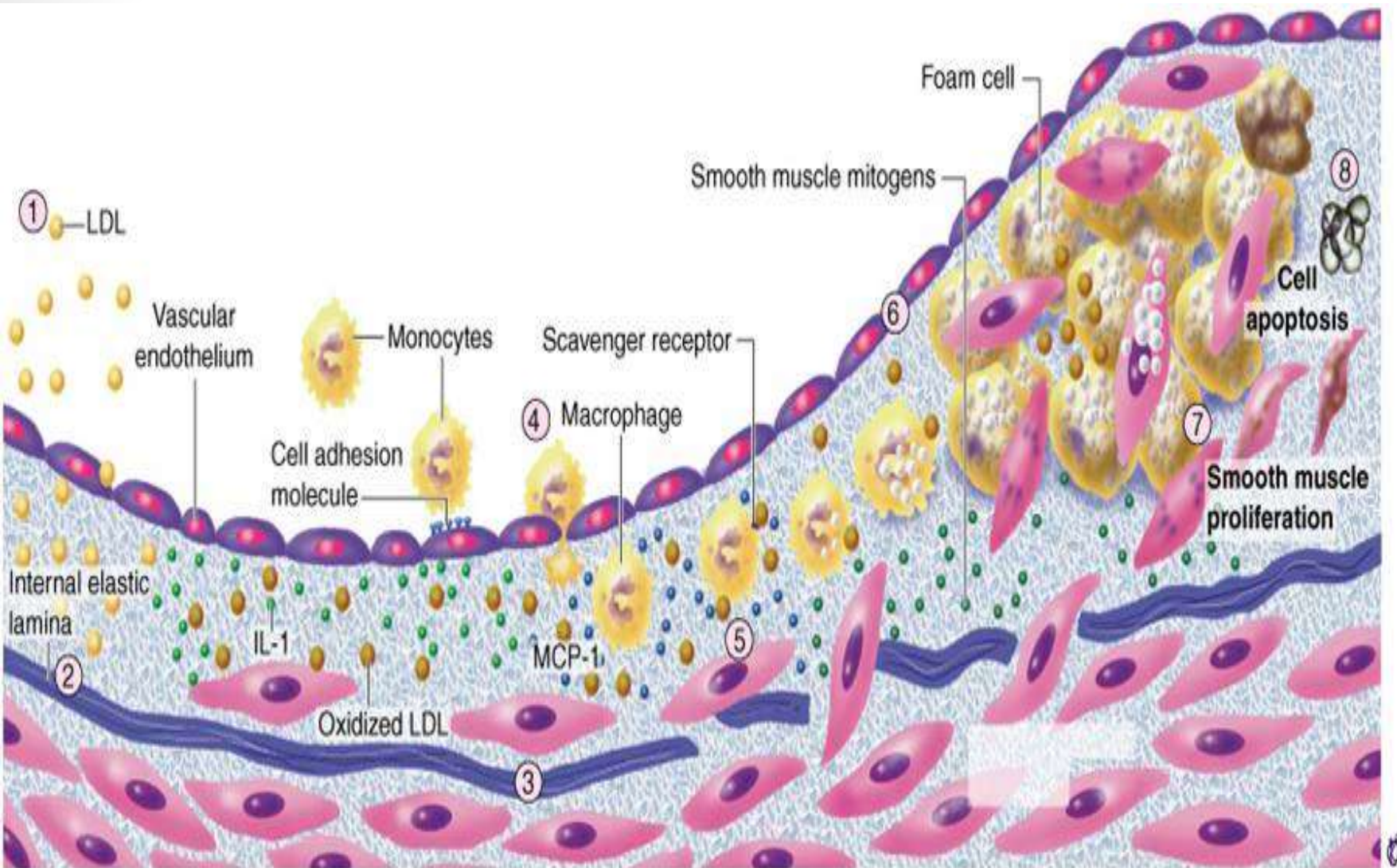
- En erken dönemde **lipid yüklü makrofaj (köpük hücresi) ve T-lenfositlerden** ibaret tamamen inflamatuvar bir lezyon olan “yağlı çizgilenme” infant ve çocuklukta dahi saptanabilmektedir.
- Zaman içinde, devam eden kronik inflamasyon sonrasında **“subendotelyal fibroz plak”** gelişmektedir.
- İleri dönemde aterosklerotik plağın fissürü veya rüptürüne bağlı olarak trombojenik faktörlerin açığa çıkmasıyla **trombusun de katıldığı “komplike lezyon”** gelişir.

- Klinik süreç başlangıçta sadece intimal hasar ve kalınlaşma sonucunda oluşan asemptomatik “endotelyal disfonksiyon” dan, fibröz plağın oluşturduğu lümen daralmasına bağlı **“stabil anjina pectoris”** ve komplike lezyon gelişimi sonucunda oluşan damar lümeninde parsiyel veya tam tıkanmayla oluşan **“akut koroner sendromlar”**a kadar değişmektedir.



# Aterosklerotik Süreç





# Aterosklerotik Plak Oluşumu

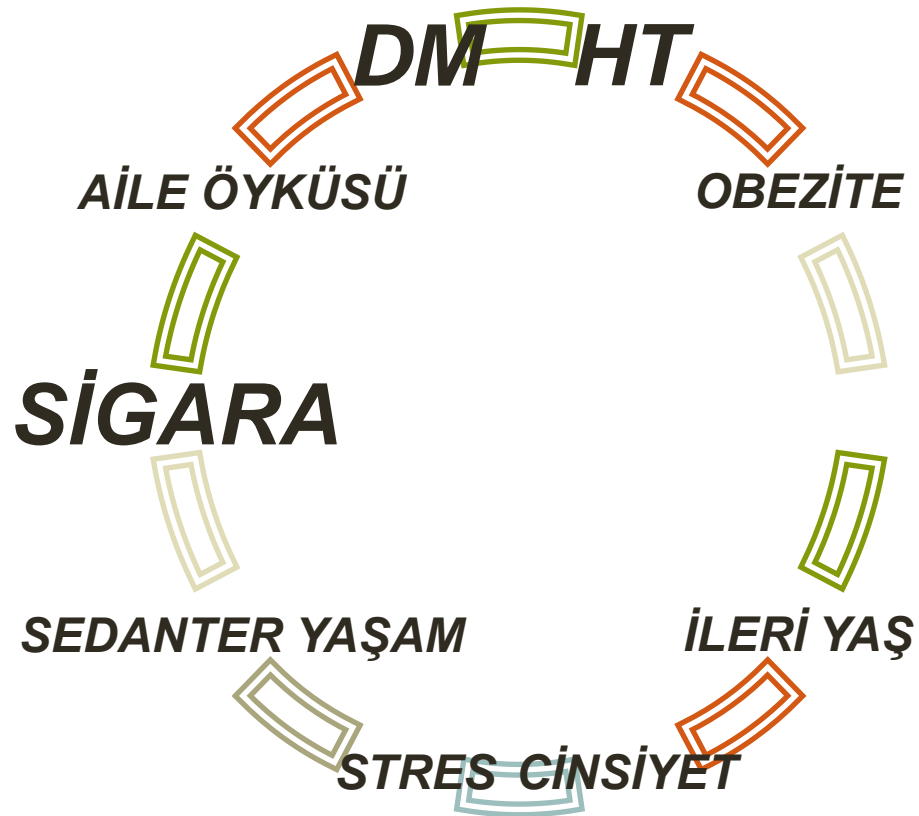
- Monosit ve diğer inflamatuvar hücrelerin endotelyuma adezyonu
- Köpük hücre oluşumu
- Lipid çekirdek oluşumu
- Düz kas hücre proliferasyonu ve kapsül oluşumu
- İmmun mekanizmalar
- Plak vaskülarizasyonu
- Plak endotelizasyonu

- Dolaşımdaki monositler arter duvarına makrofaj formunda geçer ve okside lipid moleküllerini (LDL-K) fagositte ederek **köpük hücrelerine** dönüşür.
- Yağlı çizgilenmeler başlangıçta T lenfositlerle birlikte bu makrofajları (köpük hücreleri) içerirken, sonradan oluşuma düz kas hücreleri katılarak lezyonu lümeninden ayıran **fibröz kapsül** oluşmaya başlar ve **aterosklerotik plakta** büyümeye neden olur.

# Aterojenik Uyarılar Nelerdir?

- Hiperkolesterolemi
- Sigara
- Diyabet
- Yaşlanma
- **Hiperhomosisteinemi (arteryel tromboz, KAH)**
- **Viral veya bakteriyel enfeksiyonlar-CRP**
- **Plazma lipoprotein(a)'da artış (LP-A)**
- Vücut demir yükünde artış
- Oksidan-antioksidan dengesinde bozulma
- Hiperkoagülabilitateye yol açan ek faktörler

# KLASİK RİSK FAKTÖRLERİ



- **Cinsiyet;** Erkeklerde ateroskleroz insidansı kadınlardan daha fazladır. Kadınlar menopoza dek daha az etkilenir. Menopozdan sonra kadınlarda koruma azalır.
- **Ailesel yatkınlık;** Yüksek kan lipid seviyelerine neden olan lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar da herediter genetik bozulma ile ilişkilidir.
- **Hipertansiyon;** Ateroskleroz için tüm yaşlarda major risk faktörüdür. Risk faktörü olarak diastolik kan basıncı sistolik kan basıncından daha önemlidir.

- **Sigara;** Major risk faktörüdür.
- **Diyabet;** Metabolik olduğu kadar vasküler de bir hastalıktır. Hiperkolesterolemiyi indükler ve ateroskleroza yatkınlığı artırır.



# ATEROSKLEROZ

- LDL oksidasyonu ↑
- HDL kolesterol ↓
- Endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur,
- CRP ↑
- Fibrinojen ↑
- Trombosit agregasyonu ↑
- Monosit adhezyonu ↑
- Koroner spazm ↑

## Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association (AHA)) kılavuzuna göre hs-CRP düzeyini etkileyen nedenler

- **hs-CRP düzeyini artıran nedenler**

- Hipertansiyon
- Obesite
- Sigara kullanımı
- Metabolik sendrom
- Hiperglisemi
- HDL düşüklüğü
- Trigliserid yüksekliği
- Östrojen ve progesteron
- Kronik enfeksiyon

- **hs-CRP düzeyini azaltan nedenler**

- Ilımlı alkol kullanımı
- Kilo kaybı
- Statin
- Fibrat, Niasin, Asprin, ACE inhibitörleri, Tiaglitozonlar, Egzersiz

# Hiperlipidemi ile ateroskleroz arasındaki ilişki:

- Ateroskleroz ve onun en yaygın ve ölümcül sonucu olan koroner kalp hastalığı ile hiperkolesterolemi arasında yakın bir ilişki olduğu birçok epidemiyolojik incelemede gösterilmiştir.
- Plazmanın trigliserid düzeyinin veya trigliseridden zengin plazma lipoproteini türü olan çok düşük dansiteli lipoprotein içindeki kolesterol fraksiyonunun yüksekliği ile KKH arasında bağımsız bir ilişki olduğu kesin olarak gösterilmiş değildir;

- Ateroskleroz oluşmasında ilk basamağın **endotel disfonksiyonu** gelişmesi olduğunu gösteren deneysel kanıtlar elde edilmiştir.
- Örneğin hiperkolesterolemili ve diyabetli veya esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, yapısal damar değişiklikleri veya klinik semptomlar ortaya çıkmadan çok önce, **damar endotel fonksiyonu bozulur.**

- \*\*bu hastalarda periferik dolaşımda ve koroner dolaşımda önce, asetilkolin ile meydana getirilen **endotele-bağımlı vazodilatasyonun (NO/nitrik oksid salıverilmesindeki artmanın)**, sonra kan akımının damar endoteli üzerinde mekanik etkisine bağlı NO salıverilmesinin ve vazodilatasyonun azaldığını ve daha sonra NO'ya vasküler düz kasın duyarlılığının azalmaya başladığını gösteren deneysel bulgular elde edilmiştir.

- Bunun ardından düz kas hücrelerinin media'dan intimaya göç etmeleri (**migrasyon**), orada proliferasyona uğramaları ve kandan damar çeperine monositlerin ve makrofajların infiltrasyonu gibi olaylar gelişir.
- Kandan, adı geçen inflamatuvar hücrelerin, hatta T lenfositlerin infiltrasyonu dikkate alınarak bazı araştırmacılarca aterosklerozun arterlerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olduğu ileri sürülmüştür
- Makrofajlar damar çeperinde kolesterol ile dolarak köpük hücrelerine dönüşürler.

- Tam gelişmiş bir aterosklerozun tipik göstergesi olan aterom plakları köpük hücreleri ile infiltre olmuş ve proliferasyona uğramış düz kas hücrelerinden ibarettir.
- Aterom plakları, mekanik etkisiyle arter lumeninde daralma (stenoz) yapar ve daha öteye giden kan akımını azaltarak iskemiye bağlı semptomları tetikler.

# Tedavi

- Statinler ve diğer **hipolipidemik ilaçlar** ateroskleroza yol açan risk faktörlerinin sadece birini (hiperkolesterolemiyi) düzeltebilirler.
- Bu ilaçlarla tedavi, **diğer risk faktörlerine yönelik tedavi** veya önlemlerle birlikte uygulanmazsa, ateroskleroz ve ona bağlı komplikasyonların gelişmesini önleme bakımından yeterince başarılı olmayabilir.



- Arterlerde aterosklerotik lezyonlar üzerinde trombus oluşumu da aterosklerotik anatomopatolojik prosesin bir ögesini oluşturduğundan, ilerlemiş aterosklerozlu olgularda tedavi programına bir kontrendikasyon yoksa düşük dozda **(günde 75-150 mg) aspirini**, bunu kullanılamıyorsa başka bir **antitrombotik** ilacı, bazı durumlarda **antikoagölan** ilaçları da katmak gerekebilir

# ANTİTROMBOTİK İLAÇLAR

- Antitrombotik ilaçlar;
  1. Arterlerin ve venlerin çeperinde ve içinden kan dolaşan yapay yüzeylerde (stentler, damar greftleri ve kalp kapakcığı) trombus oluşmasını ve gelişmesini inhibe eden ilaçlar;  
**antikoagülanlar ve antitrombositikler**
  2. oluşmuş pıhtıyı eriten ilaçlar; **fibrinolitikler**

# I. Antikoagülan İlaçlar

- Antikoagülan faktör etkinliğini artırarak ve pıhtılaşma faktörlerinin etkinliğini veya sentezini bozarak pıhtılaşma olayını inhibe eden ilaçlardır.
- Özellikle **venöz trombusların** oluşmasını önlerler.
- Arteriyel tromboza karşı etkinlikleri zayıftır.

- **1. Heparin**

- **Düşük molekül ağırlıklı heparin türleri (DMAH):**
- Örn; dalteparin, enoksaparin, nadroparin, parnaparin, tinzaparin, bemiparin

- **2. Oral antikoagülanlar:**

- Karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak yapılan plazma faktörlerinin (protrombin, faktör VII, IX ve faktör X) sentezinin esas olarak son basamağını bozarak dolaylı etki yaparlar.

# Oral antikoagülanlar:

- kumarin türevleri ve indandion türevleri
- Bunlardan ilk bulunan ilaç kumarin türevi olan **dikumarol**
- Kumarin grubu ilaçlar arasında en fazla tercih edilen ve en fazla denenmiş olan ilaç **sodyum varfarin**
- **İndandion türevi ilaçlar arasında fenindion ve difenadion vardır.**
- Bunlar kumarin türevleri kadar fazla kullanılmamaktadırlar. Ancak kumarin türevi ilaçlara karşı alerji gösteren az sayıdaki hastalarda gerekebilirler.

# Antitrombositik İlaçlar

- **1. ASPIRİN**
- Ufak dozlarda (günde bir kez 75-300 mg p.o.) alındığında trombositlerin yapısal bir enzimi olan **siklooksijenaz I** enzimini selektif ve güçlü bir şekilde inhibe eder.

- **2. ADP RESEPTORÜ ANTAGONİSTLERİ:**
- bu grupta **klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor** adlı üç ilaç bulunur.
- Damar çeperindeki zedelenme sonucu trombositlerden salıverilen **adenozin difosfat (ADP)**, trombositlerin yüzeyinde yerleşmiş olan purinerjik reseptörleri uyararak trombositleri aktive eder ve onların agregasyonuna neden olur. Böylece, zedelenen bölgede kanama durdurulmaya çalışılır.
- ADP reseptör antagonisti ilaçlar adı geçen reseptörleri bloke ederek, ADP'yi antagonize ederek **trombosit agregasyonunun ve damar çeperinde pıhtı oluşmasını önlerler.**

- **3. TROMBOSİT GLİKOPROTEİN IIb/IIIa RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ:**
- Arter çeperinde trombus oluşumunda önemli rolü olan **trombosit agregasyonu olayının son basamağını inhibe ederler.**
- **Absiksimab**
- **eptifibatid**
- **Tirofiban**
- **lamifiban**



- **4. DİPİRİDAMOL:**
- Trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eder.

# Trombolitik (Fibrinolitik) İlaçlar

- Damar içinde oluşmuş trombusu eriten ve böylece trombusla tıkanmış damarı açan ilaçlara **trombolitik veya fibrinolitik ilaçlar adı verilir.**
- Trombolitik ilaçlar rutin olarak i.v. infüzyon ve/veya enjeksiyon yoluyla kullanılırlar.
- **Fibrinoliz, (tromboliz) pıhtılaşma sonucu oluşan fibrin'in kimyasal parçalanması suretiyle pıhtının erimesi olayıdır.**

- Vücuttaki iki endojen plazminojen aktivatörü yapılır;
- **doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator, t-PA)**
- **ürokinaz**

- kullanılan beş trombolitik ilaç;
- **streptokinaz,**
- **alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü),**
- **reteplaz**
- **tenekteplaz**
- **ürokinaz**

# HİPOLİPİDEMİK İLAÇLAR

- Hiperlipidemisi (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) olan hastalarda kronik olarak oral kullanılan ve lipidemiği azaltan ilaçlardır.
- Hipolipidemik ilaçların en önemli kullanış yeri ateroskleroza bağlı ölümcül kardiyovasküler hastalıklardır.
- Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı (KKH) ile hiperkolesterolemi arasında yakın bir ilişki vardır.

- I)Primer etkilerine göre;
- **lipoprotein sentezini azaltanlar,**
- **II)Lipoprotein katabolizmasını artıranlar,**
- Primer etkisiyle lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar sekonder olarak katabolizmayı artırabilirler (statinler).
- **III) Kolesterol absorpsiyonunu azaltanlar**

# **I) LİPOPROTEİN SENTEZİNİ AZALTAN İLAÇLAR**

- 1. HMG-KoA (3hidroksi-3metilglutaril koenzim A) redüktaz inhibitörleri (statinler)**
- 2. Fibratlar (Gemfibrozil, Fenofibrat, klofibrat)**
- 3. Nikotinik asid (Niasin)**

## II)LİPOPROTEİN KATABOLİZMASINI ARTIRANLAR

- Safra asidi bağlayan reçineler (SAR)(**kolestiramin,kolestipol ve kolesevelam**)

## III)KOLESTEROL ABSORPSİYONUNU AZALTANLAR

- **Ezetimib**

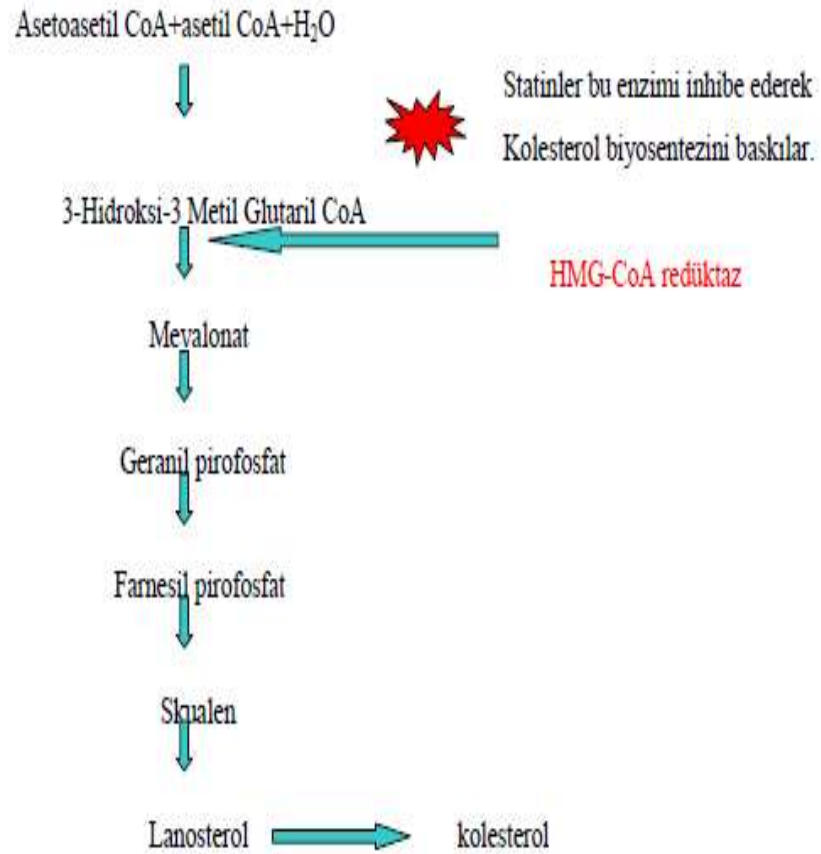


# İ) LİPOPROTEİN SENTEZİNİ AZALTAN İLAÇLAR

## 1) HMG-KoA redüktaz inhibitörleri

- **HMG-KoA redüktaz** (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A), insanda hepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde hız-kısıtlayıcı basamağı oluşturan **HMG-KoA'nın mevalonat'a** dönüşmesi olayını katalize eder.
- Doğal ve yarı sentetik türevli ilaçlar kullanılır.
- Doğal kaynaklı olanlar; **mevastatin, lovastatin, simvastatin**(fungal kaynaklılar)
- Yarı-sentetik türevleri ise; **pravastatin, atorvastatin ve benzerleridir.**

- Barsaktan absorbe edildikten sonra karaciğerden geçerken orada tutulup birikirler. Bu nedenle kolesterol sentezini selektif bir şekilde **karaciğerde bozarlar.**
- **LDL ve total kolesterolu düşürürler.**



Şekil 7: Kolesterol biyosentez basamakları

# I) LİPOPROTEİN SENTEZİNİ AZALTAN İLAÇLAR

- **2)Fibratlar**  
**(Gemfibrozil,Fenofibrat,Bezafibrat, siprofibrat)**
- İlk kullanılan klofibrat (koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oranını artırdığından ilacın kullanımı azalmıştır.)
- **LDL düzeyini statinlerden daha az düşürürler.**
- **HDL düzeyini fazla yükseltirler.**
- Geniş spektrumlu hipolipidemik ilaçlar olarak kabul edilirler.
- **Hipertrigliseridemi**de en tercih edilen ilaçlardır. (Statinler bu indikasyonda 2.sırada yer alır.

# I) LİPOPROTEİN SENTEZİNİ AZALTAN İLAÇLAR

- **3-NİKOTİNİK ASİD (NİASİN)**
- Nikotinik asid vitamin eksikliğine(pellagra) karşı kullanıldığı halde yüksek dozda verildiğinde vazodilatör ve antilipidemik etki yapar.
- Plazma lipid konsantrasyonunu azaltıcı etkisi **geniş spektrumludur.**
- **DDL'yi azaltır, YDL'yi artırır.**
- **Hipertrigliseridemi** ve diyabetik dislipidemi de tercih edilir.

- Ancak yan etkileri klinik kullanımını azaltır.(var olan ilaçların en güçlüsü)
- Yan etki; al basması, kaşıntı, GI intoleransı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hiperürisemi, hiperglisemi, hepatit

## II) LİPOPROTEİN KATABOLİZMASINI ARTIRAN İLAÇLAR(SAFRA ASİDİ BAĞLAYAN REÇİNELER)

- **Kolestiramin ve kolestipol** mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen ve ince barsakta negatif yüklü safra asitleri ve tuzlarını bağlayan sentetik anyon değiştirici reçinelerdir.
- Safra asitleri ile kompleks yaparak safra asidlerinin enterohepatik dolanımını keserler ve feçeste itrahını artırır.

### III)KOLESTEROL ABSORPSİYONUNU AZALTAN İLAÇLAR

- **Ezetimib**
- Diyetle alınan kolesterolun ve safra içinde barsağa salgılanan kolesterolun ince barsak epitel hücrelerinden geçişini inhibe ederek absorpsiyonu azaltır.
- **Monoterapi ve statinler ile kombine kullanılır.**



# Genel Kural

- Hiperkolesterolemi tedavisinde eğer hipertrigliseridemi yoksa **statinler ve safra asidini bağlayan ilaçlar** tercih edilir.
- Sadece hipertrigliseridemi varsa, **fibratlar veya nikotinik asid** tercih edilir çünkü; safra asidi bağlayan ilaçlar bazen trigliserid düzeyinde aşırı yükselme yapabilir.
- Karma hiperlipidemilerde **statinler ve fibratlar tek başlarına veya kombine** kullanılır.
- Ancak statinlerin fibratlarla kombinasyonunun **myopati** riskini artırdığı göz ardı edilmemeli.

# Olgu-1

- Eczaneye gelen 72 yaşındaki M.B. adlı erkek hasta son günlerde kaslarında güçsüzlük ve zayıflık hissettiğini söyleyerek sizden bir ilaç almak istediğini belirtiyor. Yakın zamanda Herpes Zoster enfeksiyonu geçirmiş olan hasta, lezyonların iyileşmesinden sonra aralıklarla gelen ani, keskin ağrı ve yanma şikayetiyle doktora gitmiş ve postherpetik nevralji tanısı almıştır. Bu tanı için gabapentin (300 mg, 3x1 oral) kullanmaktadır. Hipertansiyon ve hiperlipidemi tedavisi de almakta olan hastanın diğer ilaçlarının aşağıdaki gibi olduğunu görüyorsunuz.
- Asetilsalisilik asit -enterik kaplı 100 mg, 1x1 oral
- Atorvastatin 20 mg, 1x1 oral
- Amlodipin 10 mg, 1x1 oral

# OLGU-2

- R.Y. 77 yaşındaki erkek hastadır. 3 yıl önce geçirdiği kalp krizinden sonra 2 adet stent takılmış olan R.Y. 15 yıllık tip 2 diyabet hastasıdır. Kalp krizinden sonra reçete edilmiş olan ilaçlarını düzenli olarak kullandığını ve oldukça düzenli şekilde egzersiz yapmakta olduğunu bildiğiniz R.Y. Güneydoğu Anadolu mutfağına çok düşkündür. Hasta daha önceleri atorvastatin (40 mg, 1x1) kullanmaktaymış. Son laboratuvar testinde LDL-kolesterol düzeyinin 245 mg/dL ve HDL-kolesterol düzeyinin 32 mg/dL gelmesi nedeniyle doktoru, atorvastatini keserek rosuvastatin başlatmıştır. R.Y. son günlerde oldukça halsiz olduğundan ve kaslarındaki ağrılardan şikayet etmektedir; bunun için vitamin ilacı ve bir ağrı kesici almak üzere eczaneye gelmiştir. Ayrıca idrar renginin koyulaştığı söylemekte ve nedenini merak etmektedir.

- Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar:
- Aspirin – enterik kaplı 100 mg, 1x1 oral
- Metformin/sitagliptin 1000 mg/50 mg, 2x1 oral
- Klopidoğrel 75 mg, 1x1 oral
- Valsartan 160 mg, 1x1 oral
- Rosuvastatin 80 mg, 1x1 oral
- Metoprolol 50 mg, 1x1 oral