

Kararsız anjina pektoris ve ST-elevasyonsuz miyokart enfarktüsli hastalarda değişik statinlerin, ezetimib/simvastatin kombinasyonunun hsCRP düzeyleri üzerine etkileri: Randomize bir çalışma

Effects of different statins, ezetimibe/simvastatin combination on hsCRP levels in unstable angina pectoris and non-ST elevation myocardial infarction patients: a randomized trial

Esat Namal¹, Nur Şener², Turgay Ulaş, Zafer Akçalı¹, Erkan Öztekin³, Fatih Borlu*

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

¹Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

²Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

³Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ve *İç Hastalıkları Anabilim Dalları, İstanbul-Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, akut koroner sendromlarda erken dönemde başlanan yüksek doz iki farklı statin ve bir statin/ezetimib kombinasyonunun hsCRP üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Bu prospektif, randomize, tek-kör çalışmaya kararsız anjina pektoris ve ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsli, blok randomizasyon yöntemi ile 3 eşit gruba bölünmüş toplam 150 hasta alındı. Acil servise başvuran hastalara ilk 24 saatte 20 mg/gün atorvastatin veya 10 mg/gün rosuvastatin veya 10 mg/gün ezetimib/simvastatin kombinasyonu başlandı. Hastaların 2 ay süre ile izlenmesi planlandı. Değerlendirme yapılan 138 hastada, 0., 10. ve 60. günlerde biyokimyasal incelemeler ve nefelometrik yöntemle, hsCRP düzeyleri bakıldı. İncelenen parametrelerdeki azalmalar, tek yönlü MANOVA ve tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi ile değerlendirildi ve gruplar arasında fark olduğunda farklı grubu bulmak için post-hoc Tukey HSD testi uygulandı.

Bulgular: Ezetimib/simvastatin grubunda hsCRP değerleri 10. günde atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha çok azalmaktaydı ($p<0.001$). Ezetimib/simvastatin grubunda hsCRP değerleri 10. ve 60. günlerde atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha çok azalmaktaydı ($p<0.001$). Ezetimib/simvastatin kolunda 38.4 ± 15.0 'den 2.4 ± 1.3 'e; atorvastatin kolunda 27.3 ± 11.7 'den 4.1 ± 2.4 'ye; rosuvastatin kolunda 22.0 ± 6.9 'den 3.6 ± 1.7 mg/L'ye gerilemiştir [F (1.1, 148.2)=746.9, $p<0.01$ ve ilaçlar arasındaki fark, F (2.2, 148.2)=32.1, $p<0.01$]. Her üç tedavi grubunda takip süresince ilaçlara bağlı yan etki görülmedi.

Sonuç: Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçları, kararsız anjina ve ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü ile başvuran hastalara erken dönemde başlanan yüksek doz lipit düşürücü ajanlardan ezetimib/simvastatin 10 mg/gün kombinasyon tedavisinin, enflamasyon belirteçlerini düşürme açısından atorvastatin 20 mg/gün ve rosuvastatin 10 mg/gün tedavisine göre üstün olduğunu ortaya koymuştur.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 703-10*)

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, statinler, tedavi, C-reaktif protein, lipitler

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to evaluate the effects of two different statins and a statin/ezetimibe combination on high sensitive C-reactive protein (hsCRP) values, which were given at high doses in the early period of acute coronary syndromes.

Methods: A total of 150 patients with non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris were enrolled to our prospective, randomized, single-blind study. Patients were divided into three groups by block randomization method. One group received 20mg/day atorvastatin, one group received 10 mg/day rosuvastatin and the other group received 10 mg/day ezetimibe/simvastatin combination therapy, which was initiated within the first 24 hours of admission. Follow-up duration was 2 months. Biochemical investigations and hsCRP levels (by nephelometric method) were performed with 138 patients evaluated at baseline, 10th and 60th days of therapy. Decreases of hsCRP levels were analyzed with one-way MANOVA and repeated measures of ANOVA methods. Post-hoc Tukey HSD test was performed for finding the different group, when the difference was detected between the groups.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Turgay Ulaş, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa-Türkiye

Tel: +90 414 312 84 56 Faks: +90 414 312 81 44 E-posta: turgayulas@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted Date: 23.08.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 16.11.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2011.192

Results: Tenth day hsCRP levels in ezetimibe/simvastatin group was significantly lower than the other groups ($p<0.001$). Further, after 60 days of follow-up a significant reduction was seen in hsCRP levels in ezetimib/simvastatin group (in ezetimibe/simvastatin group the mean hsCRP was reduced from 38.4 ± 15.0 mg/L to 2.4 ± 1.3 mg/L, in atorvastatin group the mean hsCRP was reduced from 27.3 ± 11.7 mg/L to 4.1 ± 2.4 mg/L and in rosuvastatin group the mean hsCRP was reduced from 22.0 ± 6.9 mg/L to 3.6 ± 1.7 mg/L ($F(1.1, 148.2) = 746.9$, $p<0.01$ and the difference between drugs; $F(2.2, 148.2) = 32.1$, $p<0.01$). No side effects related to drugs were seen during follow-up in all three treatment groups.

Conclusion: This study showed that ezetimibe/simvastatin 10 mg/day combination treatment was superior to atorvastatin 20 mg/day and rosuvastatin 10 mg/day treatment in reducing the inflammatory markers when high dose statins was started in the early period of unstable angina and non ST elevation myocardial infarction. (*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 703-10*)

Key words: Acute coronary syndrome, statins, treatment, C - reactive protein, lipids

Giriş

Kararsız anjina pectoris (UAP), miyokart nekrozu içermeyen bir akut koroner sendromdur. Akut koroner sendrom (AKS) klinik olarak yeni başlayan ya da kötüleşen anjina ile karakterizedir. Genelde altta yatan patofizyolojik mekanizma bir aterosklerotik plağın çatlaması ya da erozyonu ile koroner arter lümenini ileri derecede tıkayan trombüs oluşumudur. UAP ve çok yakın bir durum olan ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI) koroner arter hastalığının oldukça sık ortaya çıkış biçimleridir (1). C-reaktif protein (CRP) ölçümünün, AKS hastalarında prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskele ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın tespit edilmesidir. Çok daha yakın dönemde ise yüksek duyarlılıklı (hs) ölçüm yöntemlerinin kullanıma girmesi ile düşük normal düzeydeki CRP'nin dahi AKS'larda prediktif değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (2-6).

Statinler, aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesi için önemli bir faktör olan LDL kolesterolü azaltmasının yanında antienflamatuvar etkileri de bulunmaktadır (7-10). JUPITER çalışmasında düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) 130 mg/dL'nin altında olan (mediyan 108 mg/dL) düşük ve orta riskli hastalarda (yani kılavuzların statin tedavisi önermediği hastalarda) rutin olarak hs-CRP ölçümü yapıp CRP'si 2 mg/L veya üzerinde olanlara 20 mg rosuvastatin verilmesinin kardiyovasküler olay gelişimini ve tüm nedenlere bağlı ölümü anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (11). PROVE IT-TIMI-22 çalışmasında ise hs-CRP seviyesi 2 mg/l'den az olan grupta bu değerden daha fazla olan gruba göre LDL hedefine bakılmaksızın klinik olay oranının azaldığı bu oranın hem LDL (70 mg/dl altı); hem de hs-CRP (2 mg/l altı) hedefinde 80 mg atorvastatin grubunun 40 mg pravastatin'e göre daha çok başardığı görülmüştür (12).

AKS vakalarında rutin antitrombosit, antikoagülan tedaviye ek olarak hem lipit düşürücü etkilerinden faydalanmak hem de bu etkilerinden bağımsız gelişen antienflamatuvar etkilerinden faydalanmak amacı ile statin ailesinden ajanların kullanımı güncel tedavi stratejileri içinde yer almaktadır (6, 7, 10). Fakat AKS'lı hastalarda statin/ezetimib kombinasyonunun CRP'ye etkileri hakkında yapılmış az sayıda çalışma ve çelişkili yetersiz kanıtlar mevcuttur. Brudi ve ark. (13) yeni koroner olay gelişen hastalarda ezetimib/simvastatin 10/40 mg kombinasyonunu, oldukça etkin statinler olan atorvastatin 20/40 ve rosuvastatin 10/20 mg ile karşılaştırmışlar ve çalışma sonunda hsCRP seviyeleri üzerine anlamlı fark tespit etmemişler.

Bizde çalışmamızda AKS'un ilk 60 gününde artık standart tedavide yer alan statinlerden üç tanesinin ve ezetimibe'in (atorvastatin, rosuvastatin ve ezetimib/simvastatin kombinasyonu) inflamatuvar bir belirteç olan hsCRP düzeyini ne düzeyde etkilediğini araştırmayı ve birbirleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışma dizaynı

Bu çalışma blok randomize, prospektif ve tek kör çalışma olarak dizayn edildi.

Çalışma popülasyonu

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine, Kasım 2007-Ekim 2008 tarihleri arasında UAP veya NSTEMI ile başvuran, ardışık 188 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden lokal Etik Kurul onayı alındı.

Başvuruda ve takip eden günlerde hsCRP'yi yükselten aşağıdaki ek hastalıkları olduğu fark edilenler çalışmaya alınmadı: 1. Son 2 hafta içinde geçirilmiş ateşli hastalık hikayesi olanlar, 2. Enflamatuvar barsak hastalığı olanlar, 3. Kollajen vasküler hastalığı olanlar, 4. Malignitesi olduğu bilinen ya da proto-onkogenleri anlamlı yüksek bulunanlar, 5. Sarkoidoz, 6. Nefrotik sendrom, 7. Lösemi, myeloproliferatif hastalık, paraproteinemi bulunanlar, 8. Son 2 haftada ameliyat ya da travma geçirenler 9. Ayrıca son 10 gün içinde reçetelenmiş sistemik anti-enflamatuvar, kortizon, immünosüpresif kullananlar, hsCRP'yi olduğundan düşük göstereceği için çalışmaya alınmadılar. Dahil edilme kriterine uymayan 38 hasta çalışmadan çıkarıldı ve kalan 150 hasta 3 gruba eşit olarak randomize edildi.

Çalışma protokolü

Grup 1'e standart AKS tedavisine ek olarak 20 mg/gün atorvastatin başlandı. Grup 2'ye aynı şekilde statin olarak 10 mg/gün rosuvastatin başlandı. Grup 3'e simvastatin 10 mg/gün + ezetimib 10 mg/gün kombinasyon tedavisi başlandı. Tedavinin 2 ay devam etmesi planlandı. Hastaların tedavi sonrası takipleri poliklinikten çalışma dışı devam etti. AKS tedavisinin 10. ve 60. gününde tekrar aynı hastalardan kan alınıp LDL ve hsCRP düzeyleri ölçüldü. Altmış günlük süreyi tamamlamadan vefat edenler, AKS'a yönelik girişimsel tedavi endikasyonu olanlar, perikardit, akut serebrovasküler olay, tromboflebit, akut üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, enterit, endokardit, sepsis gelişenlerin çalışma dışı bırakılması planlandı. Çalışma grubu sayılarıyla ilgili bilgiler Şekil 1'de CONSORT diyagramı olarak sunulmuştur.

Laboratuvar analizleri

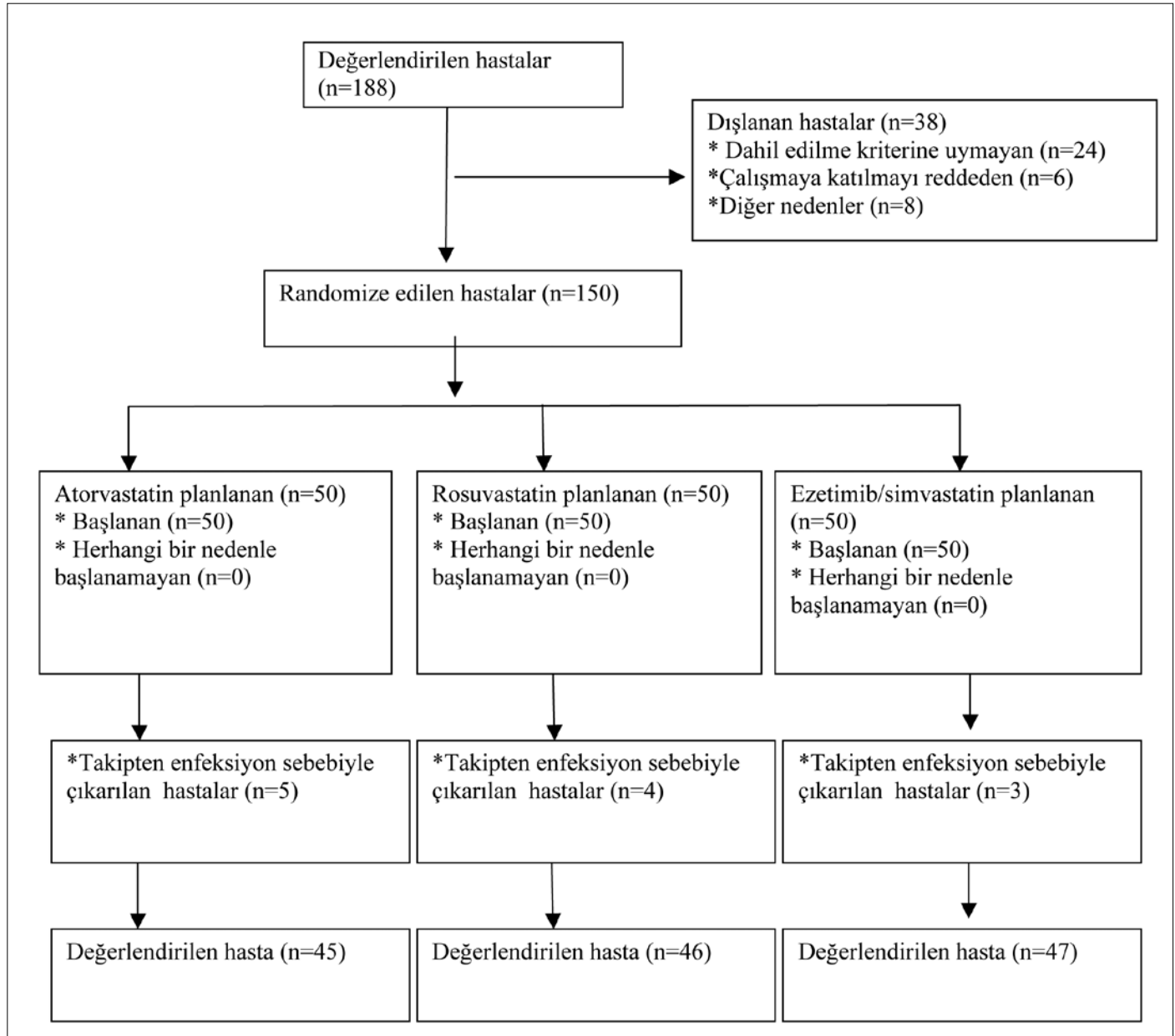
Hastaların venöz kanlarından Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında nefelometrik yöntemle, Beckman Coulter Immage U.S.A. cihazı ve Beckman Coulter Immage kiti kullanılarak hsCRP düzeyleri bakıldı. Üretici firmanın önerdiği eşik değer 0.744 mg/dL idi. Total kolesterol, kolesterol esteraz metodu ile trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol, enzimatik kolorimetrik yöntem ile; LDL-K ise Friedewald formülü [LDL-K=Total kolesterol-(Ölçülen yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol+TG/5)] ile Abbott Aeroset (Abbott, USA) otoanalizörde çalışılarak saptandı (14).

Değişkenler: Hastaların yaş, cins, aile öyküsü, sigara kullanımı, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) öyküsü kaydedildi. Birincil sonlanım değişkeni olarak hsCRP'deki, ikincil son-

lanım değişkeni olarak LDL düzeylerindeki değişiklikler belirlendi, başlangıç ve takip düzeyleri kaydedildi. Hastaların 10. ve 60. gün alınan venöz kan örnekleri poliklinik ortamında alındı, merkez biyokimya laboratuvarında aynı yöntemlerle bakıldı. Gruplardaki ölçümlerin ortalamaları ve hassasiyet ölçütü olarak standart sapmaları hesaplandı. Ayrıca, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), CK-MB, troponin, total kolesterol, trigliserit, HDL-K, beyaz küre ölçümlerinin de sonucu ve grupları etkileyebileceği düşünülerek düzeyleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Bütün veriler Statistical Package for the Social Sciences v 17.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A) İstatistik



Şekil 1. CONSORT diyagram

Programına yüklendi. Dataların dağılımı tek-örneklem Kolmogorov-Smirnov test, kategorik değişkenler Ki-kare test ile değerlendirildi. Başlangıç, 10. ve 60. gün hsCRP ve LDL-K değişimleri üç ayrı grupta (atorvastatin, rosuvastatin ve ezetimib/simvastatin kombinasyonu) hem tek yönlü MANOVA hem de tekrarlayan ölçümlerde ANOVA test ile değerlendirildi. Mauchly's Sferisite testi 0.05'den düşük bulunduğunda, Greenhouse - Geisser düzeltilmesi uygulandı. İlaç grupları arasında fark olduğunda, farkın hangi ilaçtan kaynaklandığını bulmak için post-hoc Tukey HSD test yapıldı. Herhangi bir zamandaki yaş veya ölçüm ortalaması açısından gruplar arası farklar tek yönlü ANOVA testi ile belirlendi, F ve p değerleri gösterildi, farkın hangi ilaçtan kaynaklandığını bulmak için post-hoc Tukey HSD test yapıldı. P değeri 0.05'den düşük ise anlamlı olarak kabul edildi. Her ne kadar çalışma başlangıcında güç analizi yapılmadıysa da çalışmanın 10. gününde post-hoc güç analizi yapıldı. Bu analizde CRP değerleri baz alındığında ($\alpha=0.05$, $n_1=45$, $n_2=46$, $n_3=47$) güç $\rightarrow \beta=0.96$ olarak hesaplandı.

Bulgular

Bazal karakteristikler

Çalışmaya alınan atorvastatin 20 mg/gün grubundaki 5 hasta, rosuvastatin 10 mg/gün grubundaki 4 hasta, ezetimib/simvastatin 10 mg/gün grubundaki 3 hasta takipleri sırasında akut üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, enterit gibi hsCRP düzeylerini etkileyecek durumlar nedeniyle çalışmadan çıkartıldı (Şekil 1). Her üç tedavi kolu arasında karaciğer fonksiyon testleri üzerine anlamlı toksik etki izlenmedi ve iki aylık takipte transaminaz düzeyleri normal limitin 3 katını geçen hastaya rastlanmadı. İzlem süresi olan 2 ayın sonunda ölüm, yeni miyokart enfarktüsü veya kardiyak sebepli hastaneye yatış izlenmedi. Böylece toplam 138 hasta 60 günlük takip dönemlerini komplikasyonsuz tamamladı. Hastaların başlangıç özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ($p>0.05$), aile öyküsü dağılımı ($p>0.05$), sigara kullanımı dağılımı ($p>0.05$), DM varlığı dağılımı ($p>0.05$), HT varlığı dağılımı ($p>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Yaş ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Statinlerin hsCRP düzeylerine etkileri

Atorvastatin, rosuvastatin ve ezetimib/simvastatin gruplarında hsCRP değerlerinin ortalaması ezetimib/simvastatin grubunda başlangıçta diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Onuncu günde hsCRP ortalaması ezetimib/simvastatin grubunda rosuvastatin grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksekti (17.7 ± 6.7 'e karşı 2.8 ± 3.8 mg/L, tek yönlü ANOVA $p<0.001$, Tukey HSD $p<0.001$). Buna karşılık 60. günde ezetimib/simvastatin grubunda hsCRP ortalaması (2.4 ± 1.3 mg/L), atorvastatin (4.1 ± 2.4 mg/L) ve rosuvastatin (3.6 ± 1.7 mg/L) grubuna oranla anlamlı olarak azdı (tek yönlü ANOVA $p<0.001$, Tukey HSD $p<0.05$). Zaman içindeki hsCRP azalması Şekil 2'de gösterilmiştir.

HsCRP düzeylerindeki azalma derecesinde ilaç gruplarına göre anlamlı fark istatistiklerinin sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. HsCRP ortalamaları her 3 ilaç grubunda da zaman içinde

azaltılmaktadır. Bu azalma en çok ezetimib/simvastatin grubunda olmaktadır. Zaman içinde azalma, $F(1.1, 148.2) = 746.9$, $p<0.01$ ve ilaçlar arasındaki fark, $F(2.2, 148.2) = 32.1$, $p<0.01$. Ayrıca tedavi sonrası ölçülen hsCRP düzeyleri için 3 mg/L eşik değer kabul edildiğinde, ezetimib/simvastatin grubunda bu değer üstünde 9 hasta varken, rosuvastatin grubunda 22, atorvastatin grubunda 23 hasta olduğu izlendi.

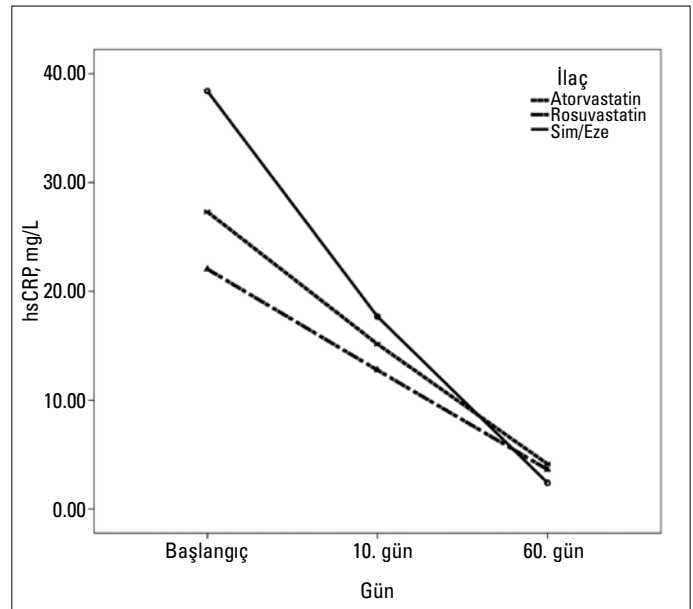
Statinlerin LDL-K düzeylerine etkileri

Başlangıç ve 10. gün LDL-K değerleri LDL-K değerleri LDL-K değerleri gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (Tablo 1). Altmışıncı gün LDL-K değerleri gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (tek yönlü ANOVA $p<0.01$). Ezetimib/simvastatin grubunun LDL-K ortalaması (110.8 ± 19.1 mg/dL) atorvastatin (114.71 ± 31.4 mg/dL) ve rosuvastatin (116.3 ± 25.4 mg/dL) grubuna oranla anlamlı olarak azdı (tek yönlü ANOVA $p<0.05$, Tukey HSD $p<0.05$). Zaman içindeki LDL-K azalması Şekil 3'de gösterilmiştir.

LDL-K düzeylerindeki azalma derecesinde ilaç gruplarına göre anlamlı fark istatistiklerinin sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir. LDL-K ortalamaları her 3 ilaç grubunda da zaman içinde azaltılmaktadır. Bu azalma en çok ezetimib/simvastatin grubunda olmaktadır. Zaman içinde azalma, $F(1.4, 189)=758.2$, $p<0.01$ ve ilaçlar arasındaki fark, $F(2.8, 189)=10.4$, $p<0.01$. hsCRP ortalamalarından farklı olarak, 60. günde ezetimib/simvastatin grubundaki diğer iki gruba göre anlamlı azalmayı, tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi gösteremedi, ancak tek yönlü MANOVA testi gösterildi. Şekil 3, Şekil 2 ile karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki hsCRP ortalamalarındaki azalma farkının LDL-K'ya göre çok daha belirgin olduğu görülmektedir.

Tartışma

Bu çalışmada, UAP ve NSTEMI ile başvuran hastalara erken dönemde başlanan yüksek doz lipit düşürücü ajanlardan ezeti-



Şekil 2. Başlangıç ve takipteki ortalama hsCRP değerleri

eze - ezetimib, hsCRP - yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, sim - simvastatin

Tablo 1. Klinik ve laboratuvar özellikler

Değişkenler	Atorvastatin 20 mg/gün (n=45)	Rosuvastatin 10 mg/gün (n=46)	Ezetimib/simvastatin 10 mg/10 mg/gün (n=47)	F	p
Yaş, yıl	62.47±8.40	64.85±11.60	62.96±10.90	0.659	>0.05 ^a
Erkek, n (%)	28 (62.2)	34 (73.9)	30 (63.8)		>0.05 ^b
Kadın, n (%)	17 (37.8)	12 (26.1)	17 (36.2)		>0.05 ^b
DM, n (%)	22 (48.9)	28 (60.9)	21 (44.7)		>0.05 ^b
HT, n (%)	29 (64.4)	31(67.4)	26 (55.3)		>0.05 ^b
Sigara kullanımı, n (%)	29 (64.4)	26 (56.5)	29 (61.7)		>0.05 ^b
Aile öyküsü, n (%)	23 (51.1)	23 (50.0)	10 (40.4)		>0.05 ^b
Başlangıç hsCRP mg/L	27.3±11.7	22.0±6.9	38.4±15.0	23.8	<0.05 ^{a,c}
Başlangıç LDL-K, mg/L	141.7±36.9	151.7±32.8	141.4±30.9	1.4	>0.05 ^a

Veriler ortalaması±SS ve oran (yüzde) olarak sunulmuştur
^atek yönlü ANOVA testi
^bKi-kare testi
^cTukey HSD'ye göre Ezetimib/simvastatin grubunda anlamlı olarak yüksek - p<0.05
DM-diyabetes mellitus, hsCRP - yüksek duyarlılıklı C - reaktif protein, HT - hipertansiyon, LDL-K - düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Tablo 2. Başlangıç ve takipteki ortalama hsCRP değerleri (mg/L) ve başlangıca göre hsCRP azalma yüzdesi

Değişkenler	hsCRP, mg/dL (0. gün)	hsCRP, mg/dL (10.gün) % azalma	hsCRP, mg/dL (60.gün) % azalma	T.Ö. ANOVA Tukey HSD'ye göre p değerleri
Atorvastatin	27.3±11.7	15.2±6.5 43.4	4.1±2.4 85.3	vs. rosu: 0.09 vs. sim/eze: <0.01*
Rosuvastatin	22.0±6.9	12.8±3.8 41.3	3.6±1.7 83.2	vs. ator: 0.09 vs. sim/eze: <0.01*
Simvastatin/ezetimibe	38.4±15.0	17.7±6.7 53.5	2.4±1.3 93.2	vs. ator: <0.01* vs. rosu: <0.01*
MANOVA gruplar arası, F ve p değeri	(2, 135)=23.7 ve p<0.01	(2, 135)=8.3 ve p<0.01	(2, 135) 10.9 ve p<0.01	
MANOVA Tukey HSD'ye göre p değerleri	Ator-rosu: 0.08 Ator-sim/eze: <0.01* Rosu-sim/eze:<0.01*	Ator-rosu: 0.13 Ator-sim/eze: 0.10 Rosu-sim/eze:<0.01*	Ator-rosu: 0.40 Ator-sim/eze: <0.01* Rosu-sim/eze:<0.01*	

Veriler ortalaması±SS ve yüzde azalma olarak sunulmuştur
Zaman içinde grupların ortalamaları arasındaki fark, tek yönlü MANOVA istatistiğiyle ölçülmüş, F ve p değerleri satır olarak verilmiştir. Farkın hangi gruplar arasında olduğu Tukey HSD ile ölçülmüş, alttaki satırda p değerleri verilmiş ve anlamlı olanlara *verilmiştir
Zaman içinde gruplar arasındaki azalma Greenhouse - Geisser düzeltilmesi yapılarak tekrarlayan ölçümlerde (T.Ö.) ANOVA istatistiğine göre ölçülmüştür. Buna göre hsCRP ölçümlerinin ortalamaları, hem zamanla anlamlı olarak azalmakta, hem de bu azalma simvastatin / ezetimibe grubunda diğer ilaçlara göre daha fazla olmaktadır. Zaman içinde azalma, F (1.1, 148.2)=746.9, p<0.01 ve ilaçlar arasındaki fark, F (2.2, 148.2) = 32.1, p<0.01. Tukey HSD testiyle elde edilen ikili karşılaştırma sonuçları son sütunda belirtilmiştir
Ator - atorvastatin, eze-ezetimib, hsCRP - yüksek duyarlılıklı C - reaktif protein, rosu - rosuvastatin, sim - simvastatin

mib/simvastatin 10 mg/gün kombinasyon tedavisi, enflamasyon belirteçlerini ve LDL-K seviyelerini düşürmesi açısından atorvastatin 20 mg/gün ve rosuvastatin 10 mg/gün tedavisine göre üstün bulunmuştur.

Kardiyovasküler prognoz ile hsCRP arasındaki ilişki ilk kez AKS nedeniyle başvuran hastalarda gösterilmiştir. UAP olup hsCRP düzeyi ≥ 3 mg/l olan hastalarda iskemik olay görülme sıklığı, hsCRP düzeyi < 3 mg/l olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bunu izleyen birçok çalışma, AKS'lı hastalarda hsCRP düzeylerinin gerek kısa gerekse uzun vadede prognostik önemi olduğunu desteklemiştir (15-21). Çalışmamızda ikinci ayın sonunda CRP düzeyi 3 mg/L değerini aşan bireylerin sayısı karşılaştırıldığında, ezetimib/simvastatin kolunda 9 hasta saptanırken, rosu-

vastatin kolunda 22, atorvastatin kolunda 23 hasta 3 mg/L değerinin üzerinde CRP düzeylerine sahipti.

PRINCE çalışmasında (Pravastatin Inflammation CRP Evaluation) pravastatin ortanca hsCRP düzeyini plaseboya kıyasla %14 oranında azaltırken hsCRP'deki değişim ile LDL-K'deki değişim arasında ilişki saptanmamış ve statinlerin hsCRP'nin karaciğerden sentezini etkileyebileceği üzerinde durulmuştur (17). Bir ikincil korunma çalışması olan CARE'de (Cholesterol And Recurrent Events) yüksek hsCRP ve serum amiloid A düzeyi saptanan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda artış görülmüştür. Bu çalışmada, benzer lipit profillerine sahip hastalarda pravastatin, enflamasyonu olan grupta enflamasyonu olmayanlara göre koroner olayların tekrarlamasını daha belirgin olarak önlemiştir (18).

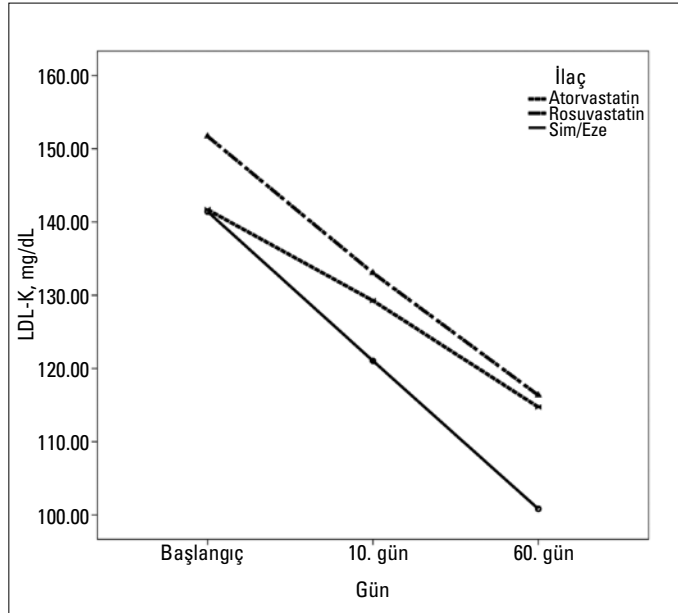
Tablo 3. Başlangıç ve takipteki ortalama LDL değerleri (mg/dL) ve başlangıca göre LDL azalma yüzdesi

Değişkenler	LDL-K, mg/dL (0. gün)	LDL-K, mg/dL (10. gün) % azalma	LDL-K, mg/dL (60. gün) % azalma	T.Ö. ANOVA Tukey HSD'ye göre p değerleri
Atorvastatin	141±36.9	129±35.0 8.5	114±31.5 19.1	vs. rosu: 0.68 vs. sim/eze: <0.44
Rosuvastatin	151±32.9	133±29.0 11.2	116±25.4 23.2	vs. ator: 0.68 vs. sim/eze: <0.10
Ezetimib/simvastatin	141±30.9	121±25.2 14.2	100±19.1 29.0	vs. ator: <0.44 vs. rosu: <0.10
MANOVA gruplar arası, F ve p değeri	(2, 135) = 1.4 ve p=0.250	(2, 135) =2.0 ve p=0.145	(2, 135) 5.1 ve p<0.01*	
MANOVA Tukey HSD'ye göre p değerleri	Ator-rosu: 0.47 Ator-sim/eze: 1.00 Rosu-sim/eze: 0.43	Ator-rosu: 1.00 Ator-sim/eze: 0.57 Rosu-sim/eze: 0.17	Ator-rosu: 1.00 Ator-sim/eze: <0.03* Rosu-sim/eze: <0.01*	

Veriler ortalama±SS ve yüzde azalma olarak sunulmuştur

Zaman içinde grupların ortalamaları arasındaki fark, tek yönlü MANOVA istatistiğiyle ölçülmüş, F ve p değerleri satır olarak verilmiştir. Farkın hangi gruplar arasında olduğu Tukey HSD ile ölçülmüş, alttaki satırda p değerleri verilmiş ve anlamlı olanlara * verilmiştir

Zaman içinde gruplar arasındaki azalma Greenhouse - Geisser düzeltmesi yapılarak tekrarlayan ölçümlerde (T.Ö.) ANOVA istatistiğine göre ölçülmüştür. Buna göre LDL-K ölçümlerinin ortalamaları, hem zamanla anlamlı olarak azalmakta, hem de bu azalma simvastatin / ezetimibe grubunda diğer ilaçlara göre daha fazla olmaktadır. Zaman içinde azalma, F (1.4, 189)=758.2, p<0.01 ve ilaçlar arasındaki fark, F (2.8, 189)=10.4, p<0.01. Tukey HSD testiyle elde edilen ikili karşılaştırma sonuçları son sütunda belirtilmiştir
Ator - atorvastatin, eze - ezetimib, LDL-K - düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, rosu - rosuvastatin, sim - simvastatin

**Şekil 3. Başlangıç ve takipteki ortalama LDL-K değerleri**

eze - ezetimib, LDL-K - düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Sim - simvastatin

AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) birincil korunma çalışmasının sonucunda, düşük LDL-K/yüksek hsCRP grubundaki hastaların da kardiyovasküler açıdan yüksek riske sahip olması ve lovastatin tedavisinden anlamlı derecede fazla yarar gördükleri belirtilmiştir (22). Bu bilgiler, LDL-K düzeyleri düşük olan ve normalde statin tedavisi önerilmesi gerekmeyen hastalarda, kardiyovasküler olay riskinin hsCRP değerlerine göre belirlenerek statin tedavisi gerekebileceğini göstermektedir. Yani, LDL-K düzeyi düşük olan kişilerin birincil korunmasında hsCRP değerleri yol gösterici olabilir.

Yakın dönemde yayınlanmış çalışmalarda, statin tedavileri ile hsCRP değerlerinde gözlenen azalmanın klinik olaylardaki azal-

maya eşlik ettiği gösterilmiştir. The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) çalışması AKS sonrası erken dönem statin tedavisinin faydasını araştıran ilk çalışmadır. MIRACL çalışmasında UAP veya NSTEMI tanılarını ile yatırılan hastalar 24-96 saat içinde 80 mg atorvastatin veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Plasebo ve atorvastatin grubunda bazal hsCRP düzeyi 16 haftalık takipte sırasıyla %74 ve %83 azalmış, iki grup arasındaki değişim farkı sınırdan anlamlı bulunmuştur (23). Lipit düşürücü tedavinin ateroskleroz seyri, lipit parametreleri ve hsCRP'ye etkisini irdeleyen REVERSAL çalışması (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) son dönemin en dikkat çeken çalışmalarından biri olmuştur. Bu çalışmada, 18 ay süreyle uygulanan 40 mg pravastatin ve 80 mg atorvastatinin intravasküler ultrason (IVUS) ile belirlenen aterosklerotik plak yükü, lipit parametreleri ve hsCRP'ye etkisi araştırılmıştır. Hem LDL-K hem de hsCRP'deki azalma bakımından ortalamaların üstünde kalan grupta ateroskleroz seyri anlamlı derecede daha yavaş bulunmuştur. Lipit değerlerindeki azalmaya göre düzeltme yapıldıktan sonra ise, hsCRP'nin hastalığın ilerlemesinde bağımsız bir belirteç olduğu görülmüştür (24).

Çalışmamızdaki hastalara verilen statinlerin karşılaştırıldığı çalışma literatürde kısıtlıdır. Constance ve ark. (25) Tip 2 DM'lu hastalarda, ezetimib/simvastatin 10/20 ve 10/40 mg kullanımındaki lipit düşürücü etkisinin atorvastatin 10 mg dozunu iki kat çıkarılmasından daha fazla etki ettiğini, fakat CRP düzeylerine etki bakımından sadece ezetimib/simvastatin 10/40 mg dozlarında anlamlı farklılık görüldüğünü çalışmalarında tespit etmişler. INFORCE çalışmasında ise, statin tedavisi kullanımı sırasında yeni koroner olay geçiren hastalarda ezetimib/simvastatin 10/40 mg kullanımı, mevcut kullandıkları statinlerin iki katına çıkarılmasından lipit düşürücü etkisi olarak üstün görülmüş, fakat CRP düzeylerinde

her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiş (26). Bizim çalışmamızda ise ezetimib/simvastatin 10/10 mg kullanımı iki aylık izlem sonrasında hastalarımızda hem LDL-K düzeyleri hem de hcCRP düzeylerini atorvastatin 20 ve rosuvastatin 10 mg'a göre anlamlı olarak azaltmıştır. İzlenen hsCRP düşüşünün, LDL-K düzeylerinde elde olunan düşüşten bağımsız gerçekleştiği izlenmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda-rastlantısal olarak- başlangıç hsCRP değerlerinin gruplar arasında farklı olması ezetimib/simvastatin kombinasyonunun göreceli olarak daha iyi hsCRP düşüşü sağlamasına katkıda bulunmuş olabilir. Takip süresince klinik olay gelişmemiş olması örneklem sayısının azlığı ve çalışma süresinin azlığı ile ilişkili olabilir.

Sonuç

Çalışmamızda ezetimib/simvastatin tedavisinin hsCRP değerlerini 10. ve 60. günde atorvastatin ve rosuvastatin'e göre istatistiksel olarak daha çok azalttığı sonucu çıkmıştır. Erken dönemde bu tedavinin başlanması, güvenlidir, hasta uyumunu artırır ve bunun yanında gelecekte gelişebilecek istenmeyen kardiyak olayları azaltmaktadır. Fakat bu durumun tam olarak aydınlatılması için hasta sayısının daha fazla ve izlem süresinin daha uzun olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062. [CrossRef]
2. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24. [CrossRef]
3. Dursunoğlu D, Göksoy H, Öztürk M, Rota S. A relationship between CRP, adiponectin and Gensini score in the patients with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 195-200.
4. Soysal D, Karakuş V, Yavaş HH, Biçeroğlu S, Köseoğlu M, Yeşil M. C-reactive protein in unstable angina pectoris and its relation to coronary angiographic severity and diffusion scores of coronary lesions. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 421-8. [CrossRef]
5. Türkoğlu EI, Gürgün C, Zoghi M, Türkoğlu C. The relationship between serum C-reactive protein levels and coronary artery disease in patients with stable angina pectoris and positive exercise stress test. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 199-202.
6. Bayturan Ö, Ütük O, Tuzcu EM. Beyond lowering LDL cholesterol. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 163-7.
7. Keleş T, Akar Bayram N, Kayhan T, Canbay A, Şahin D, Durmaz T, et al. The comparison of the effects of standard 20 mg atorvastatin

- daily and 20 mg atorvastatin every other day on serum LDL-cholesterol and high sensitive C-reactive protein levels. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 407-12.
8. Çelik M, Çelik T. Alternate-day dosing of statins for secondary prevention of coronary artery disease/The comparison of the effects of standard 20 mg atorvastatin daily and 20 mg atorvastatin every other day on serum LDL-cholesterol and high sensitive C-reactive protein levels. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 253-4.
9. Erdoğan D, Özyayın M, Türker Y, Karabacak M, Varol E, Doğan A. Influence of statin therapy on circadian variation of acute myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 429-33. [CrossRef]
10. Bozbaş H, Mermer S, Yıldırım A, Konaş D, Atar İ, Aydınalp A, et al. Pravastatin therapy fails to suppress post-PCI inflammatory response measured by serum neopterin and CRP levels. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11: 207-12.
11. Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292-7. [CrossRef]
12. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8. [CrossRef]
13. Brudi P, Reckless JP, Henry DP, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared to doubling the dose of low-, medium- and high-potency statin monotherapy in patients with a recent coronary event. *Cardiology* 2009; 113: 89-97. [CrossRef]
14. 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.
15. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72. [CrossRef]
16. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93. [CrossRef]
17. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70. [CrossRef]
18. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
19. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-13. [CrossRef]
20. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003; 114: 715-22. [CrossRef]
21. Kılıç T, Ural E, Öner G, Şahin T, Kılıç M, Yavuz S, et al. Which cut-off value of high sensitivity C- reactive protein is more valuable for

- determining long- term prognosis in patients with acute coronary syndrome? Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 280-9.
22. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615-22. [\[CrossRef\]](#)
 23. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. Circulation 2003; 108: 1560-6. [\[CrossRef\]](#)
 24. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. N Engl J Med 2005; 352: 29-38.
 25. Constance C, Westphal S, Chung N, Lund M, McCrary Sisk C, Johnson-Levonas AO, et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 575-84. [\[CrossRef\]](#)
 26. Reckless JP, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, Vandormael K, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. Int J Clin Pract 2008; 62: 539-54. [\[CrossRef\]](#)