

Statin Kullanımına Eşlik Eden Bellek Kaybı / *Statin-associated Memory Loss*

Literatürdeki Bu İlginç Fenomen Üzerine Görüşler

Oğuz Tanrıdağ

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroloji Servisi, İSTANBUL

ABSTRACT

Statin-Associated Memory Loss/Comments on this Interesting Phenomenon in the Literature

In contrast to the well known cardiovascular benefits, the effects of statins on cognition and neuronal function have not been well established. There are conflicting impressions in the literature, whether they might have some benefits on cognition or adverse effects of memory loss or amnesia. Experimental studies have shown that cholesterol-fed wild-type rabbits develop pathology similar to that of Alzheimer's Disease, namely amyloid plaques. On the contrary, reduced cholesterol can inhibit b-amyloid synthesis. On the other hand, published case reports have linked statin intake might cause worsening memory problems and/or acute memory loss. Since cholesterol synthesis is essential for the metabolism of neurons, the hypothesis represented in the case reports deserves further attention for such a link between statins and the memory loss. In the study of Wagstaff et al, they searched the MedWatch drug surveillance system of the FDA from 1997 and 2002 published literature using MEDLINE and prescribing information of anti-statins. In conclusion, it is reported that statins may occasionally be associated with the cognitive worsening, though mechanism is uncertain.

Keywords: statins, memory loss

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Oğuz Tanrıdağ

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroloji Servisi Kadıköy İstanbul

Tel: 0216 346 26 00 - 2503 oguztanridag@superonline.com

GİRİŞ

Statinlerin kimyasal yapısı, işlevleri ve özellikle kardiyovasküler hastalarda kullanımlarıyla ilgili bilgiler yukarıda ayrıntılarıyla incelenmiştir. Bu irdeleme yazısının esas amacı, son yıllarda giderek yaygınlaşan statinlerin nörolojideki kullanımıyla ilgili olarak literatürde raslanan bazı olgu raporları temelinde, ortaya çıkan ilginç bir fenomeni irdelemektir. Bu fenomen, adı geçen kullanım sırasında bazı olgularda ortaya çıkan ve yazarlarının çoğu tarafından bu kullanım ile ilişkilendirilen bellek kaybıdır. Bu fenomenin varlığını araştıran sistematik derleme yazısı *Pharmacotherapy Dergisi*'nde 2003 yılı içinde yayınlanmış olan ve toplam 60 olguyu kapsayan çalışmadır⁽¹⁾.

Yazının girişinde statinler ile ilgili bilinen kimyasal ve işlevsel bilgiler verildikten sonra literatürde konuyla ilgili olarak yer alan ve aslında kardiyovasküler hastalardaki kullanım ile ilgili çalışmaların ancak ufak bir yüzdesini oluşturan çalışmalardaki iki farklı izlenim anılmaktadır. Bu eğilimlerin

birincisi, daha güçlü ve deneysel çalışmalardan elde edilen izlenimdir ki, buna göre kolesterolden zengin beslenme deney hayvanlarında amiloid plak formasyonunu arttırmakta ve Alzheimer Hastalığı'ndakine benzer bir patoloji ortaya çıkarmaktadır. Buna ek olarak, kolesterolün azaltılmasıyla da beta-amiloid sentezinin azaldığı belirtilmektedir. Bu sonuçları destekler biçimde, statinlerin kullanımıyla demans riskinin azaldığı gözlemleri de yazıda kaynaklarla anılmaktadır. Fakat yazarların da andığı üzere, konu kardiyovasküler hastalarda elde edilen sonuçlar gibi tek-yönlü ve kolay anlaşılır boyutta değildir. Ek olarak ifade edilen, teorik bir dayanakla birlikte bu dayanağı çağrıştıran ve farklı izlenim uyandıran olgu raporlarıdır. Teorik dayanak; kolesterol sentezinin nöronların normal işlev görebilmesi için "hayati" önem taşıdığıdır.

Olgu raporlarında ise kullanım sırasında oluşan bellek kayıplarından ya da amnezilerden söz edilmekte, konu statinlerin kognitif kötüleşmeye neden olmasına bağlanmaktadır.

Araştırma Metodları

Yazarlar statin kullanımına eşlik eden kognitif kötüleşme bulgularının araştırılmasında 2 yaklaşımdan faydalanmışlardır. Bunlardan birincisi, MedWatch veri tabanında Kasım 1997 ile Şubat 2002 arasında yer alan, simvastatin, pravastatin ve atorvastatin'le ilgili kognitif bozukluk verilerinin araştırılması, ikincisi ise Ocak 1980-Eylül 2002 dönemini kapsayan benzeri türde bir MEDLINE araştırmasıdır. Bu araştırmalar sonucunda adı geçen ilaçların kullanımı sırasında, onların kullanımına yorulan 60 kötüleşme raporu bulunmuştur.

MedWatch Sonuçlarının Yorumlanması

Olgu Verileri

Saptanan 60 olguda yaş ortalaması 62 (30-84) olup, bu olgulardan 32'si kadın ve 25' erkektir. Üç olguda yaş rapor edilmemiştir. Bellek bozukluğu 24 olguda (%40) yardımcı sağlık personeli, 36 olguda ise hastaların kendileri tarafından rapor edilmiştir.

Bellek Bozukluğunun Tipi

17 olguda kısa dönem bellek bozukluğu, 6 olguda amnezi rapor edilirken, 37 olguda belirgin bir tipe sokulamamıştır. Olguların %50'sinde bellek bozukluğu statin tedavisine başladıktan sonraki ilk 2 ay içinde rapor edilmiştir. Bunlardan 2'sine ait detay mevcuttur. Bunlardan birinde 53 yaşında kadın olguda atorvastatin kullanımına başladıktan bir kaç gün sonra kendi ifadesine göre "ciddi kafa karışıklığı" oluşmuş, unutkanlıkla birlikte ofisinde gördüğü işleri yapamaz

hale gelmiş. Başlangıçtan 5 gün sonra ilacı kesmiş ve bundan da 3 gün sonra normale dönmüş.

İkincisinde, 49 yaşında erkek olguda simvastatin başladıktan 40 gün kadar sonra hemşiresi bellek kaybı, öfke, agresif davranışlar rapor etmiş. Bu bulgular 3 hafta kadar sürdükten sonra ilaç kesilmiş ve 2 hafta sonra olgu normale dönmüş.

Statinin Türü

Olgu raporlarında 36 olgunun Simvastatin, 23 olgunun Atorvastatin, 1 olgunun ise Pravastatin kullandığı belirtilmiştir.

Statin Kesimi ve Sonuçları

Bellek bozukluğu ortaya çıktıktan sonra 33 olguda tedavinin kesilmesi uygulanmış. Bu olguların 14'ünde ilacın kesilmesinden sonra bellek problemlerinin düzeldiği gözlenmiştir.

MEDLINE ARAŞTIRMASI

Bu araştırma sonucu statin eşliğinde bellek kaybı gelişen 2 olguya rastlanmıştır. Bu olgulardan 51 yaşında erkek olan birincisinde, günde 40 mg simvastatin kullanımı sürecinde 12 ay sonra progresif bellek kaybı gözlenmiş ve sonraki 3 ay içinde de kötüleşmeye devam etmiş. Bu problem simvastatin kullanımına yorularak bu ajan kesilmiş ve aynı dozda pravastatin başlanmıştır. Bu değişikliğin ardından bir ay içinde yakınma düzelmiştir. İkinci olgu olan 67 yaşındaki kadında bir yıl boyunca günde 10 mg sorunsuz atorvastatin kullanımının ardından doz 20 mg'a yükseltildikten 2 ay sonra kısa dönem bellek kaybı, emosyonel değişiklikler ve sosyal problemler belirmiştir. Atorvastatin'in kesilmesinin ardından belirgin düzelme gözlenmiştir.

Bu Fenomen Üzerine Düşünceler ve Statin-Kognitif Etkilenme Bağlamında Literatürdeki Durum

Yazarların yaptıklarına araştırma deyiminden çok tarama deyimini uygun düşmektedir. Ancak bu tarama uzun zaman dilimlerini ve ciddi indeksleri kapsayan bir taramadır ve sinyal anlamında bazı izlenimler uyandırmaktadır. Bu satırların yazarının da aralarında bulunduğu kişisel izlenim sahiplerinin deneyimleri de hesaba katıldığında, uyarı ya da sinyal düzeyinde de olsa bu fenomenin üzerine gitmek gerekmektedir.

Alioğlu ve Özmenoğlu'nun da belirttikleri gibi beyindeki kolesterol miktarı 30 gr, diğer bir deyimle vücutta bulunanın 6 misli fazladır⁽²⁾. Kolesterol beyin temel enerji maddelerinden biridir ya da diğer bir deyimle milyarlarca nöronun normal fonksiyon görmelerinde kolesterolün önemli bir rolü vardır. Bu bakımdan kan-beyin bariyerini geçip geçemedikleri konusu bile yeterince aydınlanmamış bir ilaç

grubuyla tedavide daha net bir izlenimin alındığı strok riskinin azaltılması konusunun dışında, kognitif etkilenme riski penceresinden bakıldığında, en azından bazı parametrelere sahip olmanın ve dikkatli davranmanın gerekip gerekmediğinin sorgulanması önemlidir.

Statin kullanımı ve kognitif profille ilgili literatürde hakim olan eğilim, bu tip tedavinin klinik ve patolojik olarak özellikle Alzheimer Hastalığı riskini azalttığıdır⁽³⁻⁵⁾. Ancak statinler arasında kan-beyin bariyerini geçenlerin diğerlerine oranla daha az tavsiye edildiğini bildiren yayınlar da vardır⁽⁶⁾. Bu bilgilerle ilişkili veriler Tablo 1- 4'de gösterilmiştir.

İZLENİMLER

Statinlerin kullanılması sürecinde ortaya çıkabilecek olumlu ya da olumsuz kognitif etkilenmelerin değerlendirilmesinde birden fazla faktörün analizi gerekmektedir. Alioğlu ve Özmenoğlu'nun sundukları bilgilerle birlikte bu yazıda sergilenen farklı düzeylerden ve farklı statinlerle ilgili gerek prospektif randomize, gerekse daha çok gözlemlere dayanan araştırma sonuçları, statin kullanımının kognitif bozukluğa yol açma olasılığını öncelikle teorik bir gerçeğe, ardından da pratikte karşılaşılan bir kaç özel duruma bağlanmaktadır.

Tablo 1. Statinlerin Kognisyon Üzerindeki Etkilerini İnceleyen Prospektif, Randomize, Kontrollü Çalışmalar

| Tedavi | Olgu sayısı | Yaş | Sonuç |
|----------------------------|-------------|-------|--|
| Simvastatin Plasebo | 20536 | 40-80 | Statin ve Plasebo Grupları arasında kognisyona etki bakımından fark yok ⁽⁷⁾ |
| Pravastatin Plasebo | 5804 | 70-82 | MMSE, Kelime Hatırlama, Performans Zamanı bakımından fark yok ⁽⁸⁾ |
| Lovastatin Plasebo | 194 | 24-60 | Kelime Hatırlama Testinde plasebo grubuna göre fark ⁽⁹⁾ |
| Simvastatin Pravastatin | 36 | 40-60 | Fark yok ⁽¹⁰⁾ |
| Simvastatin Pravastatin | 25 | 20-31 | EEG, Uyku, Mood ve Kognisyon üzerine fark yok ⁽¹¹⁾ |
| Simvastatin Plasebo | 44 | 59-77 | BOS, AB40, AB42 üzerinde fark yok ⁽¹²⁾ |

Tablo 2. Statinlerin Kognisyon Üzerine Etkileriyle İlgili Gözleme Dayalı Çalışmalar

| Çalışma Biçimi | Verilen Statin | Hasta | Yaş | Sonuç |
|--|--|----------------------------|-----|--|
| Epidemiyolojik, retrospektif | Atorvastatin Cerivastatin Fluvastatin Pravastatin | 284 Demans, 13 Statin | >50 | Statinlerle rölatif demans riskinde düşme ⁽¹³⁾ |
| | Simvastatin | 1080 Kontrol 104 Statin | | « « |
| Retrospektif, Çok merkezli, Epidemiyolojik | Lovastatin Pravastatin Simvastatin | 4180 2326 3580 | >60 | Lovastatin ve Pravastatin'le AH prevalansı %60-73 düşük ⁽³⁾ |
| Çok merkezli | Tüm statinler | 583 Statin 454 Kontrol | <80 | Modifiye MMSE statin grubunda daha yüksek ⁽⁵⁾ |

Tablo 3. Prospektüs Bilgilerinin Karşılaştırılması

| Statin | Önerilen Doz (mg/gün) | Kognitif Yan etki Frekansı |
|--------------|-----------------------|----------------------------|
| Atorvastatin | 10-80 | <%2 (amnezi) |
| Pravastatin | 10-80 | <%1 (bellek etk) |
| Simvastatin | 5-80 | Belli değil |

Tablo 4. Statinlerin Beyin İşlevlerini Etkilemesinde Potansiyel Mekanizmalar

| Etki | Mekanizma |
|-----------------------------------|--|
| Platelet Aktivitesi | Platelet agregasyonunu ve adhezyonunu azaltır |
| Trombin Üretimi | Trombüs oluşumunu ve trombin parçalayan peptidlerin üretimini azaltır |
| Nitrik Asit Şekillenmesi | Serebral kan akımını artırır ve nitrik oksit toksik üretimini azaltır |
| Antiinflamatuvar Etki | Beta-amiloid peptidleri, proinflamatuvar sitokinleri, adhezyon moleküllerini azaltır |
| Antioksidan Etki | Serbest radikal hasarını ve lipoprotein oksidasyonunu azaltır |
| Kolesterol Sentezinin İnhibisyonu | İyi ya da kötü sonuçları olabilir. Statin lipofilik ise nöron işlevlerini bozabilir |

Teorik gerçek; kolesterol sentezinin ve beyindeki kolesterol miktarının nöron membranının, dolayısıyla da nöronal fonksiyonun sağlıklı kalabilmesi için hayati bir önemi olduğudur. Pratik konular ise statinlerin genel anlamda kullanımının mahsurlu olmasından çok kullanım sırasındaki özel durumlarla ilgilidir. Bu faktörler şöyle değerlendirilebilir;

1. Kullanılacak Statin'in Seçimi

(Yüksek Lipofilite Kan-Beyin Bariyerinden Daha Hızlı Geçiş) Çok sayıda statin'le yapılan çalışmalardan elde edilen izlenim, bu seçimde birbiriyle ilişkili iki unsurun önemini belirginleştirmektedir. Bunlardan birincisi, kullanılan statin'in lipofilik özelliğe sahip olmaması, ikincisi ise kan-beyin bariyerini geçmeme unsurlarıdır. Bu iki unsur arasındaki ilişki yukarıdaki şekilde ifade edilmektedir. Yukarıda sergilenen veriler arasında, bellek kaybı olgularından MedWatch taramasıyla tespit edilenlerin 36'sında ve yine benzeri yakınmalar gelişen MEDLINE olgularından birinde kullanılan statin'in simvastatin olması, aynı biçimde bunu 23 olguyla atorvastatin'in izlemesi ve ilaçlar değiştirildikten sonra yakınmalarda düzelmeler saptanması dikkat çekici

bulunmuştur. Bildirildiğine göre, simvastatin kendi sınıfında en fazla lipofilik özelliğe sahip olan, pravastatin ise en az bu özelliğe sahip olan statinlerdir⁽¹⁾. Yine benzeri kaynaklar atorvastatin'in kan-beyin bariyerini geçmediğini belirtirken, diğerleri aralıklı olarak lipofilik özelliğe sahip olduğunu belirtmektedirler⁽²⁾.

2. Statin'in Dozu

Statin seçimiyle ilgili olarak yapılması gereken değerlendirmeye doz değerlendirmesi de eklenmelidir. Verilerden alınan izlenim, doz yükseldikçe kognitif etkilenmenin belirme olasılığıdır.

3. Statin'in Kullanım Süresi

Statin kullanımı sırasında ortaya çıkan olumsuz kognitif etkilenmelerin yaklaşık %50'sinin ilk 2 ay içinde ortaya çıktığı, diğer etkilenmelerin ise 12. aya kadar varan süreler içinde bildirildiği görülmektedir. Bu nedenle kullanım süresinin uzunluğu bir faktör olarak belirmemektedir.

4. Kognitif Etkilenme Türleri

Kognisyondaki olumsuz etkilenme raporları iki kaynaktan gelmekte olup, bunlar hastaların kendi ifadeleri ve yardımcı sağlık personelinin ifadeleridir. Bu ifadeler dışında olumsuz etkilenmeleri ortaya koyan objektif bir araştırma ve test sonucu yoktur. Bu etkilenmeler arasında "kafa karışıklıkları, dalgınlıklar, iş performansında düşmeler" gibi yakınmalar mevcuttur. Buna karşın, olumlu etkilenme bildirimleri daha çok standardize test sonuçlarına dayanmakta ya da bir değişme rapor edilmemektedir.

4. Kognitif Olumsuzluklar Reversibl'dir

Bu tür etkilenmelerin ortaya çıkışından hatta haftalarca devam etmesinden sonra bile ilacın kesilmesi ya da değiştirilmesinden sonra ortaya çıkmış olan bulgular gerilemekte ve önceki kognitif duruma dönüşmektedir. Olgu raporları bunu doğrulamaktadır.

5. Statinlerin Etki Mekanizmaları

Statinlerin etki mekanizmaları dikkate alındığında kognisyon üzerindeki olumlu etkilerinin daha çok vasküler mekanizmalar üzerinden, olumsuz etkilerinin ise kolesterol sentezinin inhibisyonu üzerinden oluştuğunu söylemek gerçekçi olabilir. Bu bakımdan, olumlu kognitif etkilenmelerin daha çok kronik serebrovasküler yetersizliklerin işin içine karıştığı vasküler demans ve mikst demans olgularında, olumsuz etkilenmelerin ise daha çok dejeneratif demans olgularında ortaya çıkıyor olduğunu varsaymak gerçekçi bir yaklaşım olabilir. İçinde bulunduğumuz koşullarda ve mevcut bilgilerimiz eşliğinde statin kullanımında yarar beklentisinin şu tür bir sıralamasını yapmak bir başka gerçekçi yaklaşım olacaktır. Bunlar kardiyovasküler hastalar, serebrovasküler hastalar ve kognitif yetersizlik hastaları'dır.

KAYNAKLAR

1. Wagstaff LR, Mitton MW, McLendon Arvik B, Doraiswamy PM. Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature. *Pharmacotherapy* 23(7);871-880,2003.
2. Alioğlu Z, Özmenoğlu M. STATİNLER: Etki Mekanizmaları ve Nörolojide Kullanımı. *Türk Nöroloji Dergisi* 10;2 (Dizgide) 2004.
3. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P ve ark. Decrease Prevalance of Alzheimer's disease associated with HMG-Co-A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 57;1439-1443,2000.
4. Rockwood K, Kirkland S, Hogan D ve ark. Use of lipid lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community dwelling elderly people. *Arch Neurol* 59:223-227,2002.
5. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and the cognition in older women. *Arch Neurol* 59:378-384,2002
6. Orsi A, Sherman O, Woldeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss *Pharmacother* 21:767-769,2001.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. Cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22,2002.
8. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB ve ark. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 360:1623-1630,2002.
9. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM ve ark. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 108:538-546,2000.
10. Cutler N, Sramek J, Veroff A ve ark. Effects of treatment with simvastatin and pravastatin on cognitive function in patients with hypercholesterolemia. *Br J Pharmacol* 39:333-336,1995.
11. Harrison RWS, Ashton CH. Do cholesterol-lowering agents affect brain activity? *Br J Clin Pharmacol* 37:231-236,1994.
12. Simonds M, Schwarzler F, Lutjohann D ve ark. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 52:346-350,2002.
13. Jick H, Zornberg GL, Jick SS ve ark. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356:1627-1631,2000.