

Statinlerin Toksikolojik Açidan Değerlendirilmesi

Gönderilme: 07 Kasım 2016
Revizyon: 28 Şubat 2017
Kabul: 16 Mart 2017

Ec. Tuęçe Çetin *, Prof. Dr. Hilal Özgüneş *°

Özet

Hipolipidemikler veya halk arasında bilinen adıyla kolesterol düşürücü ilaçlar, hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçların genel adıdır. Kalp damar hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Hipolipidemik ilaçlar, etki mekanizmalarına göre farklı sınıflara ayrılırlar. Bunlardan en çok bilineni ve en önemlisi statinlerdir. Uzun süreli statin kullanımı kişide kas toksisitesine veya nadir fakat ciddi bir yan etki olan rabdomiyolize neden olabilir. Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olan statinler; aynı mekanizma ile metabolize olan birçok ilaç grubu ile etkileşirler. Simvastatin, lovastatin veya atorvastatin kullanan kişilerin greyfurt suyundan kaçınmaları veya azaltmaları gerekmektedir. Bu derlemede, statinlerin etki mekanizmaları, farmakokinetikleri, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri ile ilgili bilgiler verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hipolipidemikler, greyfurt suyu, statinler, yan etkiler, etkileşimler

Abstract

Toxicological Evaluation of Statins

Hypolipidemics, in other words cholesterol lowering drugs, are the general names of the drugs which are used in hyperlipidemia treatment. They are widely used in the treatment and prevention of atherosclerotic disease. Hypolipidemic drugs are classified in different groups according to their mode of actions. The most known and important one of these are statins. Long term use of statins can cause muscle toxicity or rhabdomyolysis which is a rare but serious side effect. Statins, which are metabolized by cytochrome P450 enzyme system, interact with many groups of medicine which metabolized by the same mechanism. Grapefruit juice consumption should be avoided or limited when one is taking simvastatin, lovastatin or atorvastatin. In this review, mechanism of action, pharmacokinetics, side effects and drug interactions of statins are reviewed.

Key Words: Hypolipidemics, grapefruit juice, statins, side effects, interactions

“This manuscript has not been previously published in another language anywhere and that it is not under simultaneous consideration by another journal.”

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara
° Yazışma Yapılacak Yazar: e-posta: hozgunes@hacettepe.edu.tr

1.Giriş

Hipolipidemikler veya diğer bir deyişle kolesterol düşürücü ilaçlar, hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ve kandaki yüksek kolesterol seviyelerini düşüren ilaçlardır [1].

Hiperlipidemi, koroner kalp damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür [1]. Kandaki lipit düzeyinin artması ve damar yapısının bozulması; aterom plakları adı verilen lipitçe zengin, yapısı bozulmuş hücre topluluklarının damar içinde birikmesine neden olur [2]. Bu birikme sonucunda damar iç çapı daralır ve kan akış hızı yavaşlar. Bu duruma ateroskleroz adı verilir [1,2].

Hipolipidemikler, etki mekanizmalarına göre üç farklı sınıfa ayrılırlar [3,4]: Lipoprotein sentezini azaltanlar, lipoprotein katabolizmasını artıranlar ve kolesterol absorpsiyonunu azaltanlar. Bu sınıflardan hiç birisine girmeyen ilaç veya besin takviyeleri ise ‘diğer’ kategorisinde değerlendirilirler [1-4].

Lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar da kendi aralarında üç gruba ayrılmaktadır [1]. Bunlardan en önemlisi uzun yıllardır kullanılan statinlerdir [1-4]. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolünün düşürülmesine verilen önemin artmasından dolayı statinlerin tedavideki rolü gittikçe belirginleşmektedir [5,6]. Statinlerin en çok bilinen yan etkisi, kas toksisitesi veya diğer bir adıyla miyopatidir [6]. Yüksek doz ile tedavide veya statinler ile benzer etki mekanizmasına sahip fibratlar ile kombine kullanımlarda bu yan etkinin görülme riski artar [7]. Hastaların karaciğer enzimleri ve kreatin kinaz düzeyleri düzenli olarak ölçülmelidir [1]. Statin tedavisi, gerekli olduğunda sonlandırılmazsa; kas toksisitesinin ileri bir aşaması olan rabdomiyolize yani kas hasarına gitme olasılığı vardır [7,8]. Rabdomiyolizde kas yapısı bozulması beraberinde böbrek hasarını getirir [4-7].

Hipolipidemik ilaçlar birçok ilaçla veya besinle etkileşim potansiyeline sahiptirler [3,9]. Özellikle sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi tarafından metabolize edilen statinler birçok ilaç ile etkileşime girmekte ve bu durum, kullanımlarını sınırlandırmaktadır [5].

Bu derlemede; hipolipidemik ilaçlar içerisinde büyük bir öneme sahip olan statinlerin; yan etkileri ve etkileşimleri başta olmak üzere, etki mekanizmalarından ve farmakokinetik özelliklerinden bahsedilecektir.

2. Statinlerin Etki Mekanizmaları ve Kullanım Amaçları

Statinler, 3-Hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enziminin selektif inhibitörü olan hipolipidemik ilaçlardır [1]. HMG-KoA redüktaz ise insanda, hepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan HMG-KoA'nın, mevalonata dönüşmesi olayını katalizleyen bir enzimdir [1-4]. Statinler, adı geçen enzimi yarışmalı (kompetitif) bir şekilde inhibe ederler [8,9].

Statinler, bağırsakta absorbe edildikten sonra karaciğere geçerler ve kolesterol sentezini seçici bir şekilde karaciğerde bozarlar [1,9]. Karaciğer hücrelerindeki kolesterol ve lipoprotein düzeyinin düşmesi sonucunda, hücrelerin yüzeyindeki LDL reseptör sıklığı artar. Böylece söz konusu ilaçlar hem lipoprotein sentezini azaltmak, hem de lipoproteinlerin karaciğer hücrelerine ve diğer hücrelere alımını ve orada yıkımını artırmak suretiyle kanda LDL kolesterolü ve total kolesterol düzeyini düşürürler [5,7]. Kolesterol sentezinin azalması, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) oluşumunu ve hücreden salgılanmasını bozar. Bu nedenle statinler belirli bir dereceye kadar yükselmiş trigliserit düzeyini de düşürürler [6-9]. Yüksek dansiteli lipopro-

tein (HDL) düzeyinde artma yaparlar ancak artış oranı genellikle % 5-10'u geçmez. Trigliserit düzeyini düşürücü ve HDL'yi yükseltici etkileri fibratlara göre daha düşüktür [7,8]. LDL düzeyinde yaptıkları düşüş oranı (%31-40), bilinen tüm hipolipidemik ilaçlar arasında öne çıkmalarına neden olmaktadır. Statinler, LDL'yi düşürmede en etkili ilaç grubudur [1,8].

Statinlerin, aterosklerotik lezyonların gelişmesini yavaşlattıkları hatta oluşmuş lezyonları geriletebildikleri bilinmektedir [1,2]. Hipolipidemik etkilerinden bağımsız olarak bozulmuş endotel fonksiyonunda düzelme, trombosit agregasyonunda azalma gibi etkileri de gösterilmiştir [9,10].

Statinlerin, profilaksi amaçlı kullanımları yaygındır. Koroner kalp ve damar hastalığı riski bulunan kişilerde ya da daha öncesinde kalp veya anjina krizi geçirmiş hastalarda düşük dozlarda kullanılırlar [7]. Hipertansiyona sıklıkla kolesterol yüksekliğinin eşlik etmesi ve bu iki patolojik durumun koroner kalp hastalıkları için başta gelen risk faktörlerinden olması nedeniyle statinler hipertansiyon tedavisinde, antihipertansif ilaçlarla kombine olarak da kullanılabilirler [11].

Türkiye'de günümüzde kullanılmakta olan statinler; atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, lovastatin ve rosuvastatindir [1,11].

3. Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Statinler, genellikle ön-ilaç formunda hazırlanırlar ve oral yoldan kullanılırlar. Pravastatin hariç hepsi aktif forma geçebilmek için hidrolize gereksinim duyar [1,3,4].

Lovastatin hariç mide-bağırsak kanalından hızla absorbe olurlar ve absorpsiyon oranları oldukça yüksektir [12]. Plazma doruk konstantrasyonlarına 1-3 saat içerisinde ulaşırlar. Rosuvastatinin doruk konsantrasyona ulaşması biraz daha uzun sürer [11,12]. Absorbe edilen miktar doz ile doğru orantılı olarak artış gösterir. Hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğradıkları için biyoyararlanımları genellikle düşüktür. Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin ve simvastatin lipofilik; pravastatin ve rosuvastatin ise hidrofilik özellik gösteren statinlerdir. Lipofilik olanların kan-beyin ve plasenta engelini kolayca aştığı gösterilmiştir [1,11,12].

Besinler, etkinliklerinde belirgin ölçüde değişime neden olmasa da absorpsiyon hızlarını veya derecelerini değiştirebilir [12]. Lovastatinin yemek ile birlikte, pravastatin ise aç karnına alınması önerilir. Diğer statinler, besinlerden bağımsız olarak kullanılabilirler [7,11].

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar (pravastatin hariç). Plazma yarı ömrü en yüksek olanı atorvastatindir (15-30 saat) [11]. Günde tek doz kullanılması tavsiye edilir. Diğer statinler plazma yarı ömürleri oldukça kısa olduğu için günde iki kez kullanılmalıdır. [6,12]. Kolesterol sentezi gece gerçekleştiği için statinlerin (özellikle simvastatinin) gece alınması daha doğrudur [13].

Karaciğerdeki sitokrom P450 enzim sistemi, statin metabolizmasında büyük önem taşımaktadır [6,7]. Statinlerin, birçok ilaç ile etkileşim potansiyelleri vardır. Rosuvastatin ve pravastatin ise CYP3A4 tarafından önemli ölçüde metabolize edilmedikleri için diğer statinlere göre daha az etkileşim gösterirler [11,12].

Statinler feçesle, idrarla, safra ile veya renal yoldan itrahe edilebilirler. Metabolitleri halinde ya da değişmeden atılırlar [12].

4. Statinlerin Yan Etkileri

4.1. Karaciğer İşlev Bozukluğu

Statin kullanan hastalardaki alanin ve aspartat transaminaz (ALT ve AST) yükseklikleri genellikle doza bağlıdır ve ilaç kesildiğinde düzelir [5]. Klinik çalışmalara göre serum transaminazlarında kalıcı yükseklikler statin alan hastaların % 0.5-3'ünde izlenmekte, sıklıkla tedavinin 3-4. aylarında görülmektedir. Akut karaciğer yetmezliği ise özgül bir reaksiyon şeklinde gelişir ve çok nadir görülür [1,6].

Tedaviye başlandıktan 12 hafta sonra transaminaz düzeyleri kontrol edilmelidir. Transaminaz düzeylerinin normalin üst limitinin üç katını aşması durumunda, statine ara verilerek transaminazlar normal değerlere dönene dek beklenmelidir [9]. LDL düzeylerinin hedeflenen değerlere ulaşmaması durumunda ise statin değiştirilebilir, doz azaltılabilir veya güneşli kullanıma geçilebilir [11,14]. Transaminazlar yükselmiş ancak normalin üst limitinin 3 katını aşmamışsa statin tedavisi değiştirilmeden altı hafta daha devam edilerek hasta kontrole çağrılmalıdır [6,7].

Tedaviye başlanmadan önce ve klinik olarak gerekli olduğunda tekrar edecek şekilde, karaciğer enzim testlerinin yapılması önemlidir. Tedavi sırasında klinik belirti veren karaciğer hasarı, hiperbilirubinemi veya sarılık oluşursa tedavi acilen durdurulmalıdır [7,8].

Statinler ile tedavi edilen tüm hastalar; halsizlik, iştahsızlık, karnın sağ üst kısmında ağrı, koyu renkli idrar veya karaciğer hasarını gösteren herhangi bir belirtiyi acilen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır [9,11].

Fazla miktarda alkol kullanan veya bir karaciğer hastalığı hikâyesi olan kişilerde statinler dikkatli kullanılmalıdır. Aktif karaciğer hastalığı veya açıklanamayan sürekli transaminaz yükselmesi olanlarda statin kullanımı kontrendikedir [11,14].

4.2. Kas Hasarı (Miyopati)

Statin kullanan kişilerde % 5-25 oranında kasla ilişkili semptomlar ve kreatin kinaz yüksekliği görülmektedir [5,15]. Kreatin kinaz, esas olarak kalp ve iskelet kasında bulunan bir enzimdir. Bu bölgelerin hasarının belirlenmesinde spesifik bir gösterge olarak kullanılır [15]. Miyopati tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Statine bağlı kas hasarı tipleri [6-9].

Miyalji	Kreatin kinaz düzeyleri normaldir fakat kas ağrıları mevcuttur. Önlem alınmazsa rabdomiyolize çevirebilir. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.
Miyozit	Kreatin kinaz düzeylerinde yükselme vardır fakat yükseliş, normalin on katından düşüktür. Kas ağrısı veya güçsüzlüğü gelişir.
Rabdomiyoliz	Kreatin kinaz düzeyleri normalin on katına eşit veya üzerindedir. Kas ağrısı, güçsüzlüğü ve böbrek fonksiyon bozuklukları görülür.

4.2.1. Statin Kaynaklı Kas Hasarı İçin Risk Faktörleri

Miyopati gelişiminde etkisi olan faktörler aşağıda sıralanmıştır [16,17].

- İleri yaş (70 yaş ve üzeri)
- Cinsiyet (kadın)
- Metabolik kas hastalıkları
- Ağır egzersiz
- Yüksek dozda statin tedavisi
- Karaciğer/böbrek fonksiyon bozukluğu
- Düşük vücut kütle indeksi
- Tedavi edilmemiş hipotiroidizm
- Kombine ilaç kullanımı
- Alkol bağımlılığı
- Madde bağımlılığı

4.2.2. Statin Kaynaklı Miyopatik Belirtilerin Değerlendirilmesi ve Tedavisi

Kas belirtileri olan hastaların öncelikle hikâyesi alınır ve sonrasında fiziki muayenelerine geçilir [14,16]. Kreatin kinaz ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri kontrol edilmelidir. Tüm bu işlemler tamamlandıktan sonra kas hasarının Tablo 1’de gösterilen sınıflamalardan hangisine girdiği belirlenmelidir [16,18].

Kişide miyozit veya miyalji varsa öncelikle statin tedavisini tolere edip edemediği saptanmalıdır. Eğer hasta tolere edebiliyorsa statin tedavisine devam edilmeli ve hasta yakından izlenmelidir [1,16]. Fakat hasta tolere edemiyorsa statin tedavisi mutlaka sonlandırılmalıdır. Bu durumda, farklı bir statin düşünülür veya başka bir hipolipidemik ilaca başlanır. Buna rağmen miyopati belirtileri ve yükselmiş kreatin kinaz seviyeleri devam ederse kas biyopsisi yapılması tavsiye edilir [16].

4.3. Bilişsel Fonksiyonlar ve Hafıza

Statin kullananlarda bilişsel fonksiyonlarda bozukluklar gelişebileceğine dair olgu bildirimleri bulunmaktadır [19]. Statin tedavisi sonrası hafıza problemleri tanımlanan hastalarda lipofilik statinlerden, hidrofilik statinlere geçilmesi önerilir [19,20].

4.4. Diyabet Gelişimi

Statin kullanımında, az da olsa diyabet gelişme riski vardır. Bu risk özellikle insülin direnci olan hastalarda ve yüksek doz statin kullananlarda belirgindir [7,21]. Bazı çalışmalar, statin kullanımının avantajlarının diyabet geliştirme riskine ağır bastığını göstermiştir. Bu nedenle diyabetli hastalarda kan şekeri profilinin izlenmesi koşuluyla statin kullanımına devam edilebilir [16,18].

5. Statinlerin İlaç Etkileşmeleri

Statinlerin metabolizmasında sitokrom P450 enzimleri önemli rol oynamaktadır [14,22]. Lovastatin, simvastatin, atorvastatin gibi statinler özellikle ritonavir, ketokonazol ve itrakonazol gibi CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri ile birlikte ve yüksek dozlarda kullanıldıklarında kas toksisitesi riskinde belirgin artış gözlemlenir [14,23]. Statinler, verapamil ve diltiazem gibi CYP3A4'de orta dereceden inhibisyon yapan ilaçlarla da dikkatli şekilde kullanılmalıdırlar [7,23]. Statinlerin greyfurt suyu ile etkileşimleri de büyük önem taşımaktadır. Lovastatin, simvastatin, atorvastatin gibi statinleri kullanan kişilerin greyfurt suyundan kaçınmaları önerilir [23]. Tablo 2'de statinlerin metabolizmasından sorumlu CYP enzimleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Statinlerin metabolizmasından sorumlu sitokrom P450 enzimleri [14,23].

<i>Statin</i>	<i>Sitokrom P450</i>
Atorvastatin (Lipitor®)	CYP3A4
Fluvastatin (Lescol®)	CYP2C9, CYP3A4 (minör)
Lovastatin (Mevacor®)	CYP3A4
Pravastatin (Pravachol®)	-
Rosuvastatin (Crestor®)	CYP2C9, CYP2C19 (minör)
Simvastatin (Zocor®)	CYP3A4

5.1. Statinlerin Plazma Konsantrasyonunu Artıran Maddeler

Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlar ve besin maddeleri statinler ile etkileşme gösterebilmektedir [1,23,24]. Tablo 3'de sitokrom P450 enzim inhibisyonu yaparak statinlerin plazma konsantrasyonlarını artıran maddeler gösterilmiştir.

Tablo 3. Sitokrom P450 Enzim İnhibitörleri [16,23,25].

CYP3A4 inhibitörleri		
<i>Azol Grubu Antifungaller</i>	<i>Kalsiyum Kanal Blokörleri</i>	<i>Diğer</i>
İtrakonazol Ketokonazol	Diltiazem Verapamil	Greyfurt suyu
CYP3A4/Organik anyon taşıyıcı polipeptit inhibitörleri		
<i>İmmünosüpresanlar</i>	<i>Makrolit Antibiyotikler</i>	<i>Proteaz İnhibitörleri</i>
Siklosporin	Klaritromisin Eritromisin	Ritonavir Lopinavir
CYP3A4/CYP2C9 inhibitörleri		
<i>Antiaritmikler</i>		
Amiodaron		
CYP2C9,CYP2C19,Glukuronidasyon ve organik anyon taşıyıcı polipeptit inhibitörleri		
<i>Fibratlar</i>		
Gemfibrozil		
CYP2C9 inhibitörleri		
<i>Azol Grubu Antifungaller</i>		
Flukonazol		

Azol Grubu Antifungaller: İtrakonazol ve ketokonazol; simvastatinin ve lovastatinin eğri altında kalan alanlarını (EAA) yaklaşık 20 kat artırabilir. Bu etkileşme sonucunda, serum transaminaz düzeylerinde belirgin bir yükselme olur ve akut renal yetmezliğe kadar gidebilen rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir [23,24]. Ayrıca itrakonazolün, atorvastatin EAA'sını üç kata kadar artırdığı da bilinmektedir. Atorvastatin kullanımının günlük 20 mg'ı geçmesi durumunda bu etkileşme tehlike oluşturur. Doz azaltılmasına gidilebilir. Lovastatin ve simvastatin kullanımından ise kesinlikle kaçınılmalıdır [16,23,26].

Azol grubu antifungaller; fluvastatin, pravastatin ve rosuvastatin EAA'larını de bir buçuk kat daha az artırabilmektedirler. Flukonazol ise CYP2C9'un seçici inhibitörüdür. Fluvastatinin AUC'sini belirgin ölçüde artırdığı bildirilmiştir [23,26].

Kalsiyum Kanal Blokörleri: Kalsiyum kanal blokörlerinin statin etkinliğini artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [27]. Örneğin; diltiazem, simvastatin etkinliğini önemli ölçüde artıran bir kalsiyum kanal blokörüdür. Diltiazem ve verapamil, özellikle statinlerin yüksek doz kullanımlarında hasta için tehlike oluşturabilirler. Kas toksisitesini artırıcı etkileri mevcuttur ve rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir [23,27].

Lovastatin, simvastatin ve atorvastatin düşük dozda kullanıldıklarında; verapamil ve diltiazem gibi zayıf veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte alınabilirler. Ancak kişilerin yan etki yönünden dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerekmektedir. Diltiazem kullananlar için; günlük lovastatin kullanımı 20mg'ı, simvastatin kullanımı 10mg'ı aşmamalıdır. Verapamil kullananlar için ise; lovastatin kullanımı günlük 40mg'ı, simvastatin kullanımı günlük 20mg'ı geçmemelidir [16,23].

Greyfurt Suyu: Greyfurt suyu, kanser ve kalp-damar hastalıklarından koruyucu olarak yaygın biçimde tüketilmektedir [28]. Etkileşmeler ve ilaç toksisitesi açısından en yüksek potansiyele sahip gıdadır. Birçok ilaçla önemli etkileşme göstermektedir. Bu etkileşmenin etki mekanizmasının temeli, sitokrom P450 enzim sisteminin bir üyesi olan CYP3A4'ün inhibisyonudur. Enzimatik inhibisyonun birinci derecedeki sorumlusu, meyve suyu içindeki furanokumarin türevleridir [28,29]. Furanokumarinler, bağırsaktaki CYP3A4 enzimini inhibe ederek, bu enzimin substratı olan ilaçların oral biyoyararlanımını artırır [28,30]. Etkileşme hemen başlamakta ve tekrarlanan greyfurt suyu tüketimi kesildikten sonra bile birkaç gün boyunca devam etmektedir [28]. Etkileşmenin derecesi, greyfurt suyunun miktarına ve statin alımı ile greyfurt suyu içilmesi arasındaki süreye bağlıdır [28,31].

200 ml greyfurt suyunun, simvastatin EAA'sını 3-4 kat, bazı kişilerde ise 6 kata kadar artırdığı belirlenmiştir [23]. Günlük fazla miktarda (1L'den fazla) greyfurt suyu içilmesi, simvastatin ve lovastatin EAA'sını on katın üzerinde artırabilir. Diğer taraftan tek bir bardak greyfurt suyunun sabah içilmesi, gece alınan lovastatin veya simvastatin farmakokinetiğini çok az etkilemektedir [23,29]. Meyve olarak tüketilen greyfurtun, ilaç etkileşmelerine neden olup olmadığı konusundaki çalışmalar sürmektedir [31].

Atorvastatin, lovastatin ya da simvastatin, greyfurt suyu ile birlikte alınmamalıdır. Eş zamanlı greyfurt suyu alımıyla beraber, bu ilaçların aktif formları kanda yüksek düzeylere ulaştığında rabdomiyoliz riski ortaya çıkar [23,28].

Simvastatin ve lovastatin oral biyoyararlanımı, diğer statinlere nazaran daha düşük olduğu için greyfurt suyunun etkinliği en çok bu statinler üzerinde belirgindir [30,31]. Öte yandan; pravastatin, fluvastatin ve rosuvastatin greyfurt suyu ile etkileşme göstermemiş statin grubu ilaçlardır. Olası bir etkileşmeden kaçınmak için alternatif olarak değerlendirilebilirler [23,28,30].

İmmünoşüpresanlar: Organ nakli olmuş kişilerde yani transplant hastalarında lipit bozuklukları ve kardiyovasküler hastalıklar daha sık görülür [23]. Bu nedenle lipit düşürücü ilaçlar ve siklosporinin eş zamanlı kullanımı sık karşılaşılan bir durumdur. Siklosporin, hastanın nakledilen organı kabul etmesi için verilmesi zorunlu olan ve immün sistemi baskılayan bir ajandır. Siklosporin, bazı membran taşıyıcılarının ve aynı zamanda da CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür [23,32]. Pravastatin ve rosuvastatinin plazma konsantrasyonlarını belirgin derecede yükseltir. Fluvastatin, statinler arasında siklosporinin etkilerine en az duyarlı olanıdır. Ancak siklosporin-statin etkileşmesinin bireysel farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır. Statin-siklosporin eş zamanlı kullanımına bağlı rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir [16,23].

Kas hasarının artma riskine rağmen, düşük dozlarda kullanıldığında statinlerin siklosporin ile etkileşim riski oldukça düşüktür. Atorvastatin kullanımı 10mg'ı, lovastatin kullanımı 20mg'ı, rosuvastatin kullanımı ise 5mg'ı aşmamalıdır. Fluvastatin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Pravastatin kullanımı ise önerilmez [23,32].

Makrolit Antibiyotikler: Klaritromisin ve eritromisin, statinler ile birlikte kullanımına bağlı miyopati ve rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Bu yan etkiler özellikle yüksek doz statin kullanımında belirginleşir [23]. Lovastatin ve simvastatin kullanımından kaçınılmalıdır. Atorvastatin kullanımı 20mg'ı aşıyorsa dikkatli olunmalıdır [1,16,23].

Proteaz İnhibitörleri: Ritonavir ve lopinavir, güçlü CYP3A4 inhibitörleridir [23]. Lovastatin ve simvastatinin EAA'larını 20 kat artırabilirler. İlaç etkileşimi sonucunda ciddi rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Lovastatin ve simvastatin kullanımından kaçınılmalıdır. Atorvastatin kullanımı günlük 20mg'ı, rosuvastatin kullanımı ise günlük 10mg'ı aşmamalıdır [16,23].

Antiaritmikler: Amiodoron gibi CYP3A4/CYP2C9 inhibitörü antiaritmik ilaçlar, statinlerin plazma düzeyini yükselterek miyopati oluşma riskini artırır [1,24]. Ciddi rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Lovastatin kullanımı günlük 40mg'ı, simvastatin kullanımı ise günlük 20mg'ı aşmamalıdır. Fluvastatin kullanımında dikkatli olunmalıdır [16,23].

Fibratlar: Gemfibrozil, güçlü bir metabolizma inhibitörüdür [33]. Lovastatinin EAA'sını 6 kat artırabilmektedir. Ciddi rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Fluvastatin ve pravastatin ile birlikte kullanıldığında miyopati riski daha düşüktür [23,33,34]. Rosuvastatin veya simvastatin kullanımının günlük 10 mg'ı aşmaması tavsiye edilir. Lovastatin kullanımı ise günlük 20 mg'ı aşmamalıdır [16,34].

5.2. Statinlerin Plazma Konsantrasyonlarını Azaltan Ajanlar

Sitokrom P450 enzim indüksiyonu yapan maddeler statinlerin plazma konsantrasyonlarını azaltabilmektedir [16,23]. Tablo 4'de CYP enzim indüksiyonu yaparak statinlerin plazma konsantrasyonlarını azaltan ajanlar gösterilmiştir.

Tablo 4. Sitokrom p-450 Enzim İndükleyicileri [16].

<i>Antitüberkülozlar</i>	<i>Antiepileptikler</i>	<i>Diğer</i>
Rifampin	Fenitoin ve karbamazepin	<i>Hypericum Perforatum</i> (sarı kantaron)

Antitüberkülozlar ve Antiepileptikler: Rifampin ve diğer sitokrom enzim indükleyicileri, statinlerin EAA'larını önemli ölçüde azaltabilir [23]. Karbamazepinin, simvastatin EAA'sını

belirgin derecede azalttığı tespit edilmiştir [16,27]. Fluvastatin ve pravastatin üzerindeki etkisi ise daha azdır. Rifampin gibi güçlü enzim indükleyicilerini kullanan kişilerin, atorvastatini sabah yerine gece alması tavsiye edilir. Enzim indükleyicileri, rosuvastatinin plazma konsantrasyonlarını da bir dereceye kadar etkilerler [16,23].

***Hypericum perforatum* (Sarı kantaron):** Sarı kantaron, sitokrom P450 enzim sistemini indüklediği için statinlerin plazma konstantrasyonlarını azaltır [23,35]. Özellikle simvastatin ve atorvastatin ile belirgin etkileşme gösterir. Klinik çalışmalar, *Hypericum perforatum* ekstresinin, simvastatinin plazma seviyesini ve sağlıklı gönüllülerde atorvastatinin etkinliğini azalttığını göstermiştir [36]. Buna bağlı olarak, kandaki LDL ve total kolestrol seviyelerinde önemli artış gözlenmiştir. Hastalar ve hekimler dikkatli olmalı; bitkisel preparat kullanımı gerekliyse, statin dozu artırılmalıdır [35,36].

5.3. Statinlerin Diğer İlaçlar Üzerine Etkileri

Statinler de etkileştikleri bazı ilaçlar gibi, sitokrom P450 enzim sistemini inhibe ederler [23,37]. Birçok statinin, varfarinin antikoagülan etkinliğini hafifçe artırdığı bildirilmiştir. Antikoagülan tedavisine statin eklendiğinde veya çıkarıldığında, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerleri yakından takip edilmelidir [37].

Özellikle simvastatinin ve atorvastatinin yüksek dozlarda, digoksinin plazma konsantrasyonunu % 20'ye kadar artırabildiği saptanmıştır. Bu etkileşmenin klinik önemi az olsa da dikkatli olunmalıdır [23,38].

6. Statinlerin Gebelik Kategorisi ve Laktasyon Döneminde Kullanımı

Statinler, gebelik döneminde kesinlikle kullanılmaması gereken ilaçlardır [39]. Hayvan ve insan deneylerinde; fetal riskleri açıkça ortaya konmuş ve hamile kadınlarda faydalarına oranla risklerinin daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle X kategorisinde yer alırlar [39,40].

Hiperlipidemi tedavisindeki etkinlikleri kanıtlanmış olan statinlerin, gebelik döneminde kullanılmaması; gebe kadınlarda büyük sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle statinlerin, teratojenik etkinlikleri ile ilgili çalışmalar günümüzde de sürmektedir [40].

Laktasyon döneminde kontrendikedirler [41]. İnsan sütüne geçip geçmedikleri hakkında yeterli kanıtlar olmamakla birlikte emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyon riski, statinlerin laktasyon döneminde kullanımını kısıtlamaktadır [39,41].

7. Sonuç

Statinler, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi amacıyla; serum kolesterol düzeylerini düşürmek için en sık kullanılan ilaç gruplarından biridir. LDL kolesterolün düşürülmesinde en güçlü ve en etkin ilaç grubu olarak öne çıkarlar.

Statinler, genellikle iyi tolere edilmelerine karşın tedavi sırasında miyopati ve karaciğer enzimlerinde artış ve nadiren de ciddi bir yan etki olan rabdomiyoliz gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Statinlerin bazı ilaçlarla ve greyfurt suyu gibi gıdalarla etkileşme gösterebilmesi de önemlidir. Özellikle, yüksek dozlarda veya kendileriyle etkileşen ilaçlarla birlikte kullanıldıkları zaman yan etki riskleri artmaktadır. Statin kullanan hastalarda yan etki riski ve ilaç etkileşmeleri olasılığı dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Kayaalp SO: Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1. Cilt. Pelikan Yayıncılık; Ankara, Türkiye, 2012.
2. Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, Chang X, Chan C, Bai Y, Cheng N: Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016, 254:215-227.
3. Oktay Ş. Hipolipidemik İlaçlar. In: Dökmeci İ (eds), İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul, Türkiye. 1992: pp 276-284.
4. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 2. Feryal Matbaacılık; Ankara, Türkiye,1990.
5. Kayaalp SO: Tıbbi Farmakoloji Gözden Geçirme Kitabı. Hacettepe Taş Kitabevi; Ankara, Türkiye,1995.
6. Ferah I, Avşar Ü, Albayrak A: Statinler söylenildiği gibi güvenilir ilaçlar mıdır? Endikasyon ve risk açısından statinler. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2014, 5(4):341-346.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Lipit Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Pelin Ofset Matbaacılık; Ankara, Türkiye, 2015.
8. Lim B, McCormack R, O'Loughlin C, Ramphul M, Sehmer B: Statins: A review of benefits and risks. *Trinity Student Medical Journal* 2007, 14(8):52-56.
9. Ertaş FS: Yaşam Boyu Tedavi Perspektifinde Statinler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2009, 37(2):29-36.
10. Sikora J, Kostka B, Marczyk I, Krajewska U, Chałubiński M, Broncel M: Effect of statins on platelet function in patients with hyperlipidemia. *Archives of Medical Science* 2013, 9(4):622-628.
11. Abacıoğlu N, Onursal E, Hatunoğlu K, Abacıoğlu H: Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi Güncel Farmalist. Palme Yayıncılık; Ankara Türkiye, 2010.
12. García MJ, Reinoso RF, Sánchez Navarro A, Prous JR: Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 2003, 25(6):457-481.
13. Plakogiannis R, Cohen H: Optimal low-density lipoprotein cholesterol lowering-morning versus evening statin administration. *Annals of Pharmacotherapy* 2007, 41(1):106-110.
14. Causevic-Ramosevac A, Semiz S: Drug interactions with statins. *The Journal of Croatian Pharmaceutical Society* 2013, 63(3):277-293
15. Golomb BA, Evans MA: Statin Adverse Effects: A Review of the Literature and Evidence for a Mitochondrial Mechanism. *American Journal of Medicine* 2008, 8(6):373-418.
16. JR Gillet RC, Clark R, Norrell A: Considerations for Safe Use of Statins: Liver Enzyme Abnormalities and Muscle Toxicity. *American Family Physician* 2011, 83(6):711-716.
17. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B: Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology* 2016, 67(20):2395-2410.
18. Saxon DR, Eckel RH: Statin Intolerance: A Literature Review and Management Strategies. *Progress in cardiovascular diseases* 2016, 59(2):153-164.
19. Samaras K, Brodaty H, Sachdev PS: Does statin use cause memory decline in the elderly?. *Trends in cardiovascular medicine* 2016, 26(6):550-565.
20. Rojas-Fernandez C, Hudani Z, Bittner V: Statins and cognitive side effects: what cardiologists need to know. *Cardiology clinics* 2015, 33(2):245-256.
21. Tunca M: Yaşlılarda İlaç Etkileşimleri ve Klinik Önemi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2006, 9(özel sayı):45-48.

22. Goh IX, How CH, Tavintharan S: Cytochrome P450 drug interactions with statin therapy. Singapore Medical Journal 2013, 54(3):131-135
23. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT: Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2006, 80(6):565-581.
24. Moßhammer D, Mörike K, Schaeffeler E, Schwab M: Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. British Journal of Clinical Pharmacology 2014, 78(3):454-466.
25. Süzer Ö, Neşetoğlu R, Baruksal G, Dedeoğlu BD: İlaç Grupları ve İlaçlar İçin İlaç Etkileşim Örnekleri. Klinik Gelişim Dergisi 2008, 21(2):46-67.
26. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT: Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1998, 63(3):332-341.
27. Kırılmaz B: Yaşlılarda Kardiyovasküler İlaçların Etkileşimi ve Yan etkileri. Turkish Journal of Geriatrics 2010, 13(özel sayı):107-113.
28. Bushra R, Aslam N, Khan AY: Food-Drug Interactions. Oman Medical Journal 2011, 26(2):77-83.
29. Genser D: Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. Annals of Nutrition&Metabolism 2008, 52(1):29-32.
30. Kiani J, Imam SZ: Medicinal Importance of Grapefruit Juice and Its Interaction with Various Drugs. Nutrition Journal 2007, 33(6):1-9.
31. Bailey DG, Dresser G, Arnold MO: Grapefruit-Medication Interactions: Forbidden Fruit or Avoidable Consequences. Canadian Medical Association Journal 2012, 185(6):507-514.
32. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R: Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. The Journal of the American Medical Association 2004, 292(21):2585-2590.
33. İşçi AZ, Aktaş G, Karaçay S, Şavlı H: Statin ve Fenofibrat Birlikte Kullanımına Bağlı Rabdomiyoliz: Bir Olgu Nedeniyle. Abant Medical Journal 2013, 2(2):171-172.
34. Backes J, Gibson CA, Howard PA: Optimal lipid modification: the rationale for combination therapy. Oxford Journals 2005, 1(4):317-331.
35. Borrelli F, Izzo AA: Herb-Drug Interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*):an Update on Clinical Observations. The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal 2009, 11(4):721.
36. Varel M. *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron). In: Demirezer LÖ (eds), FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler [Elektronik Sürüm]. Akademisyen Kitabevi; Ankara, Türkiye. 2011.
37. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang Y, Hennessy S: Fibrate/Statin Initiation in Warfarin Users and Gastrointestinal Bleeding Risk. American Journal of Medicine 2011, 123(2):1-14.
38. Lennernäs H: Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. Clinical pharmacokinetics 2003, 42(13):1141-1160.
39. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G: Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. Journal of obstetrics and gynaecology Canada 2007, 29(11):906-908.
40. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA: The risk of statin use in pregnancy: A systematic review. Journal of Clinical Lipidology 2016, 10(5):1081-1090.
41. Henck JW, Craft WR, Black A, Colgin J, Anderson JA: Pre- and postnatal toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in rats. Toxicological Sciences 1998, 41(1):88-99.