

Statinlerin birincil ve ikincil korumadaki yeri: Hedef LDL kolesterol değeri ne olmalıdır?

Statins in primary and secondary prevention: what should the target LDL cholesterol value be?

Dr. Turgay Çelik, Dr. Uygur Çağdaş Yüksel, Dr. Ersoy Işık

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerini düşürmek, günümüzde aterosklerotik hastalıklarla mücadelenin en önemli unsurudur. Statinlerin klinik kullanıma girmesi, LDL kolesterol ile mücadelede yeni bir çağı başlatmıştır. Son 20 yıl içinde elde edilen veriler, statinlerin sağkalım üzerine olan etkisini ortaya koymuş ve hedef LDL kolesterol değerlerinin giderek daha aşağıya çekilmesine neden olmuştur. Bu derlemede, çok sayıda randomize kontrollü çalışmanın verileri ışığında, statin kullanımıyla ilgili olarak çeşitli risk gruplarındaki hastalarda hedef LDL kolesterol değerleri gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: Atnikolesterolemik ilaç/terapötik kullanım; kardiyovasküler hastalık/önleme ve kontrol; hiperkolesterolemi; lipoprotein, LDL kolesterol; miyokard infarktüsü/ilacı tedavisi.

İnsandaki tüm organ sistemlerinin fonksiyonunda önemli rol oynayan kolesterol, Batı dünyasındaki tüm ölümlerin üçte birinden fazlasının nedeni olan koroner kalp hastalığı patogenezindeki önemli unsurlardan biridir. Yüz yıla yakın bir süre içinde elde edilen epidemiyolojik ve deneysel veriler, bir kolesterol taşıyıcı protein olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aterosklerozla olan ilişkisini kuşkuya yer bırakmayacak netlikte ortaya koymuştur. Artık pandemik hale gelen aterosklerotik hastalıklarla mücadelenin önemli bir unsuru olan kolesterol düşürücü tedaviler günümüz kardiyovasküler tıbbının en önemli uğraşlarından birini oluşturmaktadır.

Tarihçe

Kolesterol ve ateroskleroz ilişkisi ilk olarak 1910 yılında Adolph Windaus isimli Alman kimyager tarafından, insan aortundan elde edilen aterosklerotik plakların normal aorta göre 20-26 kat daha fazla kolesterol içerdiğinin gösterilmesiyle ortaya kondu. Üç

Lowering low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels is among the most important issues in combating with atherosclerotic diseases. Introduction of statins has launched a new era in this field. Trials conducted in the past 20 years have shown the effect of statins on improved survival, with accumulating evidence justifying the need for lowering the limits set for LDL cholesterol levels. In this review, target LDL cholesterol levels pertaining to statin use are discussed in different risk groups in view of relevant randomized controlled trials.

Key words: Anticholesteremic agents/therapeutic use; cardiovascular diseases/prevention & control; hypercholesterolemia; lipoproteins, LDL cholesterol; myocardial infarction/drug therapy.

yıl sonra Rus patolog Nikolai Anitschkow yüksek kolesterolü diyetle beslediği tavşanlarda hiperkolesterolemi geliştiğini ve bu hayvanlarda ciddi ateroskleroz görüldüğünü bildirdi.^[1] Bu ilk deneysel ateroskleroz modeliydi.

Epidemiyolojik anlamda kolesterol ve ateroskleroz ilişkisini ortaya çıkaran çalışma ise, tıp tarihinin en büyük epidemiyolojik çalışmalarından biri olan Framingham Kalp Çalışması'dır.^[2] Massachusetts'de küçük bir kasaba olan Framingham halkı arasından seçilen 5000'in üzerinde gönüllü katılımcının yaşam tarzları ve tıbbi özelliklerinin ileriye dönük olarak incelendiği bu çalışmadan elde edilen veriler, diyetin yağ içeriğinin kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkili olduğunu gösterdi. Aynı şekilde, LDL kolesterolün olumsuz, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün ise olumlu etkileri olduğu gözlemlendi.

Diyet, serum kolesterol düzeyi ve ateroskleroz konusundaki ilişkinin ortaya konduğu bir diğer

Geliş tarihi: 27.12.2005 Kabul tarihi: 28.02.2006

Yazışma adresi: Dr. Uygur Çağdaş Yüksel, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06018 Etilik, Ankara.
Tel: 0312 - 304 23 20 Faks: 0312 - 304 42 50 e-posta: ucyuksel@gmail.com

önemli çalışma da Minnesota Üniversitesi Fizyoloji Bölümünden Keys ve ark.nın^[3] yürüttüğü Yedi Ülke Çalışması'dır (Seven Countries Study). Bu çalışma 1958-1970 yıllarında İtalya, Yunanistan, Finlandiya, Yugoslavya, Hollanda, ABD ve Japonya'nın belirli bölgeleri seçilerek yürütülmüştür. Çalışmada 15 bin civarında erkek katılımcı 10 yıl süresince kardiyovasküler olaylar açısından izlenmiştir. Diyet alışkanlıkları ve kolesterol düzeyleri farklı olan bu bireylerde, serum kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler olayla karşılaşma riskinin de arttığı gösterilmiştir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ile ateroskleroz arasındaki ilişki açısından önemli dönüm noktalarından biri de 1974 yılında LDL reseptörünün tanımlanmasıdır.^[4] Joseph Goldstein ve Michael Brown isimli araştırmacılar serum LDL düzeylerinin, LDL reseptörü olarak adlandırdıkları bir hücre membranı proteini tarafından kontrol edildiğini göstermişlerdir.

1976 yılında Japonya'da Endo ve ark.^[5] tarafından HMG CoA redüktaz enzimini inhibe eden fungal bir metabolit bulunmuştur. Endo ile LDL reseptörünü bulan Goldstein ve Brown birlikte yaptıkları çalışmalarda HMG CoA redüktaz enziminin inhibisyonu sonucu LDL reseptörlerinde artış gerçekleştiğini ve böylece dolaşımdan seçici olarak LDL'nin temizlendiğini, HDL düzeylerinin ise etkilenmediğini göstermişlerdir.^[6]

Framingham ve benzeri çalışmaların bulguları ışığında, 1985 yılında ABD Ulusal Kalp Akciğer Kan Enstitüsü (National Heart Lung Blood Institute-NHLBI) Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nı (National Cholesterol Education Program-NCEP) uygulamaya sokmuştur. Bu program günümüzde kardiyovasküler korunmada kolesterolle mücadelede en önemli kılavuzu oluşturmakta ve konu hakkındaki bilgiler güncellendikçe yenilenmektedir.

Merck firması 1987 yılında ilk ticari HMG CoA redüktaz inhibitörü preparatı olan Mevacor®'u (lovastatin etken maddeli) piyasaya sürmüştür. Öte yandan, Joseph Goldstein ve Michael Brown, LDL metabolizması hakkında yaptıkları çalışmalar ve tıbbi sağladıkları katkılar nedeniyle 1985 yılında tıp alanında Nobel Ödülü'ne layık görülmüşlerdir.

1994 yılında, statinlerle ilgili dönüm noktası kabul edilebilecek 4S çalışmasının (Scandinavian Simvastatin Survival Study) sonuçları yayınlanmıştır.^[7] Bu çalışmada 4444 koroner arter hastası incelenmiş ve statin tedavisinin yalnızca kardiyovasküler olay sıklığını

azaltmakla kalmayıp aynı zamanda sağkalımı da artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma, koroner arter hastalarında LDL düzeylerinin düşürülmesiyle yaşam süresinin uzatılabileceğinin ilk kanıtını sunmuştur. İzleyen yıllarda binlerce hasta üzerinde yapılmış çok sayıda randomize kontrollü çalışmada, LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesiyle benzer sonuçlar elde edilmiş, hatta sağkalım üzerindeki bu olumlu etkinin yalnızca hiperkolesterolemik hastalarda değil, başlangıç LDL düzeyleri normal kabul edilen sınırlarda olan hastalarda bile elde edildiği gözlenmiştir. Bu durum da normal LDL sınırı kavramını tartışmalı hale getirmiştir.

Yirminci yüzyılın ilk yıllarında başlayan kolesterol ve ateroskleroz araştırmalarından elde edilen veriler yüzyıllık bir süreçte bilimin mutfağından geçerek insan ömrünü uzatan ilaçlar şeklinde karşımıza çıkmıştır.

Koroner kalp hastalıklarında korunma ve tedavide statinler

Koroner kalp hastalığının önlenmesi kardiyolojinin en önemli hedeflerinden biridir. Henüz hastalığı bulunmayan kişilerde, risk unsurlarının azaltılması veya kontrol altına alınması yoluyla hastalığın ortaya çıkmasını engelleme birincil koruma olarak adlandırılmaktadır. Koroner kalp hastalığı olduğu bilinen bireylerde hastalığa bağlı komplikasyonları azaltmak veya hastalığın seyrini yavaşlatmak ise ikincil koruma olarak adlandırılmaktadır.

Daha önce de belirtildiği gibi, Framingham ve Yedi Ülke çalışmaları serum kolesterolüyle aterosklerotik kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi ilk ortaya koyan çalışmalar arasındadır. Kolesterol düzeyi ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki konusunda söz edilmesi gereken bir diğer çalışma da MRFIT çalışmasıdır (Multiple Risk Factor Intervention Trial).^[8] Risk faktörlerine göre ayrılan 316099 erkek katılımcıda koroner kalp hastalığı riskinin araştırıldığı bu çalışmada, total kolesterol düzeyi 295 mg/dl'nin üzerinde olan bireylerde koroner kalp hastalığından ölüm oranının total kolesterol düzeyi 200 mg/dl'nin altında olanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün güçlü aterojenik özelliği onu diğer risk faktörlerinden ayırmaktadır; LDL kolesterolü normal olan bireylerde diğer risk faktörleri bulunsa da koroner kalp hastalığı gelişimi nadirdir.^[9]

Kolesterol ve ateroskleroz ilişkisi üzerine güçlü kanıtların ortaya çıkması, kolesterol düzeylerinin düşürülmesiyle koroner kalp hastalığı riskinde değişiklik

olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Serum kolesterolünün farmakolojik yöntemlerle düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskinde azalmayla sonuçlanabileceğini gösteren ilk çalışma LRC-CPPT çalışmasıdır (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial).^[10] Bu çalışmada kolestramin kullanılarak serum kolesterol düzeyinin düşürülmesiyle koroner kalp hastalığı sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmayı izleyen yapılan Helsinki Kalp Çalışması da gemfibrozil kullanımını sonucu benzer yararın elde edildiğini göstermiştir.^[11] Lovastatin preparatının 1987 yılında piyasaya sürülmesiyle de LDL kolesterolüyle mücadeledeki en güçlü silahımız olan statinler klinik kullanıma girmiştir. Bu grupta şu an için altı ayrı etken madde bulunmaktadır: Simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, atorvastatin ve rosuvastatin. Cerivastatin yüksek miyopati riski nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Söz konusu ilaçların etkinlik ve güvenilirlik profili birbirine oldukça yakındır. Her biri için kullanılan klinik dozlar LDL kolesterolde benzer oranda düşmeye neden olur. Alışlagelmiş dozlarda statinler total kolesterolde %15-30, LDL kolesterolde %20-60, trigliseridde %10-20 azalmaya neden olurken, HDL kolesterolde %5-10 artışa neden olurlar. Tablo 1’de çeşitli statinlerin klinik dozlarının LDL profiline etkisi özetlenmiştir.^[12]

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan koroner aterosklerozun önlenmesinde kolesterole ilişkin alınan yaşam tarzıyla ilgili önlemler ve farmakolojik girişimlerin başarısı, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü’nün 1985’te Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel-NCEP ATP) adında rehber bir programı uygulamaya başlamasına neden olmuştur. ATP-I birincil koruma üzerine önerileri içerirken, elde edilen bilimsel verilerin ışığında yenilenen ATP-II yüksek risk grubu hastalarda daha yoğun tedavi önermiş, ATP-III ise belli hasta gruplarında agresif kolesterol düşürücü tedavi ve daha düşük LDL kolesterol değerlerini hedeflemiştir. ATP kılavuzları günlük pratikte hedef kolesterol değerlerini belirlemek için iyi bir çerçeve çizmekle birlikte bazı hasta gruplarında hedef değerler çelişkilidir. Kılavuz önerilerini hastalara göre bireyselleştirebilmek için, yine pek çoğu bu kılavuzun hazırlanmasında kullanılmış olan büyük randomize kontrollü çalışmalara bakmakta fayda vardır.

Tablo 1. Statin dozlarının LDL düzeyleri üzerine etkisi

Statin	Doz (mg/dl)	LDL’de azalma (%)
Atorvastatin	10	39
Lovastatin	40	31
Pravastatin	40	34
Simvastatin	20-40	35-41
Fluvastatin	40-80	25-35
Rosuvastatin	5-10	39-45

Tüm statinler yukarıda gösterilen dozlarda LDL kolesterolde %30-40 azalma sağlarlar. Rosuvastatin için maksimum doz 40 mg’dır. Diğer statinlerde 80 mg’ye kadar çıkılabilir. Dozun ikiye katlanmasıyla birlikte LDL kolesterolde yaklaşık %6 ek azalma sağlanır.

vuzlarında hastalar üç ayrı risk grubunda incelenir ve her grup için farklı LDL kolesterol hedefleri vardır.^[13] En yüksek risk grubu, koroner arter hastalığı veya eşdeğeri hastalıkları olan bireylerdir. Koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilen koroner dışı aterosklerotik hastalıklar (periferik arter hastalığı, karotis arterlerde semptomatik veya %50’den fazla darlık yapan ateroskleroz, vb.) ve diyabetes mellitus ve yüksek risk grubuna alınmıştır. Yine ikinin üzerinde risk faktörü olan ve Framingham Kalp Çalışması verilerine dayanılarak çıkarılan skalalara göre 10 yıllık kardiyovasküler olay riski %20’den fazla olan hastalar yüksek riskli hastalardır. Orta risk grubuna ise, iki veya daha fazla koroner arter hastalığı risk faktörü olan ve Framingham Kalp Çalışması skalalarına göre 10 yıllık kardiyovasküler olay riski %10-20 arasında olan hastalar girmektedir. Düşük risk grubunda ise, en fazla bir risk faktörü olan veya Framingham Kalp Çalışması skalalarına göre 10 yıllık kardiyovasküler olay riski %10’un altında olan hastalar bulunmaktadır. ATP-III’ün risk gruplarına göre önerdiği hedef kolesterol değerleri Tablo 2’de verilmiştir.^[13]

NCEP ATP kılavuzları günlük pratikte hedef kolesterol değerlerini belirlemek için iyi bir çerçeve çizmekle birlikte bazı hasta gruplarında hedef değerler çelişkilidir. Kılavuz önerilerini hastalara göre bireyselleştirebilmek için, yine pek çoğu bu kılavuzun hazırlanmasında kullanılmış olan büyük randomize kontrollü çalışmalara bakmakta fayda vardır.

4S Çalışması (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Bu çalışma statinlerle ilgili yapılmış olan kontrollü ilk büyük randomize çalışmadır.^[7] İkincil koruma kapsamında tasarlanan bu çalışmada 35-70 yaşlarında 4444 hiperkolesterolemik (total kolesterol 261 mg/dl, LDL kolesterol 188 mg/dl) koroner arter hastası (%10 kadın) günde 10-40 mg simvastatin verilerek 5.4 yıl izlenmiştir. Takip sürecinin sonunda total kolesterol %25, LDL kolesterol %35, trigliserid %10 oranında azalmıştır. Koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede %42’lik azalma (p<0.00001) saptanmış, bu sonuç toplam mortaliteye %30’luk azalma (p=0.0003) şeklinde yansımıştır. Kardiyovasküler nedenler dışında kalan ölümlerde ise plaseboya oranla fark izlenmemiştir.

Simvastatin kullanan hastalarda serebrovasküler olay riskinde de anlamlı azalma gözlenmiştir. Simvastatinin olumlu etkileri yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmeksizin tüm bireylerde gözlenmiş ve bu etki tedavinin birinci yılından itibaren izlenmiştir. Yine simvastatin grubunda majör istenmeyen kardiyak olay ve revaskülarizasyon ihtiyacı daha az olmuştur.

Tablo 2. NCEP ATP III kılavuzuna göre farklı risk gruplarında hedef LDL kolesterol değerleri (mg/dl)

Risk grubu	LDL hedefi	Tedaviye yönelik yaşam tarzı değişikliklerinin önerildiği LDL değeri	Farmakolojik girişimin önerildiği LDL değerleri
Yüksek risk (KAH veya eşdeğeri hastalığı bulunanlar, 10 yıllık riski %20'den fazla olanlar)	<100	≥100*	≥130
Orta risk (2'den fazla risk faktörü, 10 yıllık riski %20'den az olanlar)	<130	≥130	≥130 (10 yıllık risk %10-20) ≥160 (10 yıllık risk <%10)
Düşük risk (0-1 risk faktörü, 10 yıllık riski %10'dan az olanlar)	<160	≥160*	≥190

*Birlikte ilaç tedavisi de başlanabilir. NCEP ATP: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; KAH: Koroner arter hastalığı.

Yapılan alt grup analizlerinde koroner kalp hastalığı riski üzerinde en önemli belirtecin LDL kolesterol düzeyi olduğu saptanmıştır. Bu ikincil koruma çalışması, etkili statin tedavisinin koroner arter hastalarında yaşam süresini uzattığını gösteren ilk randomize kontrollü çalışmadır.

Daha sonra yapılan CARE (Cholesterol and Recurrent Events)^[14] ve LIPID (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)^[15] çalışmaları, 4S çalışmasında saptanan olumlu etkilerin daha düşük kolesterol düzeyi olan bireyler için de gözlemlendiğini ortaya koymuştur.

AFCAPS/TexCAPS Çalışması (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). Bu, statin tedavisini yalnızca yüksek riskli hasta gruplarıyla sınırlandırmanın doğru olmayacağını gösteren önemli bir birincil koruma çalışmasıdır.^[16] Çalışmaya koroner arter hastalığı öyküsü olmayan 6500 sağlıklı erkek (ort. yaş 57) ve kadın (ort. yaş 63) gönüllü alınmıştır. Bundan önce yapılmış olan WOSCOPS çalışması (West of Scotland Coronary Prevention Study) hiperkolesterolemik bireylerde birincil korumada pravastatinin yararını göstermiştir.^[17] AFCAPS/TexCAPS çalışmasına alınan bireylerin en önemli özelliği, total kolesterol (221 mg/dl) ve LDL kolesterol (150 mg/dl) düzeylerinin toplum ortalamasına çok yakın olmasıdır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri ise katılımcıların seçtikleri topluma göre hafif düşüktür (36 mg/dl). Ortalama 5.2 yıl izlenen hastalar lovastatin 20-40 mg ve plasebo şeklinde randomize edilmiştir. Takip sürecinin sonunda total kolesterolde %17, LDL kolesterolünde %25 azalma saptanmış, HDL kolesterolde ise erkeklerde %8, kadınlarda %7 artış izlenmiştir. Majör koroner olay riskinde %37'lik azalma saptanmıştır. Bu çalış-

manın en önemli sonucu, statin tedavisinin, toplum ortalamasında kolesterol değerlerine sahip sağlıklı bireylerde dahi kardiyak olay riskini azalttığını göstermesidir. Bu bulgu, çalışmanın yayımlandığı dönemde kullanımda olan NCEP ATP II kılavuzundaki hedef kolesterol değerlerinin sorgulanmasına, ilaç tedavisinin başlandığı tedavi sınırları hakkında kuşku- lar oluşmasına, böylece, “daha düşük kolesterol daha az koroner olay” fikrinin doğmasına neden olmuştur. Bu çalışmadan elde edilen veriler, NCEP ATP III kılavuzunda yer alan daha agresif kolesterol kontrolü yaklaşımı için önemli dayanak oluşturmuştur. Çalışmanın işaret ettiği bir diğer önemli nokta, düşük HDL kolesterolünün de bir risk faktörü olabileceğidir.

HPS Çalışması (Heart Protection Study). Yüksek riskli hasta gruplarında statin tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmadır. Çalışmaya 40-80 yaşları arasında, kardiyovasküler olaylar açısından yüksek riskli 20536 erişkin alınmıştır.^[18] Çalışmaya alınma ölçütleri, koroner arter hastalığı veya diyabet ve aterosklerotik damar hastalığı gibi koroner arter hastalığı eşdeğeri hastalıkların varlığıdır. Hastalar 40 mg/gün simvastatin veya plasebo şeklinde randomize edilmiştir. Katılanların ortalama değerleri şu şekildedir: Total kolesterol 228 mg/dl, trigliserid 186 mg/dl, HDL kolesterol 41 mg/dl, HDL dışı kolesterol 187 mg/dl (HDL dışı kolesterol, total kolesterolden HDL kolesterolün çıkarılmasıyla elde edilen ve dolaşımdaki toplam aterojenik lipoprotein yükünü ifade eden bir parametredir.) ve LDL kolesterol 131 mg/dl.

İzlem süreci sonunda, simvastatin grubunda yer alan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede %13 (p=0.0003), majör vasküler olay riskinde %24, koroner ölüm oranında %18, inme oranında %25, re-

vaskülarizasyon gereksiniminde %24 azalma izlenmiştir.

Yapılan alt grup çalışmalarında da çarpıcı sonuçlar alınmıştır. Simvastatin tedavisi gören hastalar tedavi öncesi LDL değerlerine göre ≥ 135 mg/dl, < 116 mg/dl ve < 100 mg/dl şeklinde sınıflandırıldığında, her üç hasta grubunda elde edilen klinik yarar benzer bulunmuştur. Bu sonuç, düşük LDL kolesterolü olan hastaların statin tedavisinden yüksek LDL kolesterolü olan hastalar kadar yarar gördüklerini göstermektedir. Simvastatin kullanan diyabetik hastalarda majör koroner olay, inme ve revaskülarizasyon oranlarında %25'e varan azalmalar izlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında diyabetik olup tıkalı arteriyel hastalığı olmayan 2912 hasta arasında, tıkalı arteriyel hastalık gelişme riski simvastatin kullananlarda 1/3 oranında azalmıştır. Diyabetik olup da tedavi öncesinde LDL kolesterolü 116 mg/dl'nin altında olan 2426 katılımcı arasında da simvastatin kullananlarda olay oranları %27 azalmıştır. HPS çalışması, statin tedavisinin, koroner arter hastalığı olsun veya olmasın diyabetik hastalarda düşük LDL kolesterol düzeylerinde bile yararlı olduğunu göstermiştir. Bu bulgu LDL kolesterolü düşük olan yüksek riskli hastaların da statin tedavisinden yarar görebileceğini ortaya koymuştur.

MIRACL Çalışması (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering). Kronik koroner arter hastalarında statinlerin olumlu etkilerini gösteren çok sayıda çalışma olmasına karşın akut koroner sendromla başvuran hastalarda statin tedavisinin klinik seyre etkisinin bilinmiyor olması MIRACL çalışmasının yapılma nedenini oluşturur. Çalışmaya, son 24-96 saat içinde kararsız angina pectoris veya Q dalgası olmayan miyokard infarktüsü tanısıyla hastaneye yatırılan 3086 hasta alınmıştır.^[19] Hastalar 80 mg atorvastatin veya plasebo şeklinde randomize edilmiş ve 16 hafta takip edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları, ölüm, ölümcül olmayan akut miyokard infarktüsü, canlandırılmış kardiyak ölüm ve acil hastaneye yatış gerektiren tekrarlayıcı semptomatik miyokard iskemidir. Atorvastatin grubunda, başlangıçta 124 mg/dl olan LDL kolesterol düzeyi 72 mg/dl'ye gerilemiştir. Atorvastatin grubundaki hastaların %14.8'inde, plasebo grubundaki hastaların ise %17.4'ünde primer sonlanım noktaları gözlenmiştir (rölatif risk-RR, 0.84; %95 güvenlik aralığı-GA, 0.70-1.00; p=0.048). Riskteki azalmanın en önemli nedeni, semptomatik miyokard iskemisine bağlı acil hastaneye yatışlarda görülen azalmadır (%6.2'ye karşı %8.4; RR 0.74; %95 GA,

0.57-0.95; p=0.02). Ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ani ölümden canlandırma oranlarında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Yapılan bir alt grup analizinde, atorvastatin grubunda C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin %34 oranında azaldığı saptanmıştır.^[20]

MIRACL, statinlerin akut koroner sendromlarda etkinliğinin gösterildiği ilk randomize kontrollü çalışmadır. Ayrıca, 16 haftalık kısa bir süre içinde dahi olumlu etkilerin ortaya çıktığının gösterilmesi açısından önemlidir. Sadece hastaneye yatış gerektiren semptomatik iskemide azalma sağlaması muhtemelen kısa takip süresinden kaynaklanmaktadır.

PROVE IT-TIMI 22 Çalışması (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22). Düşük LDL kolesterolü olan yüksek riskli hastalarda da statinlerin kardiyovasküler olay ve mortalite sıklığını azalttıklarının gösterilmesi üzerine, farmakolojik tedavi hedefleri ve ne kadar agresif olunması gerektiği konusunda soru işaretleri ortaya çıkmıştır. Daha önce yapılan MIRACL çalışmasında akut koroner sendromlu hastalarda da statinlerin olumlu etkileri olduğu gösterilmişti. PROVE IT-TIMI 22 çalışmasının hedefi ise akut koroner sendromlu yüksek risk grubu hastalarda standart doz LDL kolesterol düşürücü tedavi (pravastatin 40 mg) ile yüksek dozda agresif kolesterol düşürücü tedavi şemasının (atorvastatin 80 mg) karşılaştırılmasıdır.^[21] Daha önce yapılan çalışmalarda 40 mg pravastatinin LDL kolesterolü yaklaşık olarak 10 mg atorvastatin ile elde edilene benzer oranda düşürdüğü gösterilmiştir. Yine daha önceki klinik çalışmalarda, 40 mg pravastatinin koroner arter hastalarında LDL kolesterol düzeyini 100 mg/dl civarına düşürdüğü ve koroner olayları %27 azalttığı gösterilmiştir.^[22] PROVE IT-TIMI 22 çalışmasına son 10 gün içerisinde akut koroner sendrom tanısıyla hastaneye yatırılan 4162 hasta alındı ve hastalar tedavi kollarına randomize edildi. Çalışmanın primer sonlanım noktaları herhangi bir nedenden ölüm, miyokard infarktüsü, hastaneye yatış gerektiren kararsız angina pectoris ve revaskülarizasyondur. İki yıllık izlem süresinin sonunda bileşik kardiyovasküler sonlanım noktaları açısından atorvastatin tedavi grubunda %16'lık bir azalma gözlemlendi (p=0.005). Toplam mortalite ve miyokard infarktüsü açısından da atorvastatin grubunda olumlu eğilimler gözlemlendi; ancak, bu unsurlar açısından elde edilen gruplar arası farklar istatistiksel açıdan anlamlılık göstermiyordu. Yüksek doz atorvastatin hastalar tarafından iyi tolere edildi ve şiddetli miyopati olgusu bildirilmedi. Seksen miligram atorvas-

tatin alan hastaların %3.3'ünde aspartat transaminaz (AST) düzeyleri üç kattan fazla arttı. Bu oran pravastatin grubunda %1.1 idi ($p<0.003$). Kırk miligram pravastatin grubunda LDL kolesterol ortalama 95 mg/dl iken, 80 mg atorvastatin grubunda 62 mg/dl bulundu. Gruplar arasında LDL kolesterolde azalma yönünden %35 fark vardı.

PROVE IT-TIMI 22 çalışması, akut koroner sendromla başvuran hastalarda daha yoğun LDL kolesterol düşürücü tedavi şemasının iki yıllık süre içinde kardiyovasküler olaylarla karşılaşma sıklığını azalttığını göstermektedir. Kırk miligram pravastatin ile yüksek risk grubu hastalarda hedef LDL kolesterol değerine ulaşılmış olmasına karşın, LDL kolesterolün daha fazla düşürüldüğü agresif tedavi kolunda kardiyovasküler olay riskinin azalmış olması kılavuzlarda belirtilen hedef değerlerin daha aşağıya çekilmesini gündeme getirmiştir.

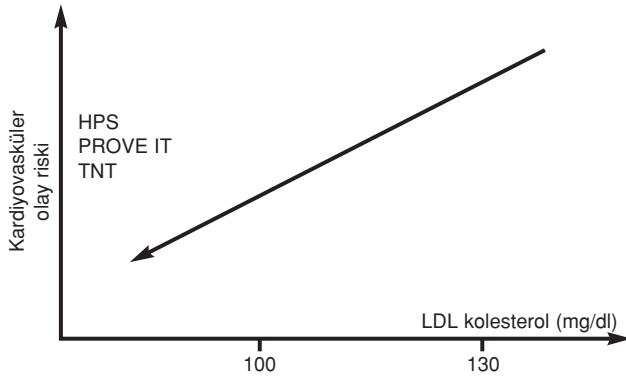
TNT Çalışması (Treating to New Targets. PROVE IT-TIMI 22 çalışmasında akut koroner sendromlu hastalarda yüksek doz statinlerin etkinliğinin gösterilmesi üzerine, aynı etkinin stabil koroner arter hastalarında gözlenip gözlenemeyeceği sorusu gündeme geldi. TNT çalışması, stabil koroner arter hastalarında yüksek doz statin tedavisiyle (80 mg atorvastatin) düşük doz statin tedavisini (10 mg atorvastatin) karşılaştıran ilk randomize klinik çalışmadır.^[23] Çalışmaya 35-75 yaşları arasında, daha önce koroner arter hastalığı tanısı konmuş 15464 hasta alındı. Tüm hastalara öncelikle 10 mg atorvastatin uygulandı. İlk izlem süreci sonunda, 10 mg atorvastatinle LDL düzeyi 130 mg/dl'nin altına düşmeyen hastalarda çalışmanın 10 mg atorvastatinle sürdürülmesi etik olmayacağından bu hastalar çalışma dışında bırakıldı ve LDL kolesterol düzeyleri 130 mg/dl altına düşen 10001 hasta 10 mg atorvastatin ($n=5006$) ve 80 mg atorvastatin ($n=5995$) şeklinde randomize edildi. Ortalama 4.9 yıl takip sonunda, LDL kolesterol düzeyinin 10 mg atorvastatin kolunda ortalama 101 mg/dl düzeyine gerilerken, 80 mg atorvastatin kolunda 77 mg/dl düzeyine indiği görüldü. Çalışmanın primer sonlanım noktaları koroner kalp hastalığına bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olan veya olmayan inme idi. İzlem süresinin sonunda, 80 mg atorvastatin grubunda göreceli kardiyovasküler olay riski %22 oranında azalma gösterdi ($p=0.0002$). Yine yüksek doz statin grubunda ölümcül olan veya olmayan göreceli inme riskinde %25 azalma olduğu görüldü. Her iki çalışma kolunda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ise benzer bulundu. Tedaviye bağlı yan etki oranı açısından gruplar arasında

fark olmadığı saptandı. TNT çalışması, LDL kolesterol ile kardiyovasküler olay riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir: LDL kolesterol ne kadar düşürülürse o denli risk azalması sağlanmaktadır. Ayrıca, yüksek doz statin kullanımının güvenli olduğu da görülmektedir.

REVERSAL Çalışması (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering). REVERSAL, agresif lipid düşürücü tedavi (atorvastatin 80 mg) ile konservatif tedavinin (pravastatin 40 mg) koroner arterlerdeki aterosklerotik yük üzerine etkilerinin intravasküler ultrason kullanılarak araştırıldığı bir çalışmadır.^[24] Diğer çalışmalardan en önemli farkı klinik son noktalı bir çalışma olmamasıdır. Semptomatik koroner arter hastalığı olan ve koroner anjiyografide %20 ve üzerinde darlık saptanan, 35-78 yaş arasındaki 654 birey çalışmaya alınmıştır. Sekiz haftalık bir ilaçtan arınma süresi sonrasında hastaların LDL kolesterol düzeyi 125-210 mg/dl arasında bulunmuştur. Hastalara çalışmanın başlangıcında intravasküler ultrason (IVUS) yapılarak koroner arterlerdeki aterom yükü saptanmıştır. Tekrar kateterizasyonu kabul etmeyen hastalar çalışma dışında bırakılarak geri kalan 502 hasta 40 mg pravastatin ($n=249$) ve 80 mg atorvastatin ($n=253$) kollarına randomize edilerek 18 ay takip edilmiştir. Her iki grupta da başlangıç ortalama LDL kolesterolü 150 mg/dl ve CRP değeri yaklaşık 3 mg/dl idi. Takip sürecinin sonunda pravastatin grubunda LDL kolesterol düzeyi ortalama 110 mg/dl iken, atorvastatin grubunda 79 mg/dl bulunmuştur. Çalışmanın primer sonlanım noktası aterom hacmindeki değişimdi. Pravastatin grubunda aterom hacminde %2.7 oranında artış izlenirken ($p=0.01$), atorvastatin grubunda %0.4 oranında gerileme saptandı ($p=0.98$). Atorvastatin ile aterom hacminde saptanan gerileme istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, plak gelişimi açısından bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.02$). Pravastatin grubunda CRP düzeyi %5.2 azalırken, atorvastatin grubunda %36.4 oranında azaldı ($p<0.0001$). Hastaların geneline bakıldığında aterom yükünde bir azalma izlenmemesine karşın, bireysel olarak bazı hastaların aterom yükünde belirgin azalma gözlemlendi. REVERSAL çalışması daha düşük kolesterol düzeylerinin daha iyi olduğuna dair ek kanıt sunmanın ötesinde intravasküler ultrasonun tedaviye bağlı plak morfolojisindeki değişimleri izlemede kullanılabileceğini göstermiştir.

IDEAL Çalışması (Incremental Decrease in Clinical Endpoints through Aggressive Lipid Lowering). Son dönemlerde yapılan TNT, PROVE IT-TIMI 22 gibi çalışmalar, daha düşük LDL kolesterol düzeyleri-

nin kardiyovasküler olay sıklığında azalmayla ilişkili olduğunu göstermiştir. *IDEAL çalışması*, daha önce miyokard infarktüsü geçirdiği bilinen hastalarda kolesterol düşürücü tedavinin etkinliği ile kardiyovasküler olay sıklığını karşılaştırmayı hedeflemektedir.^[25] Bu çalışmanın yöneticisi olan Dr. Terje Pedersen aynı zamanda 4S çalışmasının da yöneticisidir. Bu nedenle, çalışma 4S'nin tasarımına benzemekte ve onun bir devamı izlenimini vermektedir. Çalışmaya akut miyokard infarktüsü öyküsü olan 80 yaş altında 8888 birey alınmıştır. Hastalar 80 mg/gün atorvastatin (yoğun tedavi kolu, n=4439) ve 20 mg/gün simvastatin (standart tedavi kolu, n=4449) kullananlar şeklinde iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası majör koroner olay olarak adlandırılan koroner olaya bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya canlandırılmış kardiyak ölümle karşılaşmadır. Standart tedavi kolunda total kolesterol düzeyi 190 mg/dl'nin üzerinde olanlara simvastatin 40 mg/gün dozunda verilmiştir. Tedavi sırasında standart tedavi kolunda ortalama LDL kolesterol düzeyi 104 mg/dl'ye, yoğun tedavi kolunda 81 mg/dl'ye gerilemiştir. Standart tedavi kolunda majör koroner olay %10.4 oranında görülürken, yoğun tedavi grubunda %9.3 oranında görülmüştür (RR, 0.89; %95 GA, 0.78-1.01; p=0.07). Ölümcül olmayan miyokard infarktüsü standart tedavi grubunda %7.2, yoğun tedavi grubunda %6.0 oranında izlenmiştir (RR, 0.83; %95 GA, 0.71-0.98; p=0.02). Ancak, koroner olaya bağlı ölüm ve canlandırılan kardiyak ölüm oranları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Majör koroner olaylarla, inmenin de dahil edilmesi olarak kabul edilen majör kardiyovasküler olayla karşılaşma oranı simvastatin grubunda %13.7, atorvastatin grubunda %12.0 bulunmuştur (p=0.02). Majör



Şekil 1. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ile kardiyovasküler olay riski arasındaki lineer ilişkinin şematik gösterimi. HPS: Heart Protection Study; TNT: Treating to New Targets; PROVE IT: Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22.

kardiyovasküler olaylara konjestif kalp yetersizliği ve periferik arter hastalığına bağlı hastaneye yatışın eklenmesi olarak ifade edilen herhangi bir kardiyovasküler olayla karşılaşma sıklığı standart tedavi grubunda %30.8, yoğun tedavi grubunda %26.5 olarak saptanmıştır (p<0.001). *IDEAL çalışmasında* miyokard infarktüsü öyküsü olan hastalarda yoğun kolesterol düşürücü tedavinin majör koroner olayla karşılaşma sıklığında belirgin fark yaratmadığı; ancak, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve bileşik sekonder sonlanım noktaları açısından iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçların ATP III tedavi hedeflerindeki etkileri

ATP II'nin yayımlanmasından sonra yapılan çalışmalar, daha agresif kolesterol düşürücü yaklaşımları öneren ATP III'ün hazırlanmasına temel oluşturmuştur. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalar, ATP III hedeflerinin de bazı hasta gruplarında yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Genel olarak ATP III'ün kolesterol hedefleri benimsenmekle birlikte, özellikle LDL kolesterol düzeyi düşük yüksek riskli hastalarda daha agresif davranılması gerektiği konusunda çıkarımlar vardır.

Yüksek riskli hastalarda LDL kolesterolü NCEP ATP III önerilerinden daha fazla düşürerek daha iyi klinik sonuçların elde edilebileceği ilk olarak HPS çalışmasında gösterilmiştir.^[18] PROVE IT-TIMI 22 çalışması da, ortaya koyduğu sonuçlarla LDL kolesterol hedefinin yüksek riskli hastalarda 70 mg/dl sınırının altına çekilmesini önermiştir.^[25] Her iki çalışmada da LDL kolesterol ile kardiyovasküler olay riskinin doğrusal bir ilişki içinde olduğu, LDL kolesterol düştükçe kardiyovasküler olay riskinin de düştüğü görülmüştür (Şekil 1). Bu çalışmalara göre, LDL kolesterolün daha fazla düşürülmesinin ek yarar sağlamayacağı bir kesim noktası yoktur.^[12] Sonuçları yakın dönemde açıklanan TNT çalışması da söz konusu iki çalışmanın sonuçlarını doğrulamıştır.^[23]

Son klinik verilere göre yorumlanmış ATP III tedavi hedefleri Tablo 3'te görülmektedir.^[12] ATP III'ün orijinal önerileriyle (Tablo 2) karşılaştırıldığında, bu tablodaki hedef LDL kolesterol değerlerinin ve farmakolojik tedaviye başlama eşiğinin daha düşük olduğu görülmektedir. Tedaviye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri halen önemini kaybetmemiştir. Yüksek riskli hastalarda önerilen LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl'nin altıdır. Ancak, son dönemlerde elde edilen veriler, özellikle çok yüksek riskli hasta grubunda 70 mg/dl'nin daha iyi bir hedef olduğunu düşündürmektedir. Eğer bu hasta

Tablo 3. Son çalışmalar ışığında güncellenmiş NCEP ATP III hedefleri(mg/dl)

Risk grubu	LDL hedefi	Tedaviye yönelik yaşam tarzı değişikliklerinin önerildiği LDL değeri	Farmakolojik girişimin önerildiği LDL değerleri
Yüksek risk (KAH veya eşdeğeri hastalığı bulunanlar, 10 yıllık riski %20'den fazla olanlar)	<100 (Optimal hedef <70 mg/dl)	≥100	≥100*
Orta risk (2'den fazla risk faktörü, 10 yıllık riski %20'den az olanlar)	<130	≥130	≥130** (10 yıllık risk %10-20) ≥160 (10 yıllık risk <%10)
Düşük risk (0-1 risk faktörü, 10 yıllık riski %10'dan az olanlar)	<160	≥160	≥190***

*Yüksek riskli hastalarda 100 mg/dl'nin altındaki LDL kolesterol değerlerinde de farmakolojik tedaviye başlanabilir. **Bu hastalarda 100-129 mg/dl değerleri arasında da farmakolojik tedaviye başlanabilir. ***Bu hastalara 160-189 mg/dl değerleri arasında da farmakolojik tedaviye başlanabilir. NCEP ATP: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; KAH: Koroner arter hastalığı.

grubunda LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl'nin üzerinde ise, tedaviye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri yanı sıra beklenmeden ilaç tedavisine de başlanmalıdır.^[10] Yüksek riskli bir hastada LDL kolesterol değeri 100 mg/dl'nin altında ise, bunu 70 mg/dl'nin altına çekmek için statin kullanmak da uygun bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Eğer yüksek riskli bir hastada trigliserid düzeyi yüksek veya HDL kolesterol düzeyi düşük ise statin tedavisine fibrat veya nikotinik asid eklemek uygundur. Trigliserid düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu hastalarda LDL kolesterol dışında ikinci bir tedavi hedefi de gündeme gelir ki, o da HDL dışı kolesterol düzeyinin kontrolüdür. Bu hastalarda HDL dışı kolesterol düzeyi, hedef LDL kolesterol düzeyinin 30 mg/dl üstü olarak kabul edilmektedir.

Orta risk grubundaki (2 veya daha fazla risk faktörü olup 10 yıllık riski %10-20 arasında olanlar) hastalarda ise önerilen LDL kolesterol hedefi 130 mg/dl'nin altı iken, veriler bu hastalarda da 100 mg/dl altındaki değerlerin hedef olarak kabul edilebileceğini göstermektedir. Bu grupta LDL kolesterol düzeyi 100-130 mg/dl arasında olanlara, 100 mg/dl altındaki LDL kolesterol değerlerine ulaşabilmek için statin tedavisi uygulamak yine son dönemlerde yapılan çalışmalarla da desteklenen bir yaklaşımdır. Tedaviye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri, LDL kolesterol düzeyine bakılmaksızın tüm risk grubundaki hastalara önerilen bir uygulamadır. Yüksek veya orta risk grubundaki bir hastada eğer statin tedavisine başlanıyorsa, tedavinin dozu başlangıç LDL kolesterol düzeylerine göre %30-40'lık bir azalma sağlayabilecek düzeyde olmalıdır. Düşük risk grubu hastalarda ise LDL kolesterol hedefleri ATP III ile aynıdır.

şük risk grubu hastalarda ise LDL kolesterol hedefleri ATP III ile aynıdır.

KAYNAKLAR

1. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J Lipid Res* 2005;46:179-90.
2. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, Mcnamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. *Ann Intern Med* 1964;61:888-99.
3. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjevic BD, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl* 1966;460:1-392.
4. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 1974;249:5153-62.
5. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot* 1976; 29:1346-8.
6. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atheroscler Suppl* 2004;5:67-80.
7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344: 1383-9.
8. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor

- Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-500.
9. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462-71.
 10. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
 11. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
 12. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
 13. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
 14. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, 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;335:1001-9.
 15. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
 16. 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.
 17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 18. 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.
 19. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
 20. 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.
 21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
 22. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;102:1893-900.
 23. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 24. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol* 2005;96:61F-68F.
 25. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.