

Hiperlipidemisi Olan Hastalarda Atorvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin + Ezetimib ve Rosuvastatin + Ezetimib'in Lipid Profili ve Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein Düzeyi Üzerine Olan Etkisi

Uzm.Dr. Serkan ÇAY, Uzm.Dr. Funda TUNA, Uzm.Dr. Burcu DEMİRKAN, Uzm.Dr. Mücahit YETİM
Asis.Dr. Zafer BÜYÜKTERZİ, Asis.Dr. Erkan BAYSAL

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Hiperlipidemi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili majör risk faktörlerinden biridir. Statinler ve yeni tanımlanan bir ajan olan ezetimib hiperlipidemi tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar tek başlarına ve kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir. Ayrıca gösterilmiştir ki bu ilaçlar hsCRP düzeylerini azaltırlar ve bu inflamatuvar belirteç ateroskleroz ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı hiperlipidemisi olan hastalarda atorvastatin, rosuvastatin, atorvastatin + ezetimib ve rosuvastatin + ezetimib'in total kolesterol (TK), LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile hsCRP düzeyleri üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif anlamda 4 hafta boyunca 47 hasta atorvastatin 10-20-40 mg (grup 1), 45 hasta rosuvastatin 10-20 mg (grup 2), 30 hasta atorvastatin + ezetimib 10-20 + 10 mg (grup 3) ve 24 hasta rosuvastatin + ezetimib 10-20 + 10 mg (grup 4) kullandı. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 58 ± 11 idi. Hastaların %60'ı erkekti. Hastaların %66'sı hipertansif, %32'si diyabetik, %23'ünde aile öyküsü, %23'ü sigara içicisi ve %32'sinde koroner arter hastalığı mevcuttu.

Bulgular: Gruplar bazal demografik ve laboratuvar karakteristikleri yönünden iyi eşleşmişti. Dört haftanın sonunda atorvastatin; TK %21, LDL-K %30, TG %22 düşürmüş ve HDL-K %13 artırmıştı. Rosuvastatin; TK %27, LDL-K %41, TG %26 düşürmüş ve HDL-K %25 artırmıştı. Atorvastatin + ezetimib; TK %33, LDL-K %45, TG %31 düşürmüş ve HDL-K %12 artırmıştı. Rosuvastatin + ezetimib; TK %31, LDL-K %49, TG %30 düşürmüş ve HDL-K %22 artırmıştı. Bazalden 4. haftaya kadar ortalama % değişim açısından gruplar arasında artmış HDL-K ve azalmış TG düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Fakat atorvastatin + ezetimib ve rosuvastatin + ezetimib, atorvastatine göre TK anlamlı şekilde azalttı ($p=0.008$ ve 0.013). Ayrıca bazalden 4. haftaya kadar ortalama % değişim açısından gruplar arasında LDL-K düzeylerindeki azalış arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Dört haftanın sonunda hsCRP grup 1'de %11, grup 2'de %23, grup 3'te %38 ve grup 4'de %42 azalmıştı. Buna göre grup 1 ve 3 ($p=0.041$), grup 1 ve 4 ($p=0.033$), grup 2 ve 3 ($p=0.036$), ve grup 2 ve 4 ($p=0.014$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Fakat grup 1 ve 2, ve grup 3 ve 4 arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Çalışmada sadece 1 hastada karaciğer fonksiyonlarında bozulma saptandı (%7).

Sonuç: Yalnız başına rosuvastatin ve ezetimibe ile kombinasyonu atorvastatine göre özellikle LDL-K olmak üzere hiperlipidemili hastalarda lipid profilini iyileştirmektedir. Fakat her iki statinin de ezetimibe ile kombinasyonu LDL-K düzeyini hemen hemen eşit miktarda düşürmektedir. Statinler hiperlipidemili hastalarda hsCRP düzeylerini azaltmaktadırlar. Statinlere ezetimibe eklenmesi yalnız başına statine göre hsCRP düzeylerini daha etkili şekilde düşürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, Kombinasyon tedavisi

Effects of Atorvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin Plus Ezetimibe, and Rosuvastatin Plus Ezetimibe on Lipid Profile and High-Sensitive C-Reactive Protein Level in Patients with Hyperlipidemia

Summary

Aim: Hyperlipidemia is one of the major risk factor associated with cardiovascular morbidity and mortality. Statins and newly introduced agent ezetimibe have been used for hyperlipidemia management. These drugs might be used alone or in combination. In addition, it has been shown that these drugs reduce hsCRP level and this inflammatory marker is associated with atherosclerosis. The goal of this study was to examine prospectively the effects of atorvastatin, rosuvastatin, atorvastatin plus ezetimibe, and rosuvastatin plus ezetimibe on total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglyceride levels and hsCRP level in patients with hyperlipidemia.

Material and Methods: Forty seven patients received atorvastatin 10-20-40 mg (group 1), 45 received rosuvastatin 10-20 mg (group 2), 30 received atorvastatin plus ezetimibe 10-20 + 10 mg (group 3), 24 received rosuvastatin plus ezetimibe 10-20 + 10 mg (group 4) for 4 weeks in a prospective manner. The mean age of the study population was 58 ± 11 years. Sixty percent of patients were male. Sixty-six percent of patients had hypertension, 32% had diabetes, 23% had family history for coronary artery disease, 23% had smoking habit, and 32% had coronary artery disease.

Results: Groups were well matched concerning baseline demographic and laboratory characteristics. At the end of the four weeks atorvastatin reduced TC by 21%, LDL-C by 30%, TG by 22% and increased HDL-C by 13%. Rosuvastatin reduced TC by 27%, LDL-C by 41%, TG by 26% and increased HDL-C by 25%. Atorvastatin plus ezetimibe reduced TC by 33%, LDL-C by 45%, TG by 31% and increased HDL-C by 12%. Rosuvastatin plus ezetimibe reduced TC by 31%, LDL-C by 49%, TG by 30% and increased HDL-C by 22%. There was no statistical significance associated with increased HDL-C and decreased TG levels between groups (mean % change from baseline to week 4). However, atorvastatin plus ezetimibe and rosuvastatin plus ezetimibe significantly reduced TC compared to atorvastatin ($p=0.008$ and 0.013 , respectively). In addition, there was a significant association concerning LDL-C mean % change from baseline to week 4 between groups. At the end of the four weeks hsCRP was reduced by 11% in Group 1, 23% in Group 2, 38% in Group 3, and 42% in group 4. A statistical significance was found between Group 1 and Group 3 ($p=0.041$), Group 1 and Group 4 ($p=0.033$), Group 2 and Group 3 ($p=0.036$), Group 2 and Group 4 ($p=0.014$). However, there was no significant relationship between Group 1 and Group 2, and Group 3 and Group 4. Only one patient had increased ALT or AST > 3 times the upper limit of normal as an adverse effect (7%).

Conclusion: Rosuvastatin alone and in combination with ezetimibe improved the lipid profile, especially the LDL-C, of patients with hyperlipidemia compared to atorvastatin alone. However, both statins in combination with ezetimibe almost equally decrease LDL-C. Rosuvastatin plus ezetimibe was also more efficacious in decreasing the LDL-C level. Statins decreased hsCRP in patients with hyperlipidemia. Addition of ezetimibe to statins was more efficacious in decreasing hsCRP level compared to statins alone.

Key Words: Combination therapy, Hyperlipidemia

Giriş

İyi bilindiği üzere kolesterol özellikle de LDL-kolesterol düzeylerindeki artış ateroskleroz başlangıç ve

progresyonunda oldukça önemli bir faktördür. Bu nedenle kolesterol düzeylerinin istenilen seviyede tutulması özellikle hiperlipidemisi olan kişilerde prematüre

ateroskleroz gelişimini önlemesi ve aterosklerozu olan bireylerde de bu sürecin durdurulması ve daha da ötesi geriletilmesi önem kazanmaktadır. Bu amaçla kullanılan tedavilerin önemi büyüktür. Tedavi yöntemlerinden en etkili olan kolesterol düşürücü ilaçlar bu açıdan büyük önem taşımaktadır. Bu ilaçlar arasında da statinler günümüzde en etkili ilaçlar olarak görünmektedir.^{1,2} Bununla beraber kolesterol düzeylerinin çok yüksek olduğu ve yalnız başına statinler ile istenilen seviyelere çekilemediği durumlarda kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bir çok ajan bu kombinasyon tedavisinde kullanılmasına karşın yeni tanımlanan bir ajan olan ezetimib oldukça etkili görülmektedir. Ayrıca yüksek kolesterol düzeyleri dışında bir inflamatuvar belirteç olan yüksek sensitif C-reaktif protein de (hsCRP) ateroskleroz patofizyolojisinde iyi tanımlanmıştır. Anti-hiperlipidemik ilaçlar olan statinlerin ve bu ilaçlar ile ezetimibin kombinasyonunun hsCRP seviyelerini önemli oranda düşürdüğünü bilmekteyiz.^{3,4} Bu çalışmanın amacı hiperlipidemisi olan hastalarda atorvastatin, rosuvastatin, atorvastatin + ezetimib ve rosuvastatin + ezetimib'in total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile hsCRP düzeyleri üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Yöntem

Çalışma popülasyonu

Çalışmaya çeşitli nedenlerle (kararlı angina pectoris, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi koroner arter hastalığı risk faktörleri olan) polikliniğimize başvuran 152 hiperlipidemik hasta dahil edildi. Çalışmaya alınma kriteri olarak, serum LDL-kolesterol düzeyi ≥ 130 mg/dL olarak belirlendi. Dışlanma kriterleri olan çalışma ilaçlarına alerji, önceden yada aktif olarak çalışma ilaçlarını kullanım ile karaciğer (AST ve/veya ALT ≥ 3 kat bazal değer) fonksiyonlarında bozukluk ve aktif enfeksiyon/inflamasyon, olmayan hastalara statin tek başına yada ezetimib ile kombinasyon tedavisi başlandı. Statin çeşidi hekimin tercihine bırakıldı. Çalışma ilaçları hastalara 4 haftalık bir periyotta uygulandı. Bu sürenin sonunda hastalar kontrole çağrılarak serumları elde edildi ve total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile hsCRP düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri ölçüldü. Ayrıca bu süre sonunda hastalara ilaçlara bağlı yan etkiler açısından sorgulama yapıldı. Yan etki tarifleyen hastalara ek tetkik yapılması kararlaştırıldı. Çalışma süresi sonunda 4

hasta kontrole gelmediği ve 2 hasta da çalışma ilaçlarını gerektiği gibi kullanmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Çalışma süresi sonunda veriler 146 hasta üzerinden değerlendirildi. Bu hastaların; %32.2'sine (n=47) 10-20-40 mg atorvastatin, ortalama 20.0 ± 8.8 mg (Grup 1), %30.8'ine (n=45) 10-20 mg rosuvastatin, ortalama 13.3 ± 4.8 mg (Grup 2), %20.5'ine (n=30) 10-20 mg+10 mg atorvastatin/ezetimib, ortalama 10.3 ± 1.8 mg (Grup 3), %16.4'üne (n=24) 10-20 mg+10 mg rosuvastatin/ezetimib, ortalama 10.4 ± 2.0 mg (Grup 4) 4 hafta boyunca verildi. Tek merkezli, randomize olmayan, prospektif, klinik gözleme dayalı bir çalışma olarak dizayn edildi.

Laboratuvar

Açlık periferik venöz kan örnekleri açlık plazma şekeri, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ölçümü için toplandı. Örnekler santrifüj edildi ve plazmalar ayrıldı. Total kolesterol (TK), HDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri enzimatik olarak otoanalizator ile ölçüldü. LDL kolesterol seviyeleri Friedewald formülü ile bulundu.⁵

Antropometrik ölçüm

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek kilonun boyun karesine bölünmesiyle vücut kitle indeksleri kg/m^2 cinsinden bulundu.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Normal olarak dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student's t testi, normal olarak dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi; kategorik değişkenler için ise ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

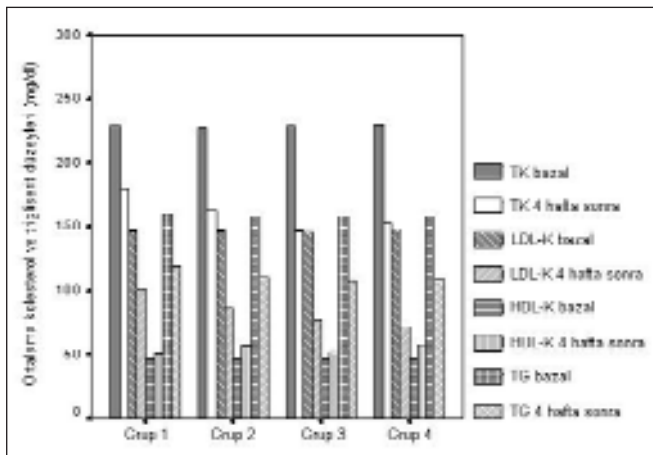
Ortalama yaşları 58 ± 11 (38-79 yaş aralığı) olan 146 hastanın (87 erkek (%60) ve 59 kadın (%40)) verileri hesaplandı. Buna göre, hastaların; %60'ı erkek, %66'sı hipertansif, %32'si diyabetik, %23'ü sigara içicisi iken %23'ünde aile öyküsü ve %32'sinde koroner arter hastalığı mevcuttu. Çalışma hastalarının bazal demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1: Çalışma hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri

	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=45)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=24)
Yaş (yıl)	58 ± 10	58 ± 11	58 ± 12	59 ± 8
Erkek/kadın	28/19	27/18	18/12	14/10
VKi (kg/m ²)	27.7 ± 4.1	27.4 ± 3.4	27.0 ± 4.4	27.6 ± 2.2
Hipertansiyon n, (%)	31 (%66)	30 (%67)	19 (%63)	16 (%67)
Diyabetes mellitus n, (%)	15 (%32)	15 (%33)	9 (%30)	7 (%29)
Sigara n, (%)	10 (%21)	12 (%27)	6 (%20)	6 (%25)
Aile öyküsü n, (%)	12 (%26)	9 (%20)	6 (%20)	6 (%25)
KAH öyküsü n, (%)	14 (%30)	15 (%33)	9 (%30)	8 (%33)
Açlık plazma glikozu (mg/dL)	110 ± 38	108 ± 34	107 ± 29	107 ± 31
Total kolesterol (mg/dL)	229 ± 36	227 ± 41	229 ± 35	230 ± 45
LDL kolesterol (mg/dL)	147 ± 31	147 ± 38	146 ± 34	149 ± 34
HDL kolesterol (mg/dL)	47 ± 9	47 ± 8	47 ± 7	47 ± 7
Trigliserit (mg/dL)	160 ± 50	158 ± 45	158 ± 47	158 ± 49
AST (IU/L)	21 ± 6	22 ± 6	22 ± 5	21 ± 3
ALT (IU/L)	22 ± 9	21 ± 7	21 ± 8	22 ± 4
GGT (IU/L)	24 ± 12	24 ± 15	19 ± 4	25 ± 16
hsCRP (ng/dL)	0.5134 ± 0.6173	0.5088 ± 0.5672	0.5181 ± 0.4578	0.5220 ± 0.3787

ALT: Alanin Amino Transferaz, AST: Aspartat Amino Transferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, hsCRP: Yüksek Sensitif C-reaktif Protein, KAH: Koroner Arter Hastalığı, VKİ: Vücut Kütle İndeksi

Bazal demografik ve laboratuvar özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel anlama ulaşacak bir fark saptanmadı. Dört haftanın sonunda grup 1’de atorvastatin TC%21, LDL-K%30, TG %22 düşürmüş ve HDL-K %13 artırmıştı. Grup 2’de rosuvastatin TC % %27, LDL-K %41, TG %26 düşürmüş ve HDL-K %25 artırmıştı. Grup 3’de atorvastatin + ezetimib TC %33, LDL-K %45, TG %31 düşürmüş ve HDL-K %12 artırmıştı. Grup 4’de rosuvastatin + ezetimib TC %31, LDL-K %49, TG %30 düşürmüş ve HDL-K %22 artırmıştı (şekil 1).

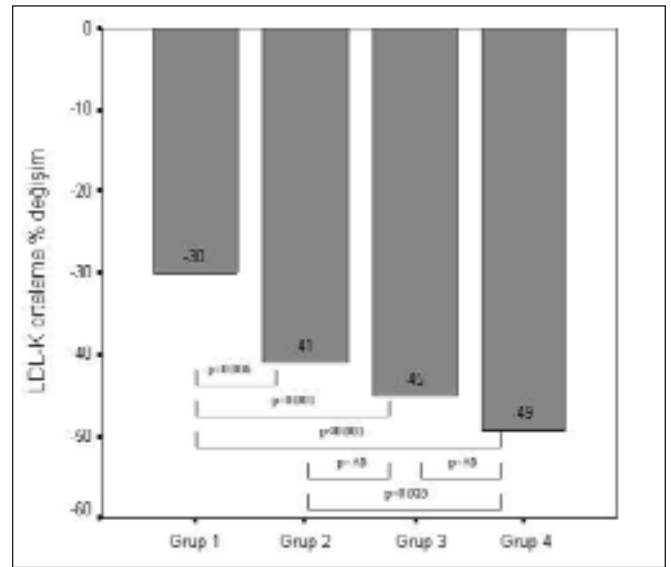


Şekil 1: Bazalden 4. haftaya kadar olan lipid profillerindeki ortalama değişim

Bazalden 4. haftaya kadar ortalama % değişim açı-

sından gruplar arasında artmış HDL-K ve azalmış TG düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Atorvastatin + ezetimib ve rosuvastatin + ezetimib, atorvastatine göre TC anlamlı şekilde azalttı (p=0.008 ve 0.013).

Bazalden 4. haftaya kadar ortalama % değişim açısından gruplar arasında LDL-K düzeylerindeki azalış arasında anlamlı ilişki mevcuttu (şekil 2).

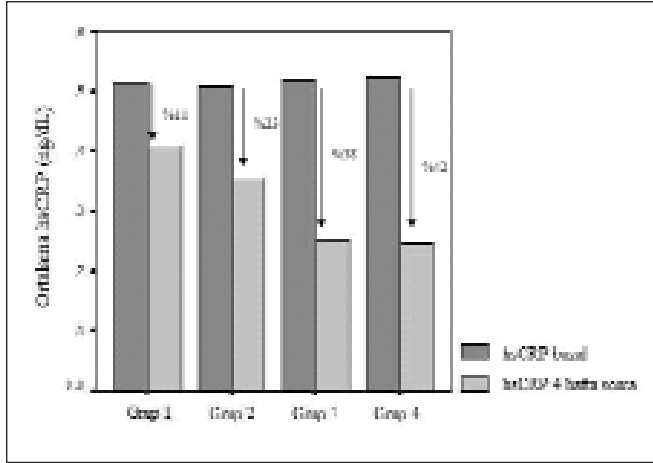


Şekil 2: Bazalden 4. haftaya kadar olan LDL-kolesterol düzeylerindeki ortalama % değişim

Ayrıca 4 haftanın sonunda hsCRP düzeyleri; Grup 1’de %11, Grup 2’de %23, Grup 3’te %38 ve Grup 4’te %42 azaldı. Buna göre Grup 1 ve 3 (p=0.041), Grup 1 ve 4 (p=0.033), Grup 2 ve 3 (p=0.036) ve Grup 2 ve 4 (p=0.014) arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (şekil 3).

Çalışmada sadece atorvastatin 40 mg alan 1 hasta da karaciğer fonksiyonlarında bozulma (>3 kat ALT artışı) saptandı (%7). Bunun dışında kullanılan ilaçlarla gözlenebilen hiçbir olumsuz etki gözlenmedi. Hasta-

ların hiçbirisi kas ağrısı şikayeti bildirmedi. Son olarak, izlem süresi sonunda yapılan sorguda hastaların hiçbirinde çalışma boyunca enfektif yada inflamatuvar bir hastalıkla karşılaşmadığı öğrenildi.



Şekil 3: Bazalden 4. haftaya kadar olan hsCRP düzeylerindeki ortalama % değişim

Tartışma

Hiperlipidemi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili majör risk faktörlerinden biri olup KAH ve yüksek LDL-kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki bilinmektedir.⁶ Bir çok çalışmada hiperlipidemi tedavisinin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.^{7,8} Statin tedavisinin ateroskleroz progresyonunu önlediği hatta gerilettiğini gösteren yayınlar olmuştur.^{2,9} Statinler ve yeni tanımlanan bir ajan olan ezetimib hiperlipidemi tedavisinde kullanılmaktadır.^{10,11} Bu ilaçlar tek başlarına ve ezetimib ile kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda; atorvastatin ile %37-51, rosuvastatin ile %46-55, atorvastatin/ezetimib kombinasyonu ile %50-60, rosuvastatin/ezetimib kombinasyonu ile %70 gibi LDL-kolesterolde düşüşler gözlenmiştir.^{11,3,4} Bizim çalışmamızdaki LDL-kolesteroldeki düşüşler daha az olmuştur.

hsCRP de ise; atorvastatin ile %26, rosuvastatin ile %29, atorvastatin/ezetimib kombinasyonu ile %38 ve rosuvastatin/ezetimib kombinasyonu ile %46'ya varan azalmalar sağlanmıştır.^{3,4} Bizim çalışmamızda da yakın düşüş değerleri bulunmuştur.

KAH veya eşdeğeri bulunan hastaların LDL-kolesterol ve hsCRP deki düşüşlerden fayda göreceği aşikardır. Günümüzde bazal değerlerden bağımsız olarak bu

iki parametredeki düşüş ne kadar fazla olursa klinik yararlar o kadar artmakta ve LDL-kolesterol primer hedef olarak gösterilmektedir. Yaptığımız çalışmada da gösterdik ki statinlerle tek başına ve özellikle ezetimib ile kombine olarak bu iki parametredeki düşüşler oldukça önemlidir. Tabi ki kan değerlerindeki bu düşüşlerin klinik sonuçlara yansiyıp yansımayacağı yapılacak olan mortalite ve morbidite çalışmalarına bağlıdır. Yan etki profili açısından da hemen hemen her zaman için düşük doz ilaç kombinasyonları tek başına yüksek doz kullanıma göre daha avantajlı olmaktadır. Yalnız başına rosuvastatin ve ezetimib ile kombinasyonu atorvastatine göre özellikle LDL-kolesterol olmak üzere hiperlipidemili hastalarda lipid profilini iyileştirmektedir. Fakat her iki statininde ezetimib ile kombinasyonu LDL-kolesterol düzeyini hemen eşit miktarda düşürmektedir. Kolesterol ve hsCRP gibi inflamatuvar belirteçlerdeki düşüşler yapılan çalışmalarda aşikar olsa da bu düşüşlerin klinik son noktalara olan etkisi bilinmezliğini korumaktadır. Yakın zamanda sonuçları açıklanan çok merkezli randomize bir çalışma olan ENHANCE çalışmasında simvastatin ve ezetimib kombinasyonu 2 yıllık bir izlem sonucunda karotis intima-media kalınlığında tek başına simvastatine göre anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Ayrıca klinik son noktalar olan kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme yada revaskülarizasyon ihtiyacında azalmada fark saptanmamıştır.¹² Fakat bu çalışma bahsedilen klinik son noktalar açısından yeterli güce sahip olmadığı için daha geniş ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yan etki açısından çalışmamızdaki veriler tam olarak sağlıklı bir değerlendirmenin yapılmasını zorlaştırmakta olmasına rağmen hem rosuvastatin hem de statin/ezetimib kombinasyonu ile yan etki görülmemiştir.

Sonuç olarak, statin ve ezetimib kombinasyonu hem LDL-kolesterol hem de hsCRP düzeylerini önemli oranda azaltmaktadır. Fakat bu azalmanın klinik yansımaları için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sınırlamalar

Çalışma süresinin kısa olması, randomizasyon olmaması, gözlemsel bir çalışma olması ve grupların heterojen olması çalışmanın en önemli sınırlamalarını oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
3. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
4. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673-80.
5. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
6. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation* 1990;81:1721-33.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
9. Rodriguez-Granillo GA, Agostoni P, Garcia-Garcia HM, Biondi-Zoccai GG, McFadden E, Amoroso G, et al. Meta-analysis of the studies assessing temporal changes in coronary plaque volume using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2007;99:5-10.
10. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.
11. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
12. The study results were derived from a Merck/Schering-Plough press release from January 14, 2008; full data are to be presented at the 2008 ACC Scientific Session.

☞: Bu makale XXIII. Ulusal Kardioloji Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 20.01.2008

Kabul Tarihi: 26.02.2008

Yazışma Adresi : Serkan Çay, Oba Sokak 11/6 Hürriyet Apt. Cebeci, Ankara
cayserkan@yahoo.com