

Kardiyovasküler Hastalıklarda Statin ve Ezetimib Kombinasyon Tedavisi

Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Cardiovascular Disease

Ewa DEMBOWSKI, MD,^a
Michael H. DAVIDSON, MD^b

^aSection of Cardiology, The University of Chicago Medical Center and

^bThe University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:

Michael H. DAVIDSON, MD
Clinical Professor of Medicine,
Director of Preventive Cardiology,
The University of Chicago,
Pritzker School of Medicine, 5758
South Maryland, Chicago, IL 60637,
USA

michaeldavidson@radianresearch.com

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2009, 16:183-188

2009 Wolters Kluwer Health |
Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde ezetimib ve statin kombine tedavisinin faydaları hakkındaki mevcut verileri özetlemek. **Son bulgular:** Çoğunlukla statin veri çalışmalarından gelen yaygın kanıtlar, kardiyovasküler faydanın büyüklüğünün direkt düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K)'de azalma derecesi ile ilişkili olduğunu gösterdi. Böylece rehber komitelerince LDL-K için agresif tedavi hedefleri saptandı. Lipid tedavisinde statinler ilk basamak tedavi ajanları olarak düşünülmesine rağmen, sadece statin tedavisi ile LDL-K hedeflerine ulaşmak zordur. Ezetimib, bir kolesterol absorpsiyon inhibitörüdür. LDL-K'yi düşürmede etkilidir ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Devam eden statin tedavisine ezetimib ilavesi hedef düzeylere ulaşmayı kolaylaştıran LDL-K'de ilave belirgin bir azalmaya yol açar. **Özet:** Bir kolesterol absorpsiyon inhibitörü olan ezetimib ve statinlerin kombinasyonunun iyi tolere edildiği ve LDL-K'yi ve yüksek duyarlılık-C-reaktif protein (hs-CRP)'i hedef değerlere düşürmede etkili olduğu gösterildi. Acaba bu artan LDL-K azalması azalmış kardiyovasküler olaylar şeklinde tercüme edilebilir mi? bu devam eden klinik çalışmaların konusudur. Böyle veriler mevcut olana kadar ezetimib, potent statin tedavisinde olup hedef LDL-K düzeylerinde olmayan hastalarda ikincil lipid düşürücü ajan olarak makul seçenek gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ezetimib, hiperlipidemi, statinler

ABSTRACT Purpose of review: To summarize the available data regarding the benefits of combination therapy with statins and ezetimibe in patients with cardiovascular disease. **Recent findings:** Extensive evidence, mostly in statin outcome trials, has shown that the magnitude of cardiovascular benefit is directly proportional to the degree of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) reduction. As such, aggressive target goals for LDL-C levels have been established by guideline committees. Although statins are considered first-line agents in lipid therapy, LDL-C targets are difficult to achieve with statin therapy alone. Ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor, has been shown to be well tolerated and effective in lowering LDL-C. Adding ezetimibe to ongoing statin therapy leads to a substantial additional reduction in LDL-C, facilitating the achievement of target goals. **Summary:** The combination of ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor, and statins has been shown to be well tolerated and effective in lowering LDL-C and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) to target goals. Whether this greater LDL-C reduction translates into reduced cardiovascular events is the subject of ongoing clinical trials. Until such data is available, ezetimibe seems to be a reasonable choice for a second-line, lipid-lowering agent in patients on a potent statin who are not at their LDL-C goal.

Key Words: Ezetimibe, hyperlipidemia, statins

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2009;4(2):78-84

Lipidler, koroner kalp hastalığı (KKH)'na neden olan aterojenik gelişmede kompleks olarak rol oynarlar. Özellikle LDL-K'yi düşüren lipoprotein metabolizmasını uygun şekilde değiştirmeyi amaçlayan terapötik girişimler, KKH'nin primer ve sekonder önlenmesinin köşe taşla-

rıdır. Karaciğerde kolesterol üretimini inhibe eden statinler, LDL-K düşürülmesinde ve daha da önemlisi kardiyovasküler olayların azaltılmasında etkinliği devamlı olarak gösterilen geniş klinik veri çalışmalarına göre lipid düşürmede ilk tercih edilecek tedavi olarak düşünülmelidir. Ancak sadece statin tedavisi çoğu hastada mevcut rehberlerin önerdiği LDL-K değerlerine ulaşmada yetersizdir. Son zamanlardaki tedavi stratejisi; tamamlayıcı etki mekanizmaları olan ilaçların kombine tedavisidir. Bir kolesterol absorpsiyon inhibitörü olan ezetimib diyet, safra ve deskuamöz hücrelerden kaynaklanan kolesterolu hedefler. Bu ajanın statinlere ilavesi karaciğer ve gastrointestinal sistem gibi iki majör kolesterol kaynağının dual inhibisyonu ile sonuçlanır. Bu dual inhibisyon belirgin anlamlı LDL-K azalması ve ardı sıra tedavi hedeflerinin başarılması ile sonuçlanır. Ancak son çalışmalarda bu kombinasyon stratejisinin güvenliği ve klinik faydası sorgulanmıştır. Bu kısa gözden geçirme, KKH'de statin ve ezetimib kombinasyon tedavisinin rolü ve klinik etkisini açıklar.

MEVCUT LDL KOLESTEROL TEDAVİ HEDEFLERİ

LDL-K azalması, KKH riskini azaltmada primer lipid hedefidir.^{1,2} Önemli ölçüde kanıt LDL-K düzeyleri ve kardiyovasküler olay oranları arasındaki 'düşük iyidir' (lower is better) hipotezini destekleyen net ilişkiyi gösterir.³⁻⁵ Bu kanıt temelinde, "The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)"² ve ardı sıra 2004¹ güncellemesi; kardiyovasküler olaylar için yüksek riskli hastalarda 70 mg/dL'den düşük agresif LDL-K tedavi hedefleri önermiştir. NCEP-ATP III, aşağıda belirtilen KKH'li şu hastaları yüksek riskli olarak tanımladı; eşlik eden diyabet, sigara içimi veya metabolik sendrom ile ilişkili faktörler.¹ Son zamanlarda "American Diabetes Association (ADA)" ve "American College of Cardiology", KKH'li tüm hastalar ve sigara içimi, KKH aile öyküsü veya hipertansiyonu içeren bir diğer majör risk faktörüne sahip tüm diyabetik hastalara 70 mg/dL'den düşük agresif LDL-K tedavi popülasyonu hedeflerini genişletti.⁶ Yüksek riskli subgrupta lipid düşürülmesinin faydaları onaylanılarak ADA

daha sonra 2008 Diyabette Medikal Tedavi Standartlarını yayımladı. Buna göre belirgin KKH olan veya KKH olmayan 40 yaşın üzeri ve KKH risk faktörlerine sahip tüm diyabetik hastalara bazal lipid düzeyleri ne olursa olsun statin tedavisi başlanması önerildi.⁷

STATİNLER LDL KOLESTEROLÜ DÜŞÜRMEYİNİN KÖŞETAŞIDIR

Üzerine bu rehberlerin hazırlandığı kanıtların çoğu statin veri çalışmalarındandır. Statinler; LDL reseptörü upregülasyonu ve LDL-K'nin düşmesi ile sonuçlanan hepatik kolesterol biyosentezi için hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktazın yapısal inhibitörüdür. LDL-K'yi düşürmeye ilave olarak statinler aynı zamanda ılımlı düzeyde yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolu artırır, trigliserid düzeylerini düşürür.

Şu anda kabaca 150 000 randomize hastayı kapsayan hem primer hem de sekonder veri çalışmaları belirgin olarak statinlerin iyi tolere edildiğini ve kardiyovasküler olay riskini azalttığını gösterir. Bu risk azalması LDL-K azalma miktarı ile orantılı görünmektedir. Çalışmaların çoğunda LDL-K'de her 40 mg/dL'lik azalma kardiyovasküler olaylarda yaklaşık %20 azalma sağlamıştır.⁸ Son zamanlarda yayınlanan "Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)" çalışması LDL-K'nin düşürülmesinin daha çarpıcı faydalarını dahi göstermiştir.⁹ Bilinen KKH'si olmayan, hs-CRP düzeyleri 2 mg/dL'den yüksek olduğu gibi LDL-K düzeyleri 130 mg/dL'den düşük 17802 hastanın randomize edildiği bu çalışmada, rosuvastatin 20 mg plaseboya kıyasla kardiyovasküler olayları %44 kadar belirgin olarak azalttı. Bu sonuçlara tedavideki ortalama LDL-K'ün 55 mg/dL olması ile sonuçlanan LDL-K düzeylerinde ortalama %50'lik azalma eşlik etti. Şu ana kadar LDL-K'deki azalmanın kardiyovasküler olaylarda ilave azalmaya sebep olmayacağı bir eşik değer gösterilememiştir. O'Keefe ve ark. bir derlemelerinde optimal LDL-K düzeylerinin 30-70 mg/dl olabileceğini gösterdiler.¹⁰ Bu avcı-toplayıcı ilkel ve sağlıklı yenidoğanların normal aralığıdır.

Statinlerin lipid düzey değişimlerinden bağımsız olarak etkilerinin olup olmadığı tartışılmaya devam edilmektedir. Bu pleiotropik etkileri; antioksidan, anti-inflamatuar ve antitrombotik etkiler kadar diğerleri arasında vazodilatasyon, plak stabilizasyonunu da içerir.¹¹ Statin veri çalışmasında, bu etkilerin bağımsız doğasına karşın savunma; tutarlılıkla kardiyovasküler olaylarda azalmanın LDL-K'de azalma ile korele olduğunun gösterilmesidir. Daha da ötesi bu ilişki ister fungal metabolitler ister sentetik türevler olsun tüm statinler için mevcuttur. İlave olarak, safra asit sekastranları, niasin ve fibratlar gibi diğer lipid değiştirici ilaçların da kolesterolü düşürmelerine göre uyarlandıklarında statin tedavisine benzer derecede kardiyovasküler olayları azalttığı gösterildi.¹²⁻¹⁴

STATİN MONOTERAPİSİ İLE LDL KOLESTEROL HEDEFLERİNE ULAŞMA

Yoğun statin monoterapisi ile agresif LDL-K'nin azaltılmasının başarılmaması "NCEP Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology II" değerlendirmesinde gösterildiği gibi zor olabilir.¹⁵ Taranan popülasyonun dörtte üçü KKH açısından yüksek riskli olarak sınıflandırıldı ve bu grupta LDL-K hedeflerinin 70 mg/dL'den daha az olması uygundu. Ancak bu grubun sadece %18'inde bu LDL-K hedeflerine ulaşıldı. 'Yeni hedefler için tedavi'de atorvastatin 80 mg kolundaki hastaların yarısından azında LDL-K'nin 70 mg/dL'den az olması sağlandı.⁵ Kıyaslamalı çalışmalar; statinlerin LDL-K düşürücü etkilerinin büyük kısmının başlangıç dozlarında oluştuğunu, statin dozunun ikiye katlanmasının LDL-K düzeylerinde sadece %6'lık bir ilave azalma ile sonuçlandığını gösterdi.¹⁶

LDL-K hedeflerini başarmada diğer bir endişe yüksek dozlarda statinlerin güvenilirliğidir. Genelinde statinler plaseboya göre %40 daha fazla yan etki oranına sahip olmasına karşın ciddi kas-iskelet (%<0.6) ve hepatik toksisite (%<1.3) oranları çok düşüktür.¹⁷ Statin ile ilişkili toksisitenin artan riski LDL-K azalma düzeyleri ile korele değildir ve tersine spesifik doz eşiği aşılır aşılmaz artar.¹⁷ Çoğu statinlerin 80 mg (rosuvastatin 40 mg)'a titrasyonu karaciğer toksisitesi veya miyopatide üç kat artış ile

ilişkilidir.¹⁸ Bu, statinlerin yüksek doza çıkılmalarının yerine ortalama dozda statin kullanan hastalarda kombine tedavinin LDL-K hedeflerine ulaşmada daha etkili olabileceğini ve kabul edilebilir güvenlik profilinde kalırken, KKH verilerini düzeltmede de daha etkili olabileceğini gösterir.

LDL KOLESTEROL HEDEFLERİNİ BAŞARMADA EZETİMİBİN ROLÜ

Ezetimib; diyet veya safra kolesterolünü, trigliseridler veya yağda eriyen vitaminlerin absorpsiyonunu etkilemeksizin bağırsakların fırçamsı kenarından absorpsiyonunu bozan yeni kolesterol absorpsiyon inhibitörü sınıfının bir ilkidir.¹⁹ Etki mekanizması; lipoprotein kolesterolün dolaşımına karaciğere gelen miktarını azaltan intestinal duvarın fırçamsı kenarı düzeyindeki "Niemann-Pick C1 like 1" protein reseptörünün blokajıdır.²⁰⁻²² Azalmış kolesterol dağılımına yanıt olarak karaciğer LDL-K reseptörlerini upregüle eder, bu da sonuçta kandanda kolesterolün temizlenmesinde artışa neden olur.²²

Ezetimib bağırsakta glukuronidlerine hızlıca metabolize olur; glukuronid ile bağlanınca safrayla atılır böylece tekrar tekrar ilaç etki bölgesine dağılır ve sistemik maruziyeti minimize eder. Ezetimibin glukuronidi kolesterol absorpsiyon inhibitörü olarak olasılıkla bağırsaklardaki lokalizasyonundan dolayı ana molekülünden bile daha potenttir. İnsanlarda çok az oksidatif sitokrom p450'ye bağımlı metabolizma vardır; böylece, diğer ilaçlarla zıt farmakokinetik etkileşim yoktur.

Monoterapi olarak kullanılan ezetimibin etkinliği 2 randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada değerlendirildi. Ezetimib 10 mg/gün dozlarında LDL-K'yi yaklaşık %17 oranında azalttı.^{23,24} Bu çalışmalarda miyopati ve serum transaminaz yüksekliği insidansı plaseboya benzer idi; ancak bu yan etkiler sadece ezetimibin kullanıldığı yayınlarda nadir olarak rapor edilmiştir. Monoterapi olarak ezetimibin kullanıldığı klinik veri çalışmaları yoktur.

EZETİMİB VE STATİN KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Ezetimib statin tedavisine eklenerek kolesterolü dual inhibisyonla hem kolesterol sentezini hem de

kolesterol absorpsiyonunu inhibe ederek düşürür. Kombinasyon tedavisi ile LDL-K düşürmenin etkinliği primer hiperkolesterolemili hastalarda gösterilmiştir.²⁵⁻²⁹ Ezetimibin statin tedavisine eklenmesi bu hasta popülasyonunda LDL'de %15-20 ilave azalma ile sonuçlanır.³⁰ Bu azalmanın etkinliği statin türü ve doz subgrupları boyunca sürdü (Tablo 1). Daha da ötesi bu çalışmaların çoğunda, ezetimibin en düşük statin dozu ile kombinasyon tedavisinin en yüksek dozda statin monoterapisi kadar etkili olduğu gösterildi.²⁶⁻²⁸

Devam eden statin tedavisine ezetimib eklenmesi LDL-K'de belirgin ilave azalma sağlar ve NCEP hedeflerine erişmeyi kolaylaştırır. Aslında statin tedavisine ezetimib ilavesinin, hedef değerlere ulaşmada statin monoterapi dozunu 2 katına çıkmaktan anlamlı olarak daha etkin olduğu gösterildi. Sadece statin tedavisinde olup hiperkolesterolemisi hedef değerde olmayan hastalarda "Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness trial" çalışması; herhangi bir statin dozuna 10 mg ezetimib ilavesinin statin dozunu iki katına çıkarmakla elde edilecek olağan %6'ya kıyasla %25 oranında LDL-K azalması sağladığını gösterdi.³¹ Bu; LDL-K hedef erişimlerinde, statin monoterapisi ile olan %20'den %71'lere varan düzelme sağlamaktadır.²⁵

Ezetimib şu ana kadar klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir.^{28,30,32} Çalışmaların toparlanmış analizinde ezetimib ve statin kombinasyonunun toplam güvenlik profili sadece statininkine benzer idi.³⁰

Herhangi bir statin dozuna ezetimib ilavesi miyopati veya karaciğer transaminaz yüksekliğini içeren yan etki riskini artırdığına dair kanıt yoktur.

Etkinlik, kullanım kolaylığı ve güvenlik profili temelinde ezetimib/simvastatinin tek tabletlik formülasyonları etkinlik açısından statin monoterapisi ile karşılaştırıldı.³³⁻³⁵ Tipik başlangıç ezetimib/simvastatin dozu (10/20 mg) alan hiperkolesterolemili erişkin hastalar atorvastatin 10 mg'a kıyasla istatistiki olarak daha belirgin LDL-K azalması sağladılar (%37'e karşı %50). İlave olarak, ezetimib/simvastatin ile; tek başına atorvastatin veya simvastatinle kıyaslanıp kıyaslanmasa da belirgin olarak daha fazla hasta LDL-K hedeflerine ulaştı.^{34,35} Sadece atorvastatin 40 mg alan hastaların yaklaşık %23'ü, atorvastatin 80 mg alan hastaların %36'sı, ezetimib/simvastatin (10/40 mg) tedavisi alan hastaların %57'si, ezetimib/simvastatin (10/80 mg) tedavisi alan hastaların %61'i opsiyonel LDL-K tedavi hedefi olan 70 mg/dL'den düşük olma hedefine erişti.³⁵ Benzer veriler rosuvastatine kıyasla ezetimib/simvastatin alan hastalarda gözlemlendi.³⁶ Ezetimib/simvastatin alan hastalar potent statin monoterapi ajanı rosuvastatine kıyasla (%46-57) tüm dozlarda istatistiki olarak belirgin LDL-K azalması sağladı (%52-61). Belirgin LDL-K azalmasına ilave olarak ezetimib ve statin kombine uygulananı ile hs-CRP düzeyleri de belirgin olarak azaldı. Ezetimibin (10 mg) simvastatine eklendiği bir çalışmada, hs-CRP sadece statin monoterapisi alanlara zıt olarak her iki ilacı alanlarda %24.8 oranında azaldı.³⁷

TABLO 1: Serum lipidlerinde ortalama değişim oranları: statin monoterapisine karşı ezetimib ve statin (toplanmış dozlar).

Tedavi	Hasta (n)	Total-K	LDL-K	HDL-K	TG
Atorvastatin	248	-32	-44	+4	-25 ^a
Atorvastatin/Ezetimib ²⁶	255	-41 ^b	-56 ^b	+7 ^b	-33 ^{a,b}
Simvastatin	263	-26	-36	+7	-17
Simvastatin/Ezetimib ²⁹	274	-37 ^b	-51 ^b	+9 ^b	-24 ^b
Pravastatin	205	-17	-25	+7	-8
Pravastatin/Ezetimib ²⁷	204	-27 ^b	-39 ^b	+8	-18 ^b
Lovastatin	220	-18	-25	+4	-11
Lovastatin/Ezetimib ²⁸	192	-29 ^b	-40 ^b	+9 ^b	-22 ^b

HDL-K, HDL kolesterol; LDL-K, LDL kolesterol; TK, total kolesterol; TG, trigliserid.

^a: Ortalama değişim oranları

^b: p < 0.01, statin monoterapisine karşı

STATİN VE EZETİMİB VERİ ÇALIŞMALARI

Ezetimib ve statin kombinasyonlarının klinik faydaları son zamanlarda “Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin versus Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ENHANCE)” çalışmasında araştırıldı.^{38••} ENHANCE, heterozigot familial hiperkolesterolemili 720 hastanın yalnız simvastatin 80 mg veya 10 mg/gün ezetimib ile kombinasyonuna randomize edildiği bir son nokta belirteci olan klinik çalışmadır. Primer sonlanım, 2 yıllık bir periyotta karotik arterlerin intima ve media kalınlığında değişme idi. Karotis intima media kalınlığı (KİMK), kardiyovasküler olayları ve koroner ateroskleroz oranını belirleyen bir belirteçtir.³⁹ ENHANCE’de ezetimibin simvastatine ilavesi ortalama LDL-K düzeylerinde azalmada %17’lik bir artış ile belirgin başarı sağladı. Çalışmada belirtilen bir güvenlik kaygısı yoktu. Belirgin LDL-K azalmasına karşın KİMK’de bazale göre istatistiki olarak belirgin farklılık yoktu. KİMK değerleri, simvastatin ve ezetimib kombinasyonları ile olan 0.0019 mm’lik değeri ile kıyaslanınca sadece simvastatin ile 0.0024 mm kadar arttı. 0.005 mmlık fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p= 0.93). Çalışmada görülen küçük sayıda kardiyovasküler olayda ayrıca tedavi kolları arasında bir fark görülmedi.^{38••}

KİMK progresyonu üzerine ezetimibin nötral etkisi beklenmedik şekilde gerçekleşti ve LDL-K ve KİMK üzerine etkileri arasındaki farklılık bariz şekilde tartışmaya yol açtı. Ancak bu çalışmada başlangıç lipid değerleri rapor edilmediği halde ENHANCE çalışmasında hastaların %80’inin çalışmaya başlamadan önce statin tedavisi aldığı not edilmelidir. Başlangıçta nomogramlar temelinde, LDL-K düzeyi 134 mg/dL olan ortalama 32 yaşındaki erkeğin ortalama KİMK sadece 0.68 mm idi.⁴⁰ İlave olarak, her iki grupta KİMK’nin progresyon hızı önemsizdi. Bundan dolayı yüksek statin ön tedavisi prevalansı ve başlangıçta normale yakın KİMK, 24 aylık tedavi progresyonunda farklılık oluşturarak ezetimibden LDL-K’de %17 oranında daha fazla düşüşü engellemiş olabilir.

“The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)”; bir diğer ezetimib/simvastatin kom-

binasyon veri çalışmasıdır.^{41••} Bu çalışmada, hafif-orta asemptomatik aort stenozu olan 1873 hasta günlük 40 mg simvastatin ve 10 mg ezetimib kombinasyonu veya plasebo almak üzere randomize edilmişlerdir. Ezetimib/simvastatin grubunda başarılan ortalama LDL-K 53 mg/dL idi. Bu LDL-K azalmasına rağmen, aortik kapak darlığında genelde etkin bir değişiklik yoktu ve aortik kapağa bağlı bileşik son noktalarda ve iskemiyle ilişkili klinik olaylarda belirgin bir genel etki yoktu. Ancak plasebo grubu ile karşılaştırıldığında ezetimib/simvastatin grubunda daha az hastada iskemik kardiyovasküler olay vardı (%20 ye karşın %16 p= 0.02).^{41••} Maalesef ezetimib/simvastatin tedavisi plaseboyla kıyaslandığından, çalışma, iskemik kardiyovasküler olaylarda azalma üzerine olan faydalı etkinin kombinasyon tedavisinden mi ya da sadece statin tedavisinden mi kaynaklandığını belirlemedi. Diğer devam eden klinik çalışma niyetinde statin tedavisine ezetimib ilavesinin artan faydasının kanıtını sağlayacaktır. “The Improved Reduction of Outcomes, Vitoria Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)”, tek başına simvastatin veya ezetimib/simvastatin ile tedavi edilen akut koroner sedromlu 18.000 hastanın verilerini karşılaştıran bir çalışmadır.

SEAS çalışmasında bir önemli gözlem ezetimib/simvastatin grubunda kanser oluşumunda bir artış bulgusunun rapor edilmesidir. İnsidant kanser ezetimib/simvastatin alan hastaların %11’inde plasebo grubundakilerin %7.5’inde saptandı (p= 0.01).^{41••} Kanser artışı herhangi bir özel bölgeye toplanmamıştı ve LDL-K azalma derecesi ile ilişkili değildi. On dört statin çalışmasının bir analizinde, uzun süreli statin tedavisi kanser risk artışı ile ilişkili değildi.⁸ JUPITER’de rosuvastatin alan katılımcıların yarısında LDL-K düzeylerinin 55 mg/dL değerlere erişmesi başarılmasına (düzeyler SEAS’ın tedavi kolundakilere benzer) ve bu grubun %25’inde LDL-K düzeyleri 44 mg/dL’den daha düşük olmasına rağmen, rosuvastatin ile kanser daha sık oluşmadı.⁹

SEAS’daki artmış kanser insidansı, 2 ardışık devam eden ezetimib klinik çalışmasının (the Study of Heart and Renal Protection (SHARP) ve IMPROVE-IT) analizinde teyit edilmedi.⁴² Ancak

her 3 çalışma da hesaba katılınca konrollerle kıyaslandığında ezetimib alan hastalar arasında kanserden ölüm oranlarında önemsiz derecede anlamlı artış görüldü. Kanser insidansında artış olmaksızın artmış kanser mortalitesini yorumlamak bu iki bulgunun paralel olması gerektiğinden zordur. Sonuç olarak, halen mevcut sonuçlar uyarı oluşturmaya karşın ezetimibin kanser üzerine yan etkileri için kesin kanıtlar sağlamaz. SHARP ve IMPROVE-IT çalışmaları artan gözetim ve güvenlik takipleri ile devam etmektedir.

SONUÇ

Statinler kardiyovasküler risk azaltma tedavisinin temeli olarak kalmaktadırlar. Geniş klinik çalışmaların kanıtları kardiyovasküler fayda değerinin LDL-K azalma derecesi ile direkt orantılı olduğunu gösterdi. Birçok hasta sadece statin tedavisinde iken çok agresif kolesterol hedeflerini başaramayacaklardır. Böylece statin tedavisinde iken rehber-

lerin tanımladığı LDL-K hedeflerine erişemiyen hastalarda sekonder bir ajanın eklenmesi uygun olacaktır.

Şu anda lipid modifikasyonu için hangi ajanın ikincil seçenek olacağı belirsizdir. Ezetimib şüphesiz, LDL-K azaltımında belirgin etkin ve iyi tolere edildiğinden uygun bir profile sahiptir. Bazıları ikinci basamak tedavi olarak ezetimib dışındaki safra asit sekastranları, fibratlar veya niasin gibi diğer ajanların kullanımını önerir. Ancak, bu diğer ajanların kombinasyon tedavilerininin ezetimibe benzer olarak, sadece statin tedavisine göre kardiyovasküler olaylarda ilave azalma sağladığına dair hemen hemen hiç kanıt yoktur. Daha da ötesi bu ilaçlarla ilgili kullanımlarını sınırlandırıcı belirgin yan etki profilleri vardır. Böylece kombinasyon veri çalışmalarının sonuçları yayınlanıncaya kadar ezetimib, potent statin kullanan ve LDL-K hedeflerinde olmıyan hastalarda ikinci basamak lipid düşürücü ajan olarak makul seçenek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
 • özel ilgi uyandıran
 •• önemli ve ilgi uyandıran
 olarak işaretlenmiştir.

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435.
6. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1512-1524.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1):S12-S54.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
10. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2142-2146.
11. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005; 96 (5A):24F-33F.
12. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251:351-364.
13. Berge KG, Canner PL. Coronary drug project: experience with niacin. Coronary Drug Project Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40 (Suppl 1):S49-S51.
14. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418.
15. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, et al. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol* 2005; 96:556-563.
16. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152-160.

17. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1753–1762.
18. Davidson MH. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(9A):3K–13K; discussion 34K–35K.
19. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943–1948.
20. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303:1201–1204.
21. Temel RE, Tang W, Ma Y, et al. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 2007; 117:1968–1978.
22. Lammert F, Wang DQ. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology* 2005; 129:718–734.
23. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24:729–741.
24. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90:1092–1097.
25. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90:1084–1091.
26. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107:2409–2415.
27. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91:418–424.
28. Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24:717–728.
29. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2125–2134.
30. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58:746–755.
31. Denke M, Pearson T, McBride P, et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3:93–102.
32. Davidson MH, Maccubbin D, Stepanavage M, et al. Striated muscle safety of ezetimibe/simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol* 2006; 97:223–228.
33. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93:1487–1494.
34. Feldman T, Koren M, Insull W Jr, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93:1481–1486.
35. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005; 149:464–473.
36. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2041–2053.
37. Sager PT, Melani L, Lipka L, et al. Effect of co-administration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92:1414–1418.
38. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431–1443.
- ** Son nokta olarak KMİK'nin kullanıldığı simvastatin ve ezetimibin geniş veri çalışması.
39. Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2181–2190.
40. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Distribution and predictors of carotid intima-media thickness in young adults. *Prev Cardiol* 2007; 10:181–189.
41. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343–1356.
- ** Simvastatin ve ezetimibin aortik stenoz progresyonu üzerine veri çalışması
42. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359:1357–1366.