

Hesaplanan Kardiyovasküler Olay Nisbi Riski Korunma Kılavuzu Doğrultusunda Çokmerkezli Riskyük Çalışmasında %44 Azaltıldı

Prof. Dr. Altan ONAT* Riskyük Çalışma Grubu* adına

Lipid çalışma grubu üyeleri ile çalışmaya katılan merkezler ve sorumluları metnin sonunda bildirilmektedir.

ÖZET

Koroner kalp hastalığı (KKH) riski yüksek ya da hastalığa yakalanmış kişilerde Koroner Kalp Hastalığından Korunma Kılavuzu doğrultusunda önlem almak suretiyle ülkemiz koşullarında KKH riskini azaltmayı gösterme amacıyla, 26 birimin katıldığı çokmerkezli bir çalışma yapıldı. Çalışmaya alınan 2021 gönüllüden 6 ay izlenen 1255 ve 12 aylık uygulamayı tamamlayan 970 bireyin sonuçları açıklanmaktadır. Çalışmaya girmek için bireylerin, başlangıçta Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin KKH risk skalasına göre, önlerindeki 10 yıl içinde en az %20-40 kardiyovasküler olay riskine sahip olması şartı koşuldu. Çalışmaya alınanlar tesadüfen neredeyse eşit sayıda her iki cinsiyetten ve neredeyse eşit sayıda primer ve sekonder korunma kapsamındaki (KKH) kişilerden oluştu. Laboratuvar tahlilleri her merkezin bünyesinde yapıldı. Hedef nokta olarak, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin KKH risk skalasına göre belli periyodlardaki risk azalmasının boyutu ele alındı ve bunun belirleyicileri incelendi. Risk kategorilerinde başlangıçla son vizit arasında meydana gelen dağılım farklarının anlamlılığı Wilcoxon ve Mann-Whitney U istatistik testleriyle değerlendirildi. Ayrıca, her bireyin verilerinden Framingham risk skorları hesaplanarak, koroner riskteki ortalama azalma saptanmaya çalışıldı. Risk azalmasını belirleyen bağımsız etkenlerin varlığı, çokdeğişkenli regresyon analiziyle incelendi. Çalışmayı sona erdirmeyenler arasında, risk faktörleri bakımından sadece diyabeti olmayanlar ve erkekler daha sıkı.

Toplam izleme süresinin 1245 hasta-yılı olduğu çalışmada, primer hedef noktası olan ortalama koroner risk yükü başlangıçta %25.4 iken, mutlak olarak 3 ay sonunda %6.5, altı ay sonunda %9.4, 12 ay sonunda da %11.7 azaltıldı. Bu, tedavi önlemlerinin bir yıl boyunca sürdürüldüğü kişilerde, başlangıç riskinin %44 oranında düşürülebileceği anlamına geldi. Bu oran, 5 randomize lipid düşürücü çalışmada sağlanan ortalama nisbi risk indiriminden yarı yarıya daha çoktu, ve bu başarı önlemlerin çokyönlülüğü ile açıklanabildi. Birçok risk etmeninde düşüşün yıl boyunca sürdüğü gözlemlendi. Çalışma sonunda risk düzeyinde azalmanın bağımsız etkenleri olarak kadın cinsiyet ve yaşın dışında, başlangıç risk düzeyi, diyabet yokluğu, sigara içme, TK/HDL-K oranı, hasta uyumu, hipertansiyon ve lipid düşürücü tedavi yokluğunun girdiği anlaşıldı. Kardiyovasküler olay riskinde kadınlarda erkeklerden fazla düşüş kaydedildi. Koroner hastalarında

%43.7 risk azalması gelişirken, primer korunma kapsamında %46 oranında nisbi azalma ortaya çıktı; iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Sigara içmeyenlere kıyasla, içenlerde risk azalması daha belirgindi. Diyabetlilerde risk indirimi biraz daha kısıtlıydı. En sık görülen risk faktörü olan hipertansiyonu olmayanlarda 12 ay sonunda mutlak olarak sadece %7.4 düşen koroner risk, hipertansiyonlularda %12.6 düzeyinde düştü ($p < 0.001$). Lipid düşürücü tedavi gerekmeyenlerde %11.3 mutlak risk azalması elde edilirken, bu tedavinin uygulandığı kişilerde %12.1 azalma sağlandı ($p > 0.1$). Anılan risk indirimlerine çalışma sonunda LDL-K'de %25.4 azalma, HDL-K'de %16.2 artış, sistolik kan basıncında 26 mmHg düşme eşlik ediyordu. Sigara içenlerin yarısı terketmeyi başardı.

Sonuç olarak, eşit sayıda yüksek riskli erkek ve kadın bireyler ile koroner hastalarından oluşan 1000 kişinin Kılavuz doğrultusunda tedavi edilmesi durumunda, önlerindeki on yılda 115-120 kişide kardiyovasküler olayların gelişmesinin önlenebileceği yargısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler olay riski, kılavuzlar, kılavuz uygulaması, koroner risk azaltımı, koruyucu kardiyoloji, optimal tedavi

Koroner arter hastalığına yol açan ve ilerlemesine neden olan çeşitli risk faktörlerinin giderilmesi veya azaltılmasının koroner kalp hastalığına (KKH) bağlı morbiditeyi azalttığına ve hayatı uzattığına ilişkin bilimsel kanıtlar dolgunudur (1). Bu kanıt ve bilgiler yönünde hekimlerce yaygın uygulamanın kolay ve doğru yapılabilmesine yönelik kıtasal (2), uluslararası veya ulusal (3) kılavuzlar geçtiğimiz on yılda esker kurullar tarafından yayımlanmıştır. Buna rağmen ülkelerin büyük çoğunluğunda KKH sıklığında azalma sağlama bir kenara, ünlü global hastalık yükü çalışmasının (4) ortaya koyduğu gibi, kardiyovasküler hastalık 1990'lı yıllarda ilk kez olarak küremizde ölüm sebepleri arasında baş köşeye yerleşti. Bu olgu dünyanın Ortadoğu ve Çin ile Hindistanı da içeren birçok bölgesinde, enfeksiyon ve paraziter hastalıklardan ölüm oranının giderek düşmesi ve ortalama ömür süresinin uzamasından ötürü kalp-damar hastalıklarının artması sonucu meydana geldi. Gelişmekte

Alındığı tarih: 12 Temmuz 1999

Yazışma adresi: Prof.Dr. Altan Onat, Türk Kardiyoloji Derneği Ortaklar cad. 4/780290 Mecidiyeköy -İstanbul
Tlf.: (0 212) 288 4455

olan bu epidemik kriz karşısında dünyadaki kardiyovasküler uzmanlık derneklerinin eyleme geçmeleri için (5) 1997 Haziran'ında Montreal'de bir sempozyum düzenlendi ve geçen yıl Rio'da tertiplenen Dünya Kardiyoloji Kongresi'nde de tekrarlandı. Amaç vasküler hastalık riski yüksek kişi ve hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin tanınma ve tedavisinin düzeltilmesi yolunda çabaları kolaylaştırmaktı. Mevcut kılavuzların uygulama düzeyinin ("implementation") araştırılması ve alınan sonuçların değerlendirilmesi, anılan çabanın önemli birer unsuruydu.

Sigara tüketimi yüksek, fiziksel aktivite alışkanlığı az olan toplumumuzda, muhtemelen yıllardır görülen sağlıksız beslenme alışkanlığının giderek yerleşmesi, trigliserid düzeylerini yükseltmiştir (6). Ortalama HDL-kolesterol (HDL-K) düzeyinin düşük olduğu bilinen (7,8) ülkemizde obezite (9), hipertansiyon (10) ve tip 2 diabetes mellitus'un (9,11) görülme sıklığı yüksektir. Bu nedenlerle toplumumuzun önemli bir kesimi KKH riski altındadır. Bu riski azaltmaya yönelik girişimlerin uygulanmasından, KKH bulunan hastaların yanında, henüz herhangi bir belirti vermemiş fakat yüksek risk altında bulunan kişilerin de yarar göreceği açıktır.

Erişkin halkımızın kalp hastalıkları ve risk faktörlerine ilişkin TEKHARF çalışmasını lonjitudinal biçimde sürdüren Türk Kardiyoloji Derneği, 1995 yılı başında KKH'dan korunma ve tedavi kılavuzu (3) çıkarmış, sonra sıra uygulama ve sonuç değerlendirmesine gelmişti. İşte bu amaçla, TKD Lipid Çalışma Grubu ülkemizin 26 kliniğinde Riskyük* Çalışmasını başlattı. Çalışmanın amacı, Ulusal Koroner Kalp Hastalığından Korunma Kılavuzu önerilerinin uygun olarak yerine getirilmesinin, hesaplanan bireysel KKH riskini azaltma yönündeki etkilerini Türkiye'nin çeşitli kardiyoloji, iç hastalıkları ve endokrinoloji kliniklerinde incelemektir.

GEREÇLER ve YÖNTEM

Çalışma Türkiye'nin değişik bölgelerindeki 26 kardiyoloji, iç hastalıkları ve endokrinoloji merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan merkezler ve çalışmacıların adları yazının sonunda belirtilmiştir.

Türk Kardiyoloji Derneği Lipid Çalışma Grubu'nun beş üyesi veri güvenliği ve gözden geçirme komitesini oluştur-

* Bireydeki ve toplumdaki global risk yükünün hangi düzeyden, hangi düzeye çekileceğinin araştırılması.

du. Çalışmanın istatistik analizi Ankara'da yerleşik bağımsız ve deneyimli bir kuruluşa yaptırıldı. Verilerin monitörizasyonu Merck, Sharp ve Dohme İlaçları Ltd.Şti.'nin desteğiyle 6-8 haftada bir toplandı; bağımsız kuruluşça incelenen verilere ilişkin ara analiz raporları 3 ayda bir başarıştırmacıya sunuldu.

Çalışmaya Alınma Kriterleri: Çalışmaya 40-70 yaş arasındaki koroner arter hastalığı bulunan veya plazma total kolesterol düzeyi 200 mg/dl üstünde olan, birlikte aşağıdaki risk faktörlerinden en az ikisi bulunan ve KKH risk tablosuna (2) göre risk düzeyi %20'nin üzerinde olan kişiler alındı.

Risk faktörleri:

1. Yaş: ≥ 45 erkek ve ≥ 55 yaş veya 45 yaşından önce menopoza girmiş kadın olmak,
2. Sigara içmek (günde 1 sigara veya daha fazla)
3. Hipertansiyon (140/90 mm/Hg'dan yüksek olan kan basıncı veya antihipertansif tedavi altında olmak)
4. Diabetes mellitus
5. Düşük HDL-kolesterol düzeyi (erkeklerde <35 mg/dl, kadınlarda <40 mg/dl)
6. Aile öyküsü: Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce infarktüs ya da ani ölüm bulunması.

Çalışmaya alınma için gerekli risk düzeyini ve daha sonra gelişen risk kategorisi değişimlerini belirlemede KKH risk şemasında (12) doğrudan yer almayan durumlar için şöyle davranıldı: klinik vasküler hastalık (arterioskleroz obliterans, serebrovasküler olay gibi) durumunda kişinin risk yük kategorisi Avrupa Kılavuzu'nun tavsiyesi doğrultusunda bir üst sınıfa yükseldi. Erken yaşta klinik vasküler hastalık aile öyküsü, diyabet, ailevi hiperlipidemi, düşük HDL kolesterol, yüksek (>200 mg/dl) trigliserid değerlerinden ikisine sahip kişilerin riskleri keza şemadakininden bir üst sınıfa yükseltildi.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri: NYHA II-IV kalp yetersizliği, müdahale gerektiren aritmisi, kısa sürede (5 yıla kadar) morbidite ve mortaliteyi etkileyecek maliny hastalığı, karaciğer veya böbrek yetersizliği, kronik inflamatuvar hastalığı, NIDDM dışında hiperlipideminin sekonder sebepleri (IDDM, NIDDM, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, Frederickson tip II ve IV dışındaki ailesel hiperlipidemiler vb.), santral sinir sistemi bozuklukları, psikosozyal uygun-suzluğu bulunan kişiler çalışmaya alınmadı.

Yöntem

Çalışma merkezlerinde belirlenen çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri çerçevesinde seçilen gönüllü kişiler 10 yıl içindeki KKH riski açısından değerlendirildi; risk durumları Avrupa Kardiyoloji Derneği risk skalasından, çalışma için özel olarak hazırlanmış olan bilgisayar programı ile belirlendi ve yüksek riskli birincil ve ikincil koruma olguları bilgilendirilmiş onay alındıktan sonra çalışmaya alındı. Olguların izlenme süresi 1 yıl olarak belirlendi. Olgu rapor formu ve izleme formu, sağlık durumu ile bulguların kaydedilmesi ve her vizitte risk tayini için kullanıldı. Her merkezde elde edilen tüm veriler öncelikle olgu rapor formu ve izleme formuna işlendikten sonra bilgisayar

programına kaydedildi. Her kontrolde risk düzeyi ilgili bilgisayar programı yardımıyla yeniden saptandı.

Çalışma boyunca risk azaltılması için "Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Kılavuz"daki ⁽³⁾ önerilerin tamamının uygulanmasının sağlanması gerektiği çalışmanın başında yapılan bir toplantıda tüm araştırmacılara bildirildi. Bu öneriler içinde katılan tüm olguların ideal kilosuna getirilmesi, fiziksel aktivitelerinin artırılması, alkol tüketiminin makul düzeylerde tutulması (haftada 1-2 gün 30 gramı geçmemesi), sigaranın bırakılması ve diyet uygulaması vardı. Hiperlipidemi ve hipertansiyon tedavisinde izlenecek yolda da kılavuzun esas alınması gerektiği tüm araştırmacılara anlatıldı.

Çalışmanın başındaki ve kontrollerdeki kan basıncı ölçümlerinde en az iki kez ölçülen kan basıncı ortalaması esas alındı. Ölçüm hasta otururken ve 5 dakika istirahat ettikten sonra kol kalp hizasında tutularak yapıldı. Her iki koldan da ölçüm yapıp yüksek olan değer kullanıldı.

Çalışmaya alınan kişilerde plazma TK, HDL-K, LDL-kolesterol (LDL-K), alkalen fosfataz, AST, ALT, kreatinin kinaz, albumin, globulin, ürik asit, kan şekeri, kan üre ve kreatinin, tam kan sayımı değerleri çalışmanın başında ve 3. 6. ve 12. aylar sonunda tayin edildi. Ölçümler çalışmaya katılan merkezlerin laboratuvarlarında 12 saatlik açlık durumunda sağlandı. Aynı zamanlarda fizik muayeneleri yapıldı, kilo ve boyları ölçüldü, 12 derivasyonlu EKG'leri kaydedildi. Her kontrolde hastadan diğer hastalıklar ve uygulanan tedaviler (ilaç, cerrahi vb.) hakkında bilgi alınıp bu bilgiler kaydedildi.

Çalışmaya hasta alımı 27 Ocak 1998 tarihine kadar sürdü; 26 merkezden toplam 2021 kişi alındı, merkezlerde alınan kişi sayısı 11 ile 122 arasında değişiyordu. Bunlardan 1008'i (%49.9) erkek, 1013'ü (%50.1) kadındı. Yaş ortalaması erkeklerde 56.2±8.3, kadınlarda 59.2±7.3 olarak bulundu. 1008 erkekten 573'ünde (%57), 1013 kadından

430'unda (%42) KKH vardı. Çalışmaya katılan gönüllülerin başlangıçtaki demografi, risk faktörü ve risk kategorilerine dair bilgileri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Primer koruma uygulanacak 1018 kişiden 583'ü (%57) kadındı, bunlardan 491'i (%84) %20-40, 92'si (%16) >%40 risk kategorisinde yer aldı. Bu gruptaki 435 erkekten 275'i (%63) %20-40, 160'ı (%37) >%40 risk kategorisindeydi. KKH olan 430 kadının ise 311'i (%72) %20-40 kategorisinde, 94'ü (%22) >%40 kategorisindeydi. Sadece 25'i (%5.8) çalışmaya alındıklarında %10-20 risk kesimi taşımakla birlikte, 60 yaşa projeksiyon yapıldığında protokolün öngördüğü bir üst risk kategorisine giriyorlardı. KKH'lı 573 erkeğin 186'sı (%32) %20-40, 387'si (%68) >%40 kategorisindeydi. Primer korumaya alınan kişiler özellikle yüksek risk grubundan seçilmişlerdi.

KKH bulunmayan 1018 kişinin 420'si (%41), KKH bulunmayan 1003 kişinin ise 381'i (%38) sigara içiyordu. KKH bulunmayanların %84'ünde (858 kişide) hipertansiyon, %35'inde (346/992) obezite, %44'ünde (451) diyabet vardı. KKH bulunanlarda ise hipertansiyon %63'ünde (629 kişide), obezite %26'sında (248/967, p<0.001), diyabet %28'inde (279'unda, p<0.001) vardı.

Kadınların %87'si menopoza girmişti ve bu oran primer ile sekonder korunma kapsamındaki arasında anlamlı fark göstermedi. KKH bulunmayan kadınlarda ortalama TK 289.1±42.7 mg/dl, LDL-K 192.1±41.7 mg/dl, trigliserid 257.1±139.2 mg/dl, HDL-K 42.7±11mg/dl düzeyindeydi. KKH bulunan kadınlarda ise bu değerler sırasıyla 267.3±40.1 mg/dl, 177.5±37.5 mg/dl, 218.5±125.5 mg/dl ve 45.5±11.6 mg/dl idi. KKH bulunmayan erkeklerde ortalama TK 273.6±57.6 mg/dl, LDL-K 184.1±52.6 mg/dl, trigliserid 245.4±136.4 mg/dl, HDL-K 40.7±10.6 mg/dl olarak bulundu. KKH'lı erkeklerde bu değerler sırasıyla 255.4±42.6 mg/dl, 170.5±42.4 mg/dl, 231.4±130.8 mg/dl ve 39. ±10.7 mg/dl idi.

Tablo 1. Çalışmaya katılan 2021 gönüllünün başlangıçtaki demografi, risk faktörü ve risk kategorilerine ilişkin nitelikleri

Değişken	Ortalama veya %	SD veya %
Merkez başına katılan gönüllü	78	
Yaş	57.7	8.0
Cinsiyet (E - K)	49.9	50.1
Koroner kalp hastalığı varlığı	49.6	50.4
Hipertansiyon varlığı	73.6	26.4
Sigara içen	39.6	60.4
Düşük HDL-kol. (E<35, K<40)	35.2	64.8
Diyabet varlığı	36.1	63.9
Pozitif aile öyküsü varlığı	39.7	60.3
Total kolesterol (mg/dl)	271.6	47.6
LDL-kolesterol (mg/dl)	181.1	44.4
HDL-kolesterol (mg/dl) (= 1927)	41.8	11.2
Trigliserid (mg/dl) (n= 1996)	239	134
T.Kol./HDL-K oranı (n= 1918)	6.9	2.3
Risk kategorisi dağılımı (%1.2: %10-20)	62.5 (%20-40)	36.3 (>%40)

Tablo 2. Koroner kalp hastalığı olanlarda ve olmayanlarda başlangıç risk kategorisi ile 12. ay risk kategorisi değişimleri

KKH	Başlangıç risk kategorisi	12. ay risk kategorisi				Toplam	
		%5-10	%10-20	%20-40	>%40		
Yok	%20-40	Sayı	59	156	129	13	357
		Yüzde	16.5	43.7	36.1	3.6	100.0
	>%40	Sayı	10	40	69	14	133
		Yüzde	7.5	30.1	51.9	10.5	100.0
	Toplam	Sayı	69	196	198	27	490
		Yüzde	14.1	40.0	40.4	5.5	100.0
Var	%10-20	Sayı		6	5		11
		Yüzde		54.5	45.5		100.0
	%20-40	Sayı		64	122	19	205
		Yüzde		31.2	59.5	9.3	100.0
	>%40	Sayı		22	164	50	236
		Yüzde		9.3	69.5	21.2	100.0
	Toplam	Sayı		92	291	69	452
		Yüzde		20.4	64.4	15.3	100.0

KKH bulunan ve bulunmayanlarda hipertansiyon oranları da Tablo 2'de gösterilmiştir. KKH bulunmayan ve bulunan kişilerde TK/HDL-K sırasıyla 7.1 ± 2.1 ve 6.7 ± 2.4 idi. LDL-K/HDL-K KKH bulunmayan bireylerde 4.8 ± 1.8 , bulunanlarda 4.5 ± 2 olarak saptandı. Çalışma boyunca toplam risk düzeyinin, lipid ve kan basıncı düzeylerinin değişimi, sigarayı bırakma başarısı gibi parametreler değerlendirildi. Çalışma, halen geçerli olan, yeniden gözden geçirilmiş (Hong-Kong, 1989) Helsinki Deklarasyonu ve ulusal kanun ve yönetmeliklere uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel değerlendirme: İzlenen parametreler 3., 6. ve 12. ayın sonunda varyans analizi, t-testi, ki-kare ve alt birimleri Wilcoxon istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak başlangıç durumlarıyla karşılaştırıldı. Bir altgrupta belli bir vizitte diğer bir risk faktörü olan ve olmayanlar arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile, bir altgrupta başlangıç viziti ile bir sonraki vizitteki koroner risk kategorisi değişimleri arasındaki fark Wilcoxon testi ile değerlendirildi (12). SPSS 7.5 for Windows, 1997 programı kullanıldı.

Framingham risk skorlaması: Risk kategorisi değişimleri dışında, belli altgrupların başlangıçtaki ve sonraki vizitelere ait ortalama risk yüklerindeki farklar Framingham risk skorlaması yöntemiyle (13) değerlendirildi. Framingham formülünde bireyin önündeki 10 yılda koroner arter hastalığı risk yüzdesi, önce sistolik kan basıncı, sigara, total kolesterol/HDL-kolesterol oranı ve EKG'da sol ventrikül hipertrofisine ilişkin verilere, sonra cinsiyet, yaş ve diyabet varlığına dayalıdır. Bu yöntem ile, protokolda gönüllü alımı için uygulanan asgari risk kategorisi ve risk kategorisinde vizitlerarasındaki değişikliklerin uyumu Tartışma bölümünde irdelenecektir.

Tüm raporlarda birden çok kez ölçülen değişkenler (lipid değerleri, Framingham risk yüzdeleri, ESC risk kategorileri vb.) arasındaki farkların hesaplanmasında önce her bireyin iki ölçümü arasındaki farklar hesaplanmış, daha sonra

bu farkların ortalaması bildirilmiştir. 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki vizitelere gelen hasta sayıları 0. aydaki vizite gelen hasta sayılarına göre daha az olduğu için ortalamalar arasındaki fark, farkların ortalaması ile aynı değildir. Örneğin primer korunma grubunda hipertansif bireylerde 10 yıllık Framingham risk yüzdesi ortalaması 0. ayda 28.4, 12. ayda 15.4'tü. Bu iki rakam arasındaki fark 13 olduğu halde, Tablo 7'de 12 ayda mutlak azalma 13.6 olarak bildirilmiştir. Çünkü 0. ayda hesaplanan ortalama 10 yıllık Framingham risk yüzdesi 823 bireyin, çalışma sonundaki risk yüzdesi ise 411 bireyin verilerine dayanılarak hesaplanmıştır. Mutlak azalma ise her iki vizite de gelmiş olan 399 bireyin verilerine dayanmaktadır.

BULGULAR

Toplam izleme süresi, arasonuçların değerlendirilmesinde 340 hasta-yılı iken, eldeki incelemede bunun 3.5 katına, 1245 hasta-yılına yükselmiştir.

Çalışmayı Sonlandırmayanların Özellikleri

Çalışmanın 12 ayını 970 kişi (%48) tamamladı. Son vizite kadar gelmeyenlerin (diğerlerine kıyasla) toplam risk yükleri hem başlangıçtaki risk kategorisi dağılımı bakımından, hem de Framingham risk yüzdesi itibarıyla, az da olsa, daha hafifti ($p < 0.05$). Bu fark bireysel risk faktörü olarak diyabeti olmayanların ($p < 0.001$) ve erkeklerin ($p = 0.052$) çalışmayı sona erdirmeyenler arasında daha sık bulunması biçiminde beliriyordu. Oysa yaş, aile öyküsü, sigara içimi, hipertansiyon varlığı bakımından ve plaz-

mada lipid ve lipoprotein konsantrasyonu ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmadı.

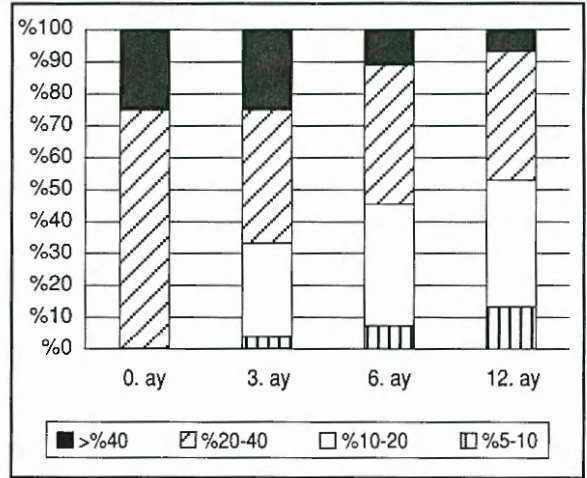
Risk Kategorisinde Değişimler

Riskyük çalışmasına giren 1008 erkek ve 1013 kadın katılımcının başlangıçtaki risk kategorisi dağılımı Tablo 3'te görülmektedir. Aynı bireylerden üçüncü vizite gelen toplam 1219 kişinin ve dördüncü vizite gelen toplam 942 kişinin risk kategorilerine dağılımı da anılan tabloda bildirilmiş olup Şekil 1'de grafik biçimde izlenebilmektedir. İkinci ve daha sonraki vizitelere gelen bireylerin, her vizitteki risk dağılımları giderek azalmayı gösterir biçimde farklı ($p < 0.001$) olduğu gibi, Framingham risk yüzdesi ortalamaları da çeşitli vizitlerde anlamlı biçimde giderek azalmaktaydı (Tablo 4). Bireylerin önündeki 10 yılda ortalama koroner olay riski kohortun genelinde başlangıçta %25.4 iken, ikinci vizite gelenlerde %19, üçüncü vizite gelenlerde %16.3, oniki ay sonunda da %14.2 \pm 8.2 bulundu. Dördüncü vizite gelen 450 erkek ve 492 kadında başlangıç risk kategorisiyle dördüncü vizit risk kategorisi arasındaki değişimler de farklı olup ($p < 0.001$) Tablo 4'de özetlenmiş ve Şekil 2'de grafik olarak simgelenmiştir. Framingham risk yüzdesi hesabıyla erkeklere (%41.4) kıyasla kadınlarda daha fazla risk indirimi (%44.8) sağlandı ($p < 0.04$) (Tablo 5). Sekonder korunmada cinsiyet farkı anlamlı değilken, primer korunmada risk indirimi kadınlarda sınırdan anlamlı biçimde ($p = 0.054$) daha fazlaydı.

Ortalama koroner riski primer korunmada başlangıçta %28.5'tan oniki ay sonunda %8.7'ye, nisbi olarak

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki, 6. aydaki ve 12. aydaki risk kategorilerine göre dağılımları

Risk kategorisi		Başlangıç	6. ay	12. ay
%<10	Sayı	0	52	69
	Yüzde	0	4.3	7.3
%10-20	Sayı	25	336	288
	Yüzde	1.2	27.6	30.6
%20-40	Sayı	1263	628	489
	Yüzde	62.5	51.5	51.9
%>40	Sayı	733	203	96
	Yüzde	36.3	16.7	10.2
Toplam	Sayı	2021	1219	942
	Yüzde	100	100	100



Şekil 1. Hastaların başlangıçta, 3. ayda, 6. ayda ve 12. ayda risk kategorisine göre dağılımları

% 46 azaldı (Tablo 6); sekonder korunmada başlangıçtaki %22.9'luk ortalama risk oniki ay sonunda %12.9'a, göreceli olarak %43.7 oranında azaldı (Şekil 3).

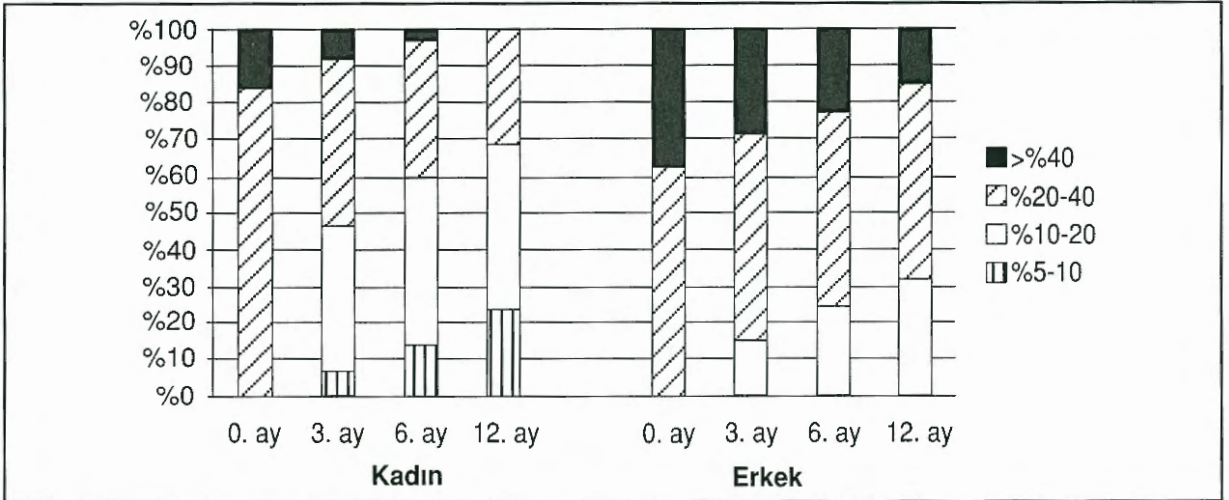
KKH ve/veya hipertansiyon varlığına bağlı olarak ortalama Framingham risk yüzdesinin 12 ay sonunda azalmasına ilişkin veriler Tablo 7'de yer almaktadır. Hipertansiyonsuz KK hastalarında risk başlangıçta %19.9'dan %35.6 oranında, hipertansiyonlu koroner hastasında %24.6'dan %42.4 oranında (hipertansiyonsuz bireylere karşı $p = 0.01$) indi. Hastalığa yakalanmamış hipertansiyonlularda risk azalması 12 ay sonunda %28.4'den %47.1 oranında, KKH da hipertansiyonu da olmayan kişilerde risk azalması %25.2'den %40 oranında (hipertansiyonsuz bireylere karşı $p < 0.01$) indi.

Antihipertansif ilaca ihtiyacı olmayanlarda ortalama mutlak ve yüzde risk azalması çalışma sonunda sırasıyla %9.3 ve %39.6 iken, bu tür ilaç tedavisi uygulanan kişilerde risk indirimi sırasıyla %13.3 ve %45.7 boyutunda ve daha fazlaydı ($p < 0.001$, Mann-Whitney U testi).

Başlangıçta sigara içen 801 (%39.6) ve içmeyen 1220 kişiden çalışmanın 12. ayına kadar izlenen 968 bireyden %19.9'unu oluşturan 193 erkek ve kadın yine içmeye devam ediyordu. Diğer bir deyişle, sigara içenlerin yarısında tavsiyeler başarılı olmuşken, yarısında sonuca ulaşamamıştı. Başarısızlık oranı kadınlarda %64'e çıkıyor, oysa erkeklerde %44'te kalıyordu. Sigara içenler başlangıçta KKH olsun (%38), ya da olmasın (%41.3) benzer oranda içiyor-

Tablo 4. Erkek ve kadınlarda başlangıç risk kategorisi ile 12. ay risk kategorisi arasındaki değişimler

Cinsiyet	Başlangıç risk kategorisi		12. ay risk kategorisi				Toplam
			%5-10	%10-20	%20-40	>%40	
Kadın	%10-20	Sayı		6	5		11
		Yüzde		54.5	45.5		100.0
	%20-40	Sayı	59	171	139	4	373
		Yüzde	15.8	45.8	37.3	1.1	100.0
	>%40	Sayı	10	46	51	1	108
		Yüzde	9.3	42.6	47.2	0.9	100.0
	Toplam	Sayı	69	223	195	5	492
		Yüzde	14.0	45.3	39.6	1.0	100.0
Erkek	%20-40	Sayı		49	112	28	189
		Yüzde		25.9	59.3	14.8	100.0
	>%40	Sayı		16	182	63	261
		Yüzde		6.1	69.7	24.1	100.0
	Toplam	Sayı		65	294	91	450
		Yüzde		14.4	65.3	20.2	100.0

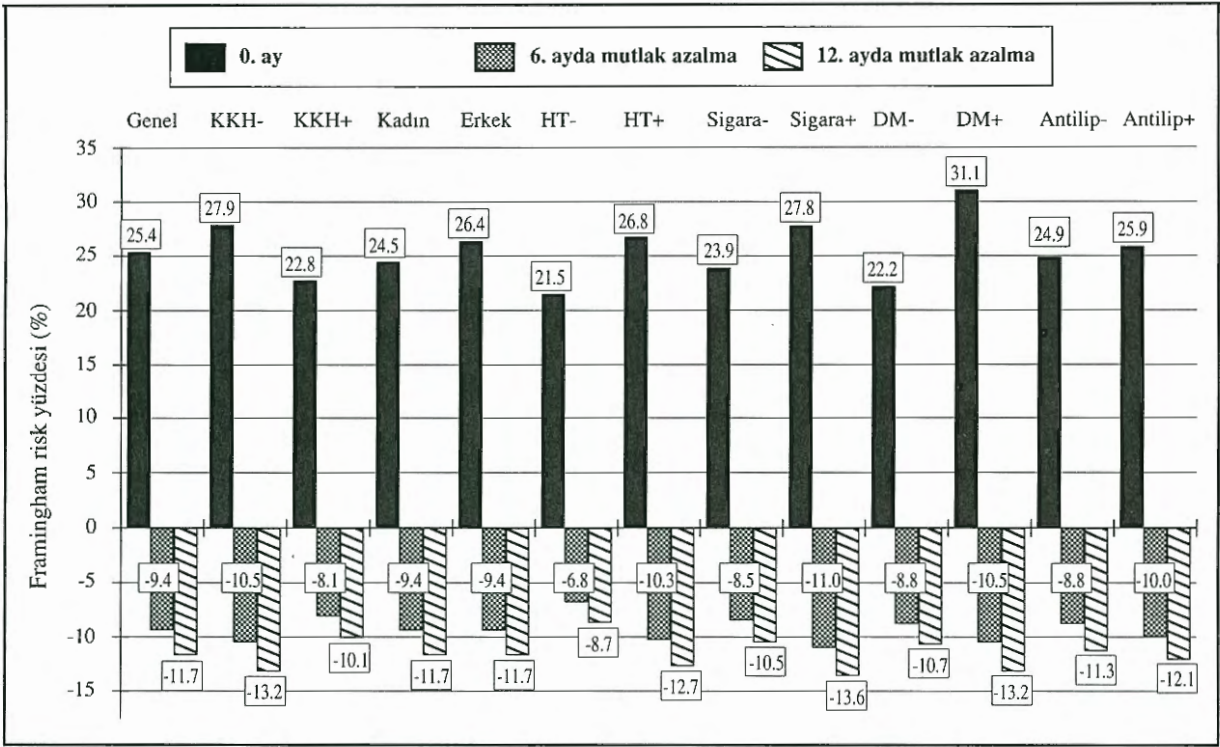
**Şekil 2. Erkek ve kadınların başlangıçta, 3. ayda, 6. ayda ve 12. ay ziyaretinde risk kategorisine göre dağılımları**

lardı; tiryakilerden KKH olmayanlar arasında 12 ay sonunda sigara içmeğe devam edenlerin yüzdesi 57 iken, KKH olanlarda bu oran %42.4 idi.

Bu dönemde gerçekleşen risk kategori farkları gerek sigara içenlerde, gerek içmeyenlerde Wilcoxon testi ile $p < 0.001$ düzeyinde anlamlıydı. Ancak sigara kullanmayanlara kıyasla, sigara içenler hem daha fazla risk kategorisi azalımı sergiledi (Mann-Whitney U testi, $p = 0.008$), hem de daha fazla risk yüzdesi indirimi gösterdi: ortalama koroner riskte başlangıça kıyasla 12. ay sonunda sigara içmeyenlerde

%40.3, içenlerde %47.9 oranında azalma kaydedildi (Tablo 8).

Çalışma sonuna kadar izlenenlerden diyabeti olan 379 ve olmayan 564 kişide başlangıç risk kategorisi ile 4. ziyaret risk kategorisi değişimleri Tablo 9'da sunulmaktadır. Ortalama Framingham riski başlangıçta diyabeti olmayanlarda %22.2'den %11.6'ya (%45 oranında, diyabetli bireylere karşı $p < 0.01$) indi. Diyabetik hastalarda risk başlangıçta %31.1'den oniki ay sonunda %18.2'ye, [%40.5 oranında] gerileme görüldü (Tablo 10).



Şekil 3. Risk skorunun başlangıçtaki, 3. aydaki, 6. aydaki ve 12. aydaki yüzde azalımı

Tablo 5. Çeşitli vizitlerdeki ortalama risk yüzdesinin cinsiyete göre durumu ve değişimi

	Ay	n	Kadın		P	Erkek		
			Ortalama	SD		n	Ortalama	SD
Risk yüzdesi	0	963	24.5	11.1	0.0002	955	26.4	11.5
	6	636	15.7	9.2		586	16.9	9.1
	12	495	13.7	7.9		448	14.8	8.5
Mutlak azalma	12	474	11.7	7.8	0.98	428	11.7	8.7
Yüzde azalma	12	474	44.8	22.7	0.04	428	41.4	27.2

Risk Faktörlerinde Değişim Oranları

Kategori değişikliğine yolaçan risk faktörlerinden lipid ve lipoprotein düzeylerinin dördüncü vizite katılan kişilerdeki mutlak ve yüzde değişimleri Tablo 11'de sunulmaktadır. Erkeklerde ortalama olarak total kolesterolde (TK) %20.9±13, LDL kolesterolde %24.9±30.9, TK/HDL kolesterol oranında %34 azalma, HDL kolesterolde %5.1 ± 12.6 artma; kadınlarda ortalama olarak TK'de %21.4 ± 15, LDL kolesterolde %25.9 ± 19.8, TK/HDL-kolesterol oranında %31 azalma, HDL kolesterolde %4.8 ± 10 artma saptandı. Lipid ve lipoproteinlerde önlemlere cevap bakımından iki cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Bu değerlerin başlangıç ve son

vizit arasındaki mutlak değişimleri istatistiki açıdan (Student t ve Wilcoxon testleri ile) çok anlamlı bulundu; sadece kadınlarda HDL kolesterol ortalamaları arasındaki fark sınırda anlamlı (p=0.056) çıktı.

Oniki ay sonunda vizite gelip lipid düşürücü ilaç tedavisi alan ve almayanlarda lipid ve lipoproteinlerin başlangıçtaki değerine göre ortalama mutlak ve yüzde değişimleri Tablo 12'de özetlenmiştir. LDL-kolesterolde ilaç tedavisi görmeyenlerde ortalama %23.8 azalma kaydedilmişken, ilaç alanlarda %27.3 azalma sağlandı (p<0.001). İlaç alan ve almayanlar arasında HDL-kolesterolde nisbi artış farkı sınırda anlamlı görüldü (%14'e karşılık %18).

Tablo 6. Ortalama Framingham risk yüzdesinin koroner kalp hastalığı (KKH) olan ve olmayanlarda ilk ziyaret ile son ziyaret arasındaki değişimi

KKH	Framingham risk yüzdesi	n	Ortalama	Std. Sapma	Risk azalması (%)	p
Yok	0. ay	476	28.5	11.6		<0.0001
	12. ay	476	15.4	8.7	-46	
Var	0. ay	426	22.9	10.8		<0.0001
	12. ay	426	12.9	7.1	-43.7	

Tablo 7. Hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerde koroner hastalık varlığına göre çeşitli ziyaretlerdeki ortalama risk yüzdesi ve değişimi

	Ay	Hipertansiyonu Olmayan				Hipertansiyonu Olan		
		n	Ortalama	SD	p*	n	Ortalama	SD
<i>Primer Korunma Grubu</i>								
Risk yüzdesi	0	154	25.2	10.0	0.0007	823	28.4	11.0
	6	102	16.5	8.8	0.32	551	17.5	9.7
	12	79	14.9	8.6	0.65	411	15.4	8.7
Mutlak azalma	12	77	10.6	8.0	0.003	399	13.6	8.0
Yüzde azalma	12	77	40.1	27.2	0.01	399	47.1	21.8
<i>Sekonder Korunma Grubu</i>								
Risk yüzdesi	0	348	19.9	9.2	<0.0001	593	24.6	11.9
	6	206	13.7	7.5	0.007	363	15.7	9.0
	12	156	11.9	6.9	0.01	297	13.7	7.7
Mutlak azalma	12	144	7.7	7.1	<0.0001	282	11.3	8.4
Yüzde azalma	12	144	35.6	31.5	0.01	282	42.4	23.7

Tablo 8. Çeşitli ziyaretlerdeki ortalama risk yüzdesinin sigara içip içmemeye göre durumu ve değişimi

	Ay	Sigara İçmeyen				Sigara İçen		
		n	Ortalama	SD	p	n	Ortalama	SD
Risk yüzdesi	0	1165	23.9	10.8	<0.0001	753	27.8	11.7
	6	771	16.0	8.7	0.21	451	16.7	9.9
	12	581	14.2	7.7	0.94	362	14.2	8.9
Mutlak azalma	12	555	10.5	7.8	<0.0001	347	13.6	8.7
Yüzde azalma	12	555	40.3	23.8	<0.0001	347	47.9	26.1

Lipid düşürücü ilaç alanların oranı başlangıçta %53'ten son ziyarette %62'ye yükseldi. Kullanılan antilipidemik ilaç vakalarının ortalama %73'ünde simvastatin (Zocor), %9.6'sında pravastatin (Pravachol), %6.4'ünde fenofibrat (Lipofen) idi.

Framingham risk yüzdesiyle, protokolde gönüllü alımı için Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzundaki risk şemasına göre uyarlanan başlangıç risk kategorisi dağılımı arasındaki bağıntı araştırıldı (Tablo

13). Genelde gerek başlangıçtaki, gerek son ziyaretteki risk Framingham skorlamasında hafifçe daha düşük çıktı.

Çalışmaya alınan 2021 kişiden 47 erkek ve 38 kadında HDL-kolesterol değerleri tayin edilmemiş olduğu için, bu 85 kişi Framingham yöntemiyle hesaplamada dışarı kaldı. Anılan 85 kişi ile büyük grup arasındaki karşılaştırmada risk faktörleri bakımından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 9. Diabetes mellitusu olanlarda ve olmayanlarda başlangıç risk kategorisi ile 12. ay risk kategorisi değişimleri

NIDDM	Başlangıç risk kategorisi	12. ay risk kategorisi				Toplam	
		%5-10	%10-20	%20-40	>%40		
Yok	%10-20	Sayı		3	4	7	
		Yüzde		42.9	57.1	100.0	
	%20-40	Sayı	41	116	147	23	327
		Yüzde	12.5	35.5	45.0	7.0	100.0
	>%40	Sayı	3	27	156	43	229
		Yüzde	1.3	11.8	68.1	18.8	100.0
	Toplam	Sayı	44	146	307	66	563
		Yüzde	7.8	25.9	54.5	11.7	100.0
	Var	%10-20	Sayı		3	1	4
			Yüzde		75.0	25.0	100.0
%20-40		Sayı	18	104	104	9	235
		Yüzde	7.7	44.3	44.3	3.8	100.0
>%40		Sayı	7	35	77	21	140
		Yüzde	5.0	25.0	55.0	15.0	100.0
Toplam		Sayı	25	142	182	30	379
		Yüzde	6.6	37.5	48.0	7.9	100.0

Tablo 10. Diyabeti olan ve olmayanlarda çeşitli vizitlerdeki ortalama risk yüzdesi ve değişimi

	Ay	Diyabeti Olmayan			p*	Diyabeti Olan		
		n	Ortalama	SD		n	Ortalama	SD
Risk yüzdesi	0	1224	22.2	10.3	<0.0001	694	31.1	10.9
	6	760	13.4	7.7	<0.0001	462	21.1	9.3
	12	564	11.6	6.9	<0.0001	379	18.2	8.3
Mutlak azalma	12	542	10.7	8.0	<0.0001	360	13.2	8.4
Yüzde azalma	12	542	45.0	27.3	0.008	360	40.5	20.6

İki yöntem arasında bulgularda uyum

Başlangıç risk kategorisine kıyasla müteakip vizitlerde meydana gelen risk kategori değişimleri ile aynı dönemlerde ortalama Framingham risk yüzdesinde ortaya çıkan bulgular tüm kohortta ve altgruplarda birbirini tutmaktaydı. Spearman yöntemiyle korelasyon katsayısı (gönlülülerin bütünü için çeşitli vizitlerde) $r=0.24$ ile 0.41 arasında değişip anlamlıydı ($p<0.001$, Tablo 13).

Risk Azalmasının ve Lipid Düzeylerindeki Azalmanın Çokdeğişkenli Analizi

On iki ay sonuna kadar izlenen 884 kişide Framingham risk yüzdesinde başlangıç değerine kıyasla

azalmayı etkileyen faktörler multipl regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, ve modelin tüm 21 değişkeni (cinsiyet, yaş, risk faktörü olarak yaş, lipid düşürücü tedavi, lipid düşürücü tedaviye uyum, 2. vizitte hasta uyumu, antihipertansif tedavi, aile öyküsü, KKH, diyabet, sigara içimi, hipertansiyon, başlangıç viziti total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid değerleri, TK/HDL-K oranı, LDL-K/HDL-K oranı, başlangıç Framingham yüzdesi ve başlangıç risk kategorisini) içermesi durumunda, şu 10 etken anlamlı biçimde bağımsız belirleyici görüldü (Tablo 14): 1) başlangıç Framingham risk yüzdesi, 2) (kadın) cinsiyet, 3) diyabet yokluğu, 4) sigara içiminin varlığı, 5) yaş, 6) TK/HDL-K oranı, 7) ikinci vizitte hasta uyumu, 8) başlangıç

Tablo 11. Dördüncü vizite gelen erkek ve kadınlarda lipid değerlerinde başlangıç vizitine göre mutlak ve yüzde değişme değerleri

	Erkek			Kadın		
	N	Ort.	SD	N	Ort.	SD
TK'de azalma (mg/dl)	448	57.0	41.8	491	62.7*	47.4
TK'de yüzde azalma	448	20.9	13	491	21.4	15.0
LDL'de azalma (mg/dl)	447	48.3	45.8	490	51.9	42.1
LDL'de 6. ayda yüzde azalma	585	22.0	20.8	631	21.4	21.3
LDL'de 12. ayda yüzde azalma	447	24.9	30.9	490	25.9	19.8
HDL'de artma (mg/dl)	428	5.1	12.6	479	4.8*	10.4
HDL'de yüzde artma	428	17.1	39.2	479	15.3	28.2
Total K/HDL-K'de azalma	447	4.7/7.1	1.3/2.5	495	4.7/6.8	1.3/2

Erkek-kadın arasındaki fark * $p=0.055$

Tablo 12. Dördüncü vizite gelen lipid düşürücü tedavi alanlarda ve almayanlarda lipid değerlerinde başlangıç vizitine göre mutlak ve yüzde değişme değerleri

	Tedavi yok			Tedavi var		
	N	Ort.	SD	N	Ort.	SD
TK'de azalma (mg/dl)	489	50.7*	38.7	450	70.1	48.8
TK'de yüzde azalma	489	18.8*	13.6	450	23.7	14.2
LDL'de azalma (mg/dl)	490	43.4*	35.3	447	57.6	50.8
LDL'de 6. ayda yüzde azalma	598	18.1*	19.0	618	25.2	22.4
LDL'de 12. ayda yüzde azalma	490	23.8*	19.9	447	27.3	30.7
HDL'de artma (mg/dl)	480	4.7	11.4	427	5.3	11.6
HDL'de yüzde artma	480	14.3**	29.9	427	18.2	37.7
Total K/HDL-K'de azalma	492	4.7/6.6	1.3/2	450	3.0/4.8	1.1/2.1

Tedavi gören ve görmeyen gruplar arasında * $p<0.04$, ** $p=0.08$

Tablo 13. Framingham risk yüzdesi ile ESC risk kategorisi arasındaki korelasyon

	n	r	p
0. ay	1918	0.242	<0.0001
3. ay	1499	0.408	<0.0001
6. ay	1211	0.338	<0.0001
12. ay	938	0.294	<0.0001

risk kategorisi, 9) hipertansiyon varlığı, 10) lipid düşürücü tedavi yokluğu.

Lipid düşürücü tedavi alan ve almayanlarda 12. ay sonunda başlangıça göre gelişen risk kategorisi değişimlerine Tablo 15'te yer verilmiştir. Gerek lipid düşürücü tedavi görenlerde, gerekse görmeyenlerde bu dönemde risk kategorisi dağılımında azalma yönündeki farklar Wilcoxon testi ile çok anlamlı (<0.001) idi. Ortalama Framingham risk yüzdesi lipid düşürücü tedavi uygulansın veya uygulanmasın benzer

oranda azaltıldı ($p=0.97$). Risk yüzdesi tedavi uygulanmayanlarda başlangıçta %26'dan dördüncü vizitte %43.2 oranında azaltıldı; lipid düşürücü tedavi alanlarda ortalama risk %28'den çalışma sonunda %16'ye yine %43.2 oranında indirildi (Tablo 16). Bu, her iki grupta gelişen risk yüzdesi değişimlerinin istatistiki olarak çok anlamlı oluşundan kaynaklanıyordu.

Gerçeğe yakınlığın test edilmesi

Kohortun başlangıçtaki risk yüküne (1000 hasta-yılında 254 olay) göre, yapılan toplam 1245 kişi-yılı izlemede 32 adet kardiyovasküler olayın gelişmesi beklenirdi. Bunlardan 14'ünün alınan tedbirlerle önlenildiği hesaplanabildiğine göre, izleme döneminde 18'inin koroner ölüm veya olay geçireceği tahmin edilebilirdi. Katılan klinik merkezlerden izleme sonunda edinilen bilgi, toplam 14 kardiyovasküler ola-

Tablo 14. Dördüncü vizitte tüm değişkenleri içeren modelde çokdeğişkenli regresyon analizinde Framingham risk yüzdesinde azalma olmasının bağımsız öngördürücü değişkenleri

Değişken	standardize β	S.E.	Sig. p <
Cinsiyet (E)	-0.115	0.489	.000
Antilipid tedavi	-0.057	0.415	.023
2. vizit hasta uyumu	0.081	0.034	.003
Yaş	-0.108	0.036	.002
Sigara içimi	0.085	0.466	.003
Başlangıçta Framingham risk yüzdesi	0.686	0.030	.000
Hipertansiyon	0.057	0.546	.046
Diyabet	-0.114	0.477	.000
TK/HDL oranı	0.436	0.730	.021

yın ortaya çıktığını işaret etmiştir. Dönemde gerçekleştirildiği anlaşılan 13 ölümün 5'inin kalp dıışı, 8'inin kardiyak kökenli olduğu, bunlardan ikisinin beş adet akut koroner sendrom veya infarkt sonucu geliştiği öğrenildi. Ayrıca, biri koroner baypas, ikisi de anjiyoplasti olmak üzere, üç hastaya miyokard revaskülarizasyonu uygulanmıştı. Kliniklerce izlemenin %79 oranında olması varsayımıyla - ki fiiliyat buna çok yakındı - hesaplanan ve gerçekleşen kardiyovasküler olay sayısı tam örtüşmekteydi.

TARTIŞMA

Bu çokmerkezli prospektif koruyucu tedavi çalışmasının hedef noktası, primer ve sekonder korunmaya muhtaç yüksek riskli bireylerde Ulusal Korunma Kılavuzu doğrultusundaki önlemlerle *hesaplanan koroner riski* anlamlı ölçüde azaltabilmenin gösterilmesiydi. KKH gelişme riskinde bireylerde 6. ayda %9, 12. ayda %11'lik mutlak azalmaya ulaşıldı. Başlangıç risk yüküne kıyasla göreceli olarak ifade edilirse, ilk 3 ay sonunda erkek ve kadınlarda %25 oranında azalma sağlandı, bu azalma giderek artıp ilk 6 ay sonunda başlangıç risk yüküne kıyasla her iki cinsiyette %35 seviyesine, 12 ay sonunda %44 düzeyine erişti, yani neredeyse yarlandı. Risk parametrelerinden, kan basıncı, total kolesterol ve beden kitle indeksindeki bir azalma ile, HDL-kolesteroldeki bir artışın, 12 aylık süre içindeki risk yükü azalışına paralellik gösterdiği belirtilmeğe değer.

Hesaplamanın dayandırıldığı Framingham risk skorlamasının Türk popülasyonu için aynen geçerli olacağını beklemek zorunlu değildir. Örneğin, PROCAM Çalışması sonucunda Orta Avrupa'nın orta

yaşlı erkekleri için geçerli olan yeni bir skorlama (CERCA) geliştirilmiştir (14). Ancak popülasyonumuz için daha uygun bir risk hesaplama formülü bulununcaya kadar ve de Riskyük çalışmasına giren katılımcıların yüksek risk sahibi bireyler olması nedeniyle, Framingham skorlamasından yararlanmanın eldeki çalışmada risk değişimi boyutunu iyi yansıttığı düşünülebilir. Burada vurgulanması gereken, hesaplanan risk indiriminin bir yıllık uygulamada hemen sağlanmış olmayacağı, elde edilen risk faktör değişim tablosunun 10 yıl boyunca sürmesi varsayımına dayandırıldığıdır.

Framingham risk yüzdesiyle, protokolda gönüllü alımı için Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzundaki risk şemasına göre uyarlanan başlangıç risk kategorisi dağılımı arasında anlamlı farklar kaydedilmiştir. Her iki yöntemle ele alınan risk dağılımı arasındaki bağıntı çok anlamlı ve sonuçlar tutarlıydı.

Çokdeğişkenli analizden risk azalmasını belirleyen bağımsız etkenler arasına, kadın cinsiyet ve yaşın dışında, başlangıç risk düzeyi, diyabet yokluğu, sigara içme, TK/HDL-K oranı, hasta uyumu, hipertansiyon varlığının ve lipid düşürücü tedavi yokluğunun girdiği anlaşıldı. Bu sonuç, her bir anılan faktör varlığında buna karşı konulmasından risk azaltıcı gelişme beklenebileceğinin altını bir kez daha çizmektedir. Ancak, lipid düşürücü tedavi gerekmeyen kişilerde, örneğin sigaranın terkedilmesi veya hipertansiyonun giderilmesi yoluyla da, en az antilipemik tedavi kadar veya daha fazla risk indirimi sağlanabileceğini de ortaya koymaktadır. Ayrıca, fertte KKH varlığı, aile öyküsünün bulunması ve (tek başına) HDL-kolesterol düzeyi bağımsız etkenler arasına girmedi.

Tablo 15. Lipid düşürücü tedavi alanlarda ve almayanlarda başlangıç risk kategorisi ile 12. ay risk kategorisi arasındaki değişimler

Antilip tedavi	Başlangıç risk kategorisi	12. ay risk kategorisi				Toplam	
		%5-10	%10-20	%20-40	>%40		
Yok	%10-20	Sayı		4	2	6	
		Yüzde		66.7	33.3	100.0	
	%20-40	Sayı	29	119	142	12	302
		Yüzde	9.6	39.4	47.0	4.0	100.0
	>%40	Sayı	5	40	114	27	186
		Yüzde	2.7	21.5	61.3	14.5	100.0
	Toplam	Sayı	34	163	258	39	494
		Yüzde	6.9	33.0	52.2	7.9	100.0
Var	%10-20	Sayı		2	3	5	
		Yüzde		40.0	60.0	100.0	
	%20-40	Sayı	30	101	109	20	260
		Yüzde	11.5	38.8	41.9	7.7	100.0
	>%40	Sayı	5	22	119	37	183
		Yüzde	2.7	12.0	65.0	20.2	100.0
	Toplam	Sayı	35	125	231	57	448
		Yüzde	7.8	27.9	51.6	12.7	100.0

Tablo 16. Lipid düşürücü ilaç alan ve almayanlarda çeşitli vizitlerdeki ortalama risk yüzdesi ve değişimi

	Ay	İlaç Almayan				p*	İlaç Alan	
		n	Ortalama	SD	n		Ortalama	SD
Risk yüzdesi	0	910	24.9	10.9	0.04	1008	25.9	11.7
	6	601	16.2	8.9	0.66	621	16.4	9.4
	12	493	14.0	7.8	0.30	450	14.5	8.6
Mutlak azalma	12	476	11.3	7.9	0.14	426	12.1	8.7
Yüzde azalma	12	476	43.2	24.1	0.99	426	43.2	25.9

*İlaç alan ve almayan gruplar arasındaki fark

Oysa Çalışmanın arasonuçları yayınında (15), primer korunma kapsamındaki önlemlerden - KKH'lı hastalara kıyasla - anlamlı biçimde daha çok nisbi risk indirimi sağlanabileceği yargısına varılmıştı. Anılan fark, daha fazla katılımcının 3-4 kat daha uzun sürede izlenmesi sırasında koroner arter hastalarında sağlanabilecek risk azalmasının artmasından ve daha yüksek riskli bireylerden seçilen primer korunma kapsamındakilerdeki nisbi azalmaya yaklaşmasından ileri gelmektedir.

Koroner riskte erkeklere kıyasla kadınlarda anlamlı biçimde daha fazla düşüş elde edilmesi CARE çalışması (16) sonuçlarıyla uyumlu idi. Bu gözlem risk

azaltma çabalarından kadında erkektekinden daha fazla semere beklenebileceğini vurgulamaktadır.

Tedaviye uyum skorunun yüksekliğinin risk azalmasını olumlu yönde etkilemesi beklenebilecek bir olgudur. Burada uyumu ilgilendiren tedavinin antihipertansif, antilipidemik ilaçlar kadar, diyabetin kontrolü, sigaranın terk edilmesi ve diyetin uygulanmasını da kapsadığını vurgulamakta yarar var. Nitekim, sigara içmeyen ve hipertansiyonu olmayan fertlerde çalışmada %7 (göreceli olarak %32.3) oranında azalma kaydedilmiş, lipid düşürücü tedavi gereksinimi olmayan, yani sigara içip hipertansiyonu olanlarda mutlak risk %11.3 oranında (Tablo 16) azalmıştır.

Bu grup, doğaldır ki, antihipertansif tedavi, zayıflama ile diyabet kontrolü ve sigarayı bırakma gibi önlemlerden risk indirme açısından yararlanmışır. Risk kategorisinde azalmayı belirleyen bağımsız etkenler arasına tedaviye uyumun girmesi, hastalara verilecek bir mesaj olduğu kadar, hekimlerin bu uyumu sağlamalarındaki hünerinin ne denli kritik olduğunu bilmeleri açısından önem taşır.

Bu çalışmada *sigara içimi* risk yükünde azalmayı olumlu yönde belirlemektedir. Risk yüzdesinde başlangıç değerine göre azalma miktarı bakımından çokdeğişkenli regresyon analizinde sigara içimi bağımsız bir değişken niteliğinde ortaya çıktı. Bu gözlem, sigara içenlerdeki riskte sigaranın önemli payını terketme yoluyla düşürmedeki başarıdan kaynaklanıyor olsa gerek. Nitekim, başlangıçta içenler toplam katılımcıların %39.6'sını oluştururken, son vizite katılanlar arasında sigara kullananlar %19.9'unu teşkil etti. Diğer bir anlatımla 100 sigara içenden 50'si terketmeyi başardı. Çalışmayı sonlandıran ve sona erdirmeyenler arasında sigara içmişlik bakımından anlamlı bir fark gözlenmedi. Bırakanlardan 5/6'sı gibi bir önemli bölümü uygulamanın ilk altı ayında bunu gerçekleştirdiğine göre, ilk vizitlerdeki açıklama ve ısrarın öneminin altı çizilmektedir. Sigara içmeyi terketmekte başarısızlık oranı primer korunma kapsamında ve, özellikle, kadınlarda biraz daha yüksekti. Avrupa'nın 9 ülkesinde 4000 koroner hastasını izleyen EuroAspire taraması (21) koroner olay öncesinde %34 olan sigara tiryakilerinin %47'sinin, olaydan 1-2 yıl gibi bir süre sonra, hala sigara içtiğini açıkladı. Çalışmamızda sigarayı terketme yolunda sağlanan başarı, Avrupadaki ile aynı düzeyde gibi görünmektedir.

Koroner riskin azalmasını belirlemede, diyabet bir bağımsız negatif etken olarak anlam ($p<0.005$) taşıdı. Son vizitte başlangıca kıyasla koroner risk diyabeti olmayanlarda diyabetlilerdekinden daha fazla (%45 ve %40.5) azaldı. Buna rağmen diyabetli ferden, çeşitli koruyucu tedavi önlemlerinden eşlik eden KKH riskini düşürmekte, diğer bireyler kadar olmasa bile, onlara yakın düzeyde yararlanabileceği anlaşılmaktadır.

Hipertansiyon çalışmanın arasonuç safhasında koroner kalp hastalığının bağımsız bir belirleyicisi görünmediyse (15) de, hipertansiyonun gerek varlığı (lojistik regresyonda), gerek düzeyi (multipl regres-

yon analizinde) 12 ay sonundaki risk azalmasının anlamlı ($p<0.05$) bağımsız etkenleri arasında bulundu. Şöyle ki, hipertansiyonu bulunmayan kimselerde risk azalması %37 oranında iken, hipertansif bireylerde %45.2 oranındaydı. Bu azalmanın ilgili gruplarda sistolik kan basıncında ortalama 157 mmHg'dan 131.8 mmHg'ya 26 ± 25.9 mmHg düşmeye eşlik ettiği eklenebilir (Bulgular bölümünde bildirilmedi).

HDL-K'ün çalışmayı tamamlayanlarda (ortalama 41.8 mg/dl düzeyindeyken), 5 mg/dl kadar, yani %16 yükseldiğini bilmekte yarar vardır. Bu arada cinsiyet farkı gözetmeksizin *obes* düzeyde BKİ'ne sahip olanların, başlangıçta %30.3'ten, 3. vizitte 24.5'a, çalışma sonunda da %20.1'e gerilediğini kaydetmekte isabet vardır.

Oniki ay süresince izlenen bireylerde *TK/HDL-K* oranı 6.94 gibi yüksekti. Bu - küçümsenmeyecek bir başarıyla - 4.7 oranına indirilebildiyse de, <3.5 kabul edilen optimal orandan bu safhada henüz uzaktı. Tedaviyi her fertte optimal yapabilmekle, toplam risk yükünün bir miktar daha azalabileceği kuşkusuzdur. Bunu destekleyen bulgu, ortalama LDL-K değerinin 12 ay sonunda 131 mg/dl düzeyinin altına çekilmemiş olmasıydı. Kılavuzumuzda geçen tavsiyelere göre, yarı yarıya koroner hastalardan oluşan kohortta bu değer optimal olarak en az 10-15 mg/dl daha indirilmesi gerekliydi. Primer koruma kapsamında lipid düşürücü ilaca başlangıçta gereksinim duyulan yaklaşık dört bireyin birinde çalışma sonunda ilaca devam edilmediği dikkate alınır, hedef düzeyle aradaki etkinlik açığı kısmen açıklanabilir. İlave bir muhtemel etken de, ilacın bazı vakalarda optimal doza çıkmaksızın sürdürülmesi olabilir. Uygulamada rastlanan bu ve benzeri sınırlamalar olmasa, hesaplanan risk indiriminin boyutu bir miktar daha büyüyebilirdi. Ama geniş çaplı uygulamalarda insan tabiatı veya hekim alışkanlıkları bu tür sınırlamaları bütünüyle engellememektedir. Bu yurtdışında da böyledir (21).

Ulusal Kılavuzun uygulanmasına ilişkin bir örnek teşkil eden *Riskyük* çalışmasına katılan kohortun yük düzeyine sahip erkek ve kadın 1000 kişinin başlangıçtaki risk yükü, Framingham risk skorlamasına göre (13), önlerindeki 10 yıl içinde 254 kardiyovasküler olayın gelişeceği biçiminde hesaplanabilir. *Riskyük* uygulamasında bir yıllık tedavinin on yıl

Tablo 17. Riskyük kohortundaki ve çokmerkezli lipid düşürücü girişimli randomize çalışmalardaki risk indiriminin karşılaştırılması

	Yıllık kardiyovasküler olay riski	1000'de yıllık önlenen koroner olaylar	Nisbi risk indirimi yüzdesi
4S ¹⁷	4.19	16.7	39.9
LIPID ²⁴	2.61	5.9	22.6
CARE ¹⁸	2.64	6.0	22.7
Riskyük Sekonder	2.28	10.1	43.7
WOSCOPS ¹⁵	1.61	4.9	30.4
AFCAPS/TexCAPS ¹⁶	1.02	3.1	30.4
Riskyük Primer	2.79	13.2	46

Sek.=sekonder korunma grubu, Prim.=primer korunma grubu

boyunca sürdürülmesi ile sağlanan %11.7'lik risk düşüşünün 1000 bireyin 117'sinde kardiyovasküler olayların gelişmesini önleyeceği öngörülebilir. İzleme süresince hesaplanan ve gerçekleşen kardiyovasküler olay sayısının çok yakın çıkması, çalışmadaki risk indirim tahminlerinin gerçeğe yakınlığının bir göstergesidir.

İncelememizdeki 1000 kişi başına hesaplanan koroner olay risk yükü ve göreceli azaltılması ile çokmerkezli lipid düşürücü girişimli randomize çalışmalardaki risk yükü ve sağlanan gerçek risk indirimini karşılaştırmak için Tablo 17 hazırlanmıştır. Tablodaki yıllık koroner olay riski, plasebo grubunda elde edilmiş mutlak riskin ortalama takip süresine bölünmesine dayanmaktadır. Bin kişide yılda önlenen koroner olaylar Schwartz'ın verilerinin (22) bir yıl için hesaplanmasından elde edilmiştir. İkinci rakamın ilk rakama bölünmesinden de, nisbi risk indiriminin yüzde olarak ifadesi çıkmaktadır ki, bu rakam aynı zamanda girişim grubundaki riskle plasebo grubundaki riskin yüzde farkına eşittir. Tablo'dan anlaşılmaktadır ki, Riskyük'teki koroner hastaları 4S'tekinden hayli daha az, CARE ve LIPID çalışmalarındakine benzer bir global riske sahipti. Buna rağmen, nisbi risk indiriminin incelememizde ortalama %50 daha fazla (%28.4'e karşı %43.7) gerçekleştirmiş biçimde hesaplanabilir. Primer korunma kapsamındaki AFCAPS/TexCAPS ile WOSCOPS çalışmalarına nazaran, Riskyük'e global riski iki kat yüksek bireyler katılmıştır. Ama yaklaşık üç kat fazla mutlak risk indirimi görünürde sağlandığı için, %50 dolayında daha fazla nisbi risk indirimi elde edilmiştir. İncelememizde sağlanan global risk indiriminin anılan 5 çalışmadaki ortalama indirimden

yarı yarıya daha fazla oluşu, önlemlerin çokyönlü uygulanmasına bağlanabilir. Sigara içenlere göre içmeyenlerin risk yükünün %35-40 (23) ile %50-55 (14) daha düşük olduğu, ayrıca, bu çalışmada sistolik kan basıncında elde edilen 26 mmHg'lık düşüşün kardiyovasküler riskte %20-25'lik ek bir azalma sağlayacağı dikkate alınır, tüm bu önlemlere lipid düşürücü önlemlerin olumlu etkileri de eklendiğinde, global nisbi riskin %44 gibi yüksek bir oranda azaltılabileceği açıklık kazanmaktadır.

Bu çalışmadaki global koroner risk boyutunu ülkemizde sergileyen 1.2 milyon koroner hasta ve multipl risk faktörlü en az bir bu kadar da ferdin bulunması varsayımıyla, Ulusal Korunma Kılavuzu doğrultusunda bu çalışma biçimindeki uygulamalarla, her yıl 28 bin kişinin koroner olaylardan korunabileceği öne sürülebilir ki, bu değerlendirme optimal tedavinin fayda boyutlarını yansıtmaktadır.

Oniki ay boyunca izlenen katılımcıların %62'sinde lipid düşürücü tedavi, %59'unda da antihipertansif ilaçlar sürdürülmüş, erkek ve kadınların beşte biri sigara içmeğe devam etmiştir. Bu veriler hem optimal tedavi ile gerçekleştirilen arasındaki açığı tahmin etmekte, hem de ileride maliyet yararlılığı hesaplamada faydalı olacaktır.

Ülkemizde KKH'dan Korunma Ulusal Kılavuzu doğrultusunda gerçekleştirilen bu ilk uygulama sonuçları, preventif kardiyoloji veya "optimal tedavi" (24) yöntemleriyle yüksek riskli birey ve koroner kalp hastalarında global kardiyovasküler olay riskinin göreceli olarak %44 oranında azaltılabileceğini ülkemizde ilk defa ortaya koymuştur.

Riskyük Çalışma Grubu Üyeleri

Çalışmanın sorumluluğunu taşıyan T.K.D. Lipid Çalışma Grubu Üyeleri: Prof. İnan Soydan, Prof. Lale Tokgözoğlu, Prof. Nevres Koylan, Doç. Vedat Sansoy, Prof. Nergiz Domaniç

Çalışmaya katılan merkezler ile araştırmacılar (Hasta katkısı sırasıyla):* GATA Endokrinoloji AbD (Dr. Arif Yöner), GATA Haydarpaşa Kardiyoloji AbD (Prof. Muharrem Coşkun ve Dr. Mehmet Uslu), Osmangazi Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Bilgin Timuralp ve Dr. Yüksel Çavuşoğlu), İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Dahiliye Bölümü (Dr. Hüseyin Arı, Dr. Dilek Soysal, Dr. Ender Uçar, Dr. Levent Kurşun), Çukurova Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Esmeray Acartürk, Dr. Ferit Akgül), İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü (Prof. Deniz Güzelsoy, Doç. Vedat Sansoy, Prof. Sezer Karcıer, Prof. Hüsnüye Yüksel, Dr. Zerrin Yiğit), Ankara Nümune Hastanesi Dahiliye Bölümü (Dr. Selma Karaahmetoğlu ve Dr. Nisbet Yılmaz), Ege Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. İnan Soydan ve Dr. Meral Kayıkçıoğlu), Haseki Devlet Hastanesi (Doç. Mustafa Yeniğün ve Dr. İbrahim Hatemi), Celal Bayar Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Bülent Kılıçcıoğlu, Doç. Bilgin Özmen, Dr. Timur Parıldar, Dr. Gamze Göksel), Erciyes Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Doç. Ali Ergin), Ondokuz Mayıs Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Olcay Sağkan, Dr. Kenan Durna), Cerrahpaşa Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Nergiz Domaniç), Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Jale Cordan, Dr. Kani Gemici, Dr. Dilek Yeşilbursa, Yrd. Doç. Dr. Sümeyye Güllülü), S. Ersek GKDC Merkezi (Dr. Tezer Ulusoy, Dr. Haldun Akgöz), Hacettepe Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji AbD (Prof. Olcay Gedik, Doç. Alper Gürlek, Dr. Neslihan Başçıl), Gazi Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji AbD (Prof. Metin Aslan, Dr. Ayhan Karakoç), İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Endokrinoloji AbD (Prof. Ergin Sencer, Dr. Ekrem Algül), Hacettepe Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Lale Tokgözoğlu, Doç. Giray Kabakçı, Dr. Aylin Yıldırım, Dr. Nejla Özer), Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Bölümü (Doç. Hatice Şaşmaz, Dr. Yücel Balbay, Dr. Ramazan Atak), Gazi Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Halis Dörtlemez, Prof. Övsev Dörtlemez, Doç. Rıdvan Yalçın), Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Doç. Ömer Ko-

zan, Batuhan Tamcı), Ankara Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD İbn-i Sina Cebeci Kalp Merkezi (Prof. Güneş Akgün, Dr. Oben Döven), Başkent Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları AbD (Doç. Haldun Müderrisoğlu, Dr. Sema Topçuoğlu, Dr. Arif Ertürk), Şişli Etfal Hastanesi Dahiliye Bölümü (Dr. Hilmi Şenli, Dr. Çiğdem Yazıcı-Ersoy), Ankara Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji AbD (Prof. Gürbüz Erdoğan).

Teşekkür: Çalışmanın monitörlük işlevini sorumluluk ve titizlikle yürüten ve Lipid Çalışma Grubu ile irtibatı sağlayan Dr. Ebru Carılı'ya çok değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz. Çalışmanın gerçekleştirilmesinde yararlı olan bilgisayar desteğini merkezlere sağlayan ve her türlü lojistik desteği esirgemeyen Merck Sharp Dohme Ltd.Şti.'ne şükranlarımızı sunarız.

KAYNAKLAR

1. Wood D: European and American recommendations for coronary heart disease prevention. Eur Heart J 1998; 19(Suppl A): A12-A19
2. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15: 1300-31.
3. Türk Kardiyoloji Derneği: Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Kılavuz. İstanbul, Türk Kardiyol Dern, 1995
4. Murray CJL, Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498-1504
5. Pearson TA, Smith SC Jr, Poole-Wilson P: Cardiovascular Specialty Societies and the emerging global burden of cardiovascular disease: a call to action. Circulation 1998; 97: 602-604
6. Onat A, Sansoy V, İnce E ve ark: Türk erişkinlerinde kanda kolesterolde istikrar, trigliseridde yükselme. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:392-98
7. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, et al: Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36: 839-59
8. Onat A, Büyükbeşe MA, Ural E ve ark: Marmara bölgesi halkında HDL-kolesterol ile fibrinojen düzeyleri ve bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1997; 25: 520-5
9. Onat A, Örnek E, Şenocak M ve ark: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Diyabet ve obesite. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:178-85
10. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V ve ark: Türk erişkinlerinde kan basıncında yeni eğilimler: TEKHARF ça-

* Takibin çoğunluğu adı ilk geçen 7 kurumca sağlanmıştır.

lişması 1990 ve 1995 verilerinin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24: 73-81

11. Onat A, Ökçün B, Dursunoğlu D, et al: TEKHARF kohortu 5-yıllık takibine göre Türk erişkinlerinde diyabet prevalansında değişimler. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:264-69

12. Dawson-Saunders B, Trapp RG: Basic and Clinical Biostatistics. 1990, Prentice-Hall International Inc, Appleton & Lange, New Jersey, USA

13. Cupples LA, D'Agostino RB: Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements: the Framingham Study. 30-year follow-up. NHLBI, NIH Publ. No. 87-2703. National Technical Information Service, Springfield, VA, 1987

14. Inst. for Arteriosclerosis Research, U. Münster: Coronary events risk calculator (CERCA). Parke-Davis and Pfizer Inc., 1998

15. Onat A, Riskyük Çalışma Grubu adına: Korunma kılavuzu doğrultusunda çokmerkezli Riskyük çalışmasının ara sonuçları: hesaplanan kardiyovasküler olay riski %38 azaltılıyor. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26: 392-407

16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Eng J Med 1996; 335: 1001-9

17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of

coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7

18. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998; 279: 1615-22

19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.

20. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349-57

21. EUROASPIRE Study Group: EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. Eur Heart J 1997; 18:1569-82

22. Schwartz JS: Comparative economic data regarding lipid-lowering drugs. Am Heart J 1999; 137: S97-S104

23. Shepherd J: A call to action. Eur Heart J 1998; 19(Suppl M):M2-M7

24. Swan HJ, Gersh BJ, Graboys TB, Ulliyot DJ: Task Force 7. Evaluation and management of risk factors for the individual patient (case management). J Am Coll Cardiol 1996;27:1030-9