

Koroner Arter Hastalığı Bulunan Populasyonda, Atorvastatin Tedavisi ile C- Reaktif Protein Seviyesinde Azalma[¶]

DECREASE IN C-REACTIVE PROTEIN LEVEL BY ATORVASTATIN TREATMENT IN POPULATION WITH CORONARY ARTERY DISEASE

İlgın KARACA*, Mehmet AKBULUT*, Erdoğan İLKAY**, Murat PEKDEMİR***, Naci COŞKUN****, Nadi ARSLAN*****

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,

** Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi İlk ve Acil Yardım AD,

**** Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,

***** Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji AD, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Aterosklerozun ve komplikasyonlarının oluşumunda inflamatuvar mekanizmaların rolü bilinmektedir. Sirkülasyondaki inflamatuvar markırlara bakılarak kardiyovasküler hastalıklarda prognoz belirlenmesi mümkündür. İnflamatuvar markırlar içinde üzerinde en çok çalışılan C-reaktif protein (CRP)'nin, koroner arter hastalıklı populasyonda yüksek seyretmesi, kötü prognoz belirleyicisi olarak kabul görmektedir. Önceki bulgular, endotelial seviyede direk inflamatuvar etkinin, CRP'yi yükseltebileceği yönündedir. Çalışmanın amacı, 20 mg atorvastatin'in koroner arter hastalıklı populasyonda, CRP üzerine etkisine bakarak antiinflamatuvar etkisini değerlendirmektir.

Materyal-Metod: Çalışmaya %61.5'si anstabil, %38.5'i stabil anjina pektoris tanısı almış 78 hasta alındı (yaş ortalaması 52 ± 18; 49 erkek, 29 kadın). Tüm hastaların, bazal CRP ve LDL-kolesterol değerlerine bakıldıktan sonra, 2 gruba ayrıldı. Atorvastatin grubuna klasik antianjinal tedavi (β bloker, nitrat ve aspirin)'e ek olarak 20 mg/g atorvastatin verildi (n=46). Kontrol grubuna sadece klasik antianjinal tedavi verildi (n=32). Dört haftalık tedavi sonrasında aynı ölçümler tekrarlandı.

Bulgular: Atorvastatin grubunda başlangıç CRP değeri 20.3 (%95,8CI.9-31.8)'den; 10.8 (%95CI, 2.7,18.9)'a düştü (p<0.001). Kontrol grubunda, CRP değeri 17 (%95CI, 13.1-2.1)'den; 12.77 (%95 CI, 9.7-15.9)'a düştü (p<0.01). Atorvastatin grubunda plazma CRP'sindeki azalma, kontrol grubuna oranla fazlaydı (p=0.003).

Sonuç: Koroner arter hastalığı bulunan populasyonda, statinlerin CRP düzeyini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdikleri ve LDL-kolesterol'ü azaltmasından bağımsız olarak, aterosklerozun stabilizasyonuna olumlu etki gösterdiği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Atorvastatin, C-Reaktif Protein, İnflamasyon

T Klin Kardiyoloji 2002, 15:373-376

Summary

Purpose: Role of inflammatory mechanisms in the formation of atherosclerosis and its complications is known. High course of CRP which is inflammation markers in population with coronary artery disease is regarded as an indicator of poor prognosis. Previous findings demonstrate that direct inflammatory effect in endothelial level may increase CRP. Purpose of the study was to evaluate antiinflammatory effect of 20 mg atorvastatin in population with coronary artery disease by leacking of its effect on CRP.

Material-Method: Following detection of basal CRP and LDL cholesterol values in all patients. Group of atorvastatin (n=46): 20 mg/day atorvastatin was given in addition to classic antianginal treatment (Beta blocker, nitrate and aspirin). Group of plesebo (n=32): Classic antianginal treatment was given. Following 4 week treatment some measurements were repeated.

Results: In Group of atorvastatin, beginning CRP value decreased from 20.3 (95% CI, 9-31.8) to 10.8 (95% CI, 2.7-18.9) (p<0.001). In Group of plesebo CRP value decreased from 17 (95% CI, 13.1-21) to 12.77 (95% CI, 9.7-15.9) (p<0.01). Decrease in group of atorvastatin was more than in group of plesebo (p=0.003).

Conclusion: It was demonstrated that in population with coronary artery disease statins showed antiinflammatory effect by decreasing CRP level, had positive effect in stabilization of atherom plaque independent of the LDL cholesterol.

Key Words: Atorvastatin, C-Reactive Protein, Enflamation

T Klin J Cardiol 2002, 15:373-376

Sistemik inflamasyonun hassas bir markırı olan C-Reaktif Protein (CRP)'nin plazma konsantrasyonunun yüksek seyretmesi hem sağlıklı bireyler-

de (1), hem de aterosklerotik kalp hastalarında (2) kardiyovasküler olaylar için yüksek risk oluşturmaktadır. Önceki çalışmalarda, aterosklerozun

linik seyrinde, plasma CRP'inde yükselmeler bildirilmiştir. Bu durumun nedeni, CRP'nin direk olarak endotelial seviyedeki inflamasyonun göstergesi olabileceği yönündedir (3). Bununla birlikte kronik sistemik inflamatuvar hastalıklarda, yüksek plasma CRP düzeyi, aterosklerotik kap hastalıklarının prognozunu olumsuz etkilemektedir. İster sekonder olsun, isterse direk ilişkiye bağlı olsun, CRP'nin serumda yüksek seyretmesi, aterosklerotik kalp hastalığında kötü prognoz ile birlikte (4).

Hidroxymethylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitörleri (Statinler)'nin kardiyovasküler mortalite ve morbititede önemli azalmalar sağladığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Kardiyovasküler olaylardaki azalma, statinler ile sağlanan düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C)'de sağlanan düşme ile lineer değildir (5). Ridker ve ark (2) pravastatin ile yapılan 5 yıllık tedavide CRP'de plaseboya göre % 22 düşme rapor etmişlerdir. Bu çalışmada pravastatin grubundaki ortalama CRP, LDL-C'ün düşük olduğu plasebo alt grubundaki CRP'den anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Statinlerle yapılan uzun süreli benzer çalışmalarda, plasma CRP seviyesinde anlamlı azalmalar rapor edilmiştir (6,7). Yine de bu etkinin kullanılabilirliği, başlama hızı, doz cevap karakteristiği kesin değildir (6). Biz çalışmamızda, koroner kalp hastalığı bulunan populasyonda, kısa süreli atorvastatin'in tedavisinin plasma CRP üzerine etkisini araştırdık. Beraberinde atorvastatin'in plasma LDL-C de sağladığı değişiklik ile CRP deki oluşturduğu değişikliğin ilişkisini araştırdık.

Materyal Metod

Hasta Grubu: Çalışmaya 78 hasta (%61.5 anstabil, % 38.5 stabil anjina pektoris) dahil edildi (yaş ortalaması 52 ± 18 ; 49 erkek, 29 kadın). Hastalar atorvastatin ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Stabil anjina pektoris ve anstabil anjina pektorisli hastaların gruplara dağılımı arasında fark yoktu ($p>0.05$). Akut miyokard infarktüsli vakalar, nekrotik dokunun direk inflamasyonu stimüle edici etkisinden kaçınmak için, çalışma dışı bırakıldı. Göğüs ağrısı ile kliniğe başvuran hastalardan

0-6-12-18 ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinden kreatin fosfokinaz (CK) ve kreatin fosfokinaz-MB (CK-MB) enzimlerine bakıldı. CK-MB değeri, total CK'nın % 5'inden fazla ise, bu vakalar akut miyokard infarktüsü olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edilmedi.

Anstabil anjina pektoris (UAP): Yeni başlayan anjinal ağrı (60 gün içinde), kreşanto anjina pektoris ve istirahatte anjinal ağrı olması olarak kabul edildi.

Stabil anjina pektoris (SAP): Efor ile gelen, 20 dakikadan az süren, dinlenme ya da sublingual nitrat kullanımı ile geçen, değişmeyen karakterdeki göğüs ağrıları olarak kabul edildi. Hastaların hiçbiri daha önceki yaşantılarında miyokard infarktüsü tanısı almamıştı ya da tanı aldı ise, üzerinden en az 6 ay süre geçmişti. Yetmişsekiz hastanın 50'sine (%64.1), taburcu öncesi koroner anjiyografi uygulandı ve bunları %75'ine koroner revaskülizasyon (Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti ya da aorta koroner bypass) uygulandı. Hastaların 64 (%82)'ü daha önceden 100-300 mgr/gün aspirin tedavisi almaktaydı. Ondördü (%17.9) ise ACE inhibitörü kullanmaktaydı.

Elektrokardiyografi: Hiçbir hastanın elektrokardiyogramında ST elevasyonu bulunmuyordu. 78 hastanın 19'unda, ağrı esnasında ST çöküklüğü ya da T dalga inversiyonu şeklinde elektrokardiyogram değişikliği saptandı.

Kardiyak enzimler:Hastaneye kabulden sonra 0-6-12-18 ve 24 saatlerde bakıldı. Hiçbir hasta da, CK ya da CK-MB yüksekliği yoktu.

Tüm hastalara çalışma süresi boyunca, American Heart Association step 1 diyeti verildi. Hastalar atorvastatin grubu (n=46) ve kontrol grubu (n=32) olarak randomize edildi. Kontrol grubu plasma LDL-C seviyesi 130 mg/dlt altında olan hastalardan seçildi. Tüm hastalar klasik antianjinal tedavilerine devam etti (aspirin 100 mgr/gün, betabloker, kalsiyum kanal blokeri, oral ya da sublingual isosorbit dinitrat). Dört haftalık süre sonunda atorvastatin grubuna, klasik antianjinal tedaviye ek olarak 20 mgr/gün atorvastatin verildi. Atorvastatin tedavisi öncesi tüm hastalardan CRP, Total kolesterol (TC), LDL-C, yüksek dansiteli

lipoprotein kolesterol (HDL-C) ölçümü için, kan örneği alınarak – 70 derecede saklandı. C-Reaktif protein ölçümleri turbidimetrik yöntem ile SPACE marka cihaz ile kantitatif olarak bakıldı. Kontrol ve atorvastatin grubunda 4 hafta süre ile tedaviye devam edildikten sonra aynı ölçümler tekrarlandı. Kan sonuçları, gruplardan habersiz kişilerce değerlendirildi.

İstatistik: Ortalama CRP değerlerinin takip süresince değişikliğini anlamlılığını değerlendirmede “paired t testi” kullanıldı. LDL-C ya da HDL-C seviyesindeki değişikliklerle ilişkiyi değerlendirmede “Correlation coefficients” kullanıldı. LDL-C, HDL-C seviyeleri ile CRP arasındaki korelasyonu ölçmede “Lognormalized values” kullanıldı.

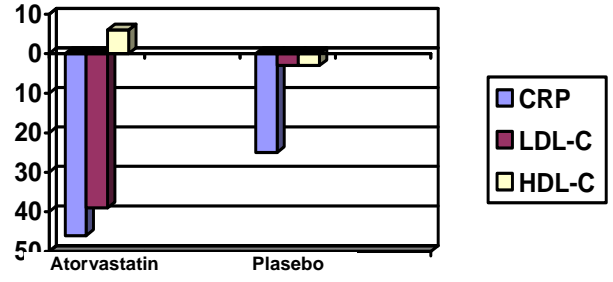
Sonuçlar

Dört haftalık tedavi sonunda, atorvastatin grubunda CRP değeri 20.3 mgr/dlt (%95 Cl. 9-31.8)’den 10.8 mgr/dlt’e (%95 Cl, 2.7-18.9)’a, %46.79’a düşme kaydedildi (p<0.001). Kontrol grubunda CRP değeri; 17 mgr/dlt (%95Cl. 13.1-21)’den, 12.77 mgr/dl (%95Cl. 9.7-15.9)’a %24.88 azalma kaydedildi (p<0.003).

Atorvastatin grubunda 4. hafta sonunda LDL-C 140.3 ± 38.8 mgr/dlt’den 85.4 ± 28.8 mgr/dlt’e % 39.2 düşme gözlenirken (p<0.01); HDL-C de 47 ± 12.5 mgr/dlt ‘den 50.1 ± 13.1 mgr/ dlt’e % 6 artış saptandı (p>0.05). Kontrol grubunda LDL-C 108.1 ± 13.8 mgr/dlt’den 105.6 ± 11.3 mgr/dlt’e % 2.7 değişim gözlenirken (p>0.05); HDL-C de 42 ± 8.2 mgr/dlt ‘den 40.4 ± 4.5 mgr/ dlt’e % 2.7 değişim saptandı (p>0.05) (Şekil 1). Corelasyon Coefficients ile atorvastatin grubun da CRP de oluşan değişikliğin büyüklüğü ile LDL – C’de oluşan değişikliğin büyüklüğün arasındaki korelasyon ölçüldü (r=0.08). Sonuçta aralarında herhangi bir korelasyon saptanmadı. HDL-C’deki artış büyüklüğü (r=0.04) ile, CRP deki azalmanın büyüklüğü arasında korelasyon bulunamadı.

Tartışma

Bu çalışmada, 78 aterosklerotik kalp hastasında (klinik olarak % 61.5 UAP, %38.5 (SAP), 20 mgr/gün atorvastatin ile plasma CRP’inde, pleseboya göre anlamlı düşme sağlandı. Atorvastatin ile LDL-C de sağlanan azalmanın



Şekil 1. Atorvastatin ve plesebo ile 4 hafta sürelik tedavi sonucunda, CRP, HDL-kolesterol ve LDL-Kolesterol seviyelerindeki değişiklik.

büyüklüğü ile CRP’deki değişimin büyüklüğü korele değildi.

Ridker ve ark (7), cerivastatin ile 8 haftalık tedavide CRP’deki azalmayı %13.3 bulmuştur. Cholesterol, and Reccurrent Events (CARE) çalışmasında (2), pravastatin ile 5 yıllık takipde CRP’de benzer oranda azalma saptanmıştır. Lovastatin ile yapılan Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS) çalışmasında (8), plasma CRP’inde ki azalma %14.8 olarak rapor edilmiştir. Her 3 çalışmada da bulgularımız ile uyumlu olacak şekilde, statinler ile sağlanan LDL-C’deki değişimden bağımsız olarak, plasma CRP’inde azalma gözlenmiştir. Bizim atorvastatin’le bulduğumuz plasma CRP’indeki %46.79’lık düşme, değişik statinlerle yapılan benzer çalışmalara göre yüksek bir değer olarak kabul edilebilir. Bu farklılığı vakalarımızı aterosklerotik populasyondan seçmemize bağlayabiliriz. Bir diğer neden de, değişik statinlerin antinflatuar etkilerinin farklı olabileceğidir (9). Vakalarımızın %61.5’ünü oluşturan UAP’in seyri esnasında akut faz reaktanlarında artış daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (4). Genellikle UAP’li hastalarda semptomların başlamasından, 48-72 saat sonra plasmada CRP pik yapar, yarılanma ömrü kanda yaklaşık 19 saattir. Bu sürenin sonunda kanda düşmeye başlar, fakat hastaların %45’inde, 3 ay süre ile kanda normalin üstünde CRP düzeyi vardır. CRP’nin yüksek seyrettiği subgrubun kötü prognoz ile beraber olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (10). Hasta grubumuzun %38.5’ini oluşturan SAP’ın seyrinde de, plasma CRP’nin yükseldiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (11).

CARE çalışmasında (2), plesebo grubunda 5 yıllık takip süresince plazma CRP'sinde artış eğilimi gözlenmiştir. Bizim çalışmamızın plesebo grubunda ise CRP, düşme eğiliminde gözlenmiştir. Bu farklılık hasta popülasyonumuzun aterosklerotik kalp hastalarından oluşması ya da takip süremizin kısalığı ile ilişkili olabilir.

Değişik statinlerin CRP üzerine etkinliğini gösteren çalışmaların sonucunda (2,6-8), CRP'nin zaman içindeki seyri statinlerin etkinliğine bağlan- sa da, doz cevap verileri kesinlik kazanmamıştır. Önceleri statinlerin CRP üzerine etkinliğinin 1-5 yıl içinde geliştiği düşünülürken (7), Ridger ve ark (6) primer hiperkolesterolemili hasta grubunda, 8 haftalık tedavi süresinde, serivastatin'in plazma CRP'sini düşürdüğünü göstermiştir. Aynı çalışmada doz artırımı ile, CRP üzerine ek bir etkinin oluşmadığı rapor edilmiştir. Sonuçta biz, 4 haftalık tedavi protokolüyle atorvastatin'in (20 mgr/gün) plazma CRP'sinde anlamlı azalmaya neden olduğunu gösterdik. Böylelikle kısa süreli tedavi protokollerinde de atorvastatin'in CRP üzerine olumlu etkisi olduğunu gösterdik. Ek olarak statinlerin, LDL-C'den bağımsız olarak atherom plağının stabilizasyonuna etkili oldukları hipotezini destekledik. Physicians Health Study (12) çalışmasında, yüksek kardiyovasküler risk altında olduğu gösterilen, düşük kolesterol seviyesine sahip fakat yüksek plazma CRP değeri bulunan kişilerin, primer ve sekonder profilaksisinde statin tedavisinin etkinliğini araştıran, ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N.Engl J Med. 1997;336:973-9.
- 2- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E, for the Cholesterol, and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial

dial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation 1998;98:839-44.

- 3- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000;102:2165-8.
- 4- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. Enhanced Inflammatory Response in Patients With Preinfarction Unstable Angina. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1696-703.
- 5- Sacks FM, Ridker PM, Lipid lowering and beyond: results from the CARE study on lipoproteins and inflammation. Cholesterol and Recurrent Events. Hertz 1999;24:51-6.
- 6- Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-Reactive Protein With Cerivastatin Among 785 Patients With Primary Hipercholesterolemia. Circulation 2001; 103: 1191-3.
- 7- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Braunwald E, for the Cholesterol, and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-Term Effect of Pravastatin on Plasma Concentration of C-Reactive Protein. Circulation 1999; 100: 230-5.
- 8- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueger W, Gotto AM, for the AFCAPS/TexCAPS Research group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279: 1615-22.
- 9- Strandberg TE, Vanhannan H, Tikkanen MJ. Effect statin on C-Reactive protein in patient with coronary artery disease. Lancet 1999; 353: 118-9.
- 10- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999; 99:855-60.
- 11- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR. Prognostic value of C-Reactive protein and plasma Amlid A Protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331: 417-24.
- 12- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of the first myocardial infarction. Circulation 1998; 97:2007-11.

Geliş Tarihi: 16.01.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ilgın KARACA
Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi
Kardiyoloji AD, ELAZIĞ

¶Araştırma makalesi XVII. Ulusal kardiyoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.