

Birincil korumada dislipidemi tedavisi ve rosuvastatin

Treatment of dyslipidemia in primary prevention and rosuvastatin

Dr. Fatih Sinan Ertaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet - Dislipidemi, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler olaylarla seyreden ateroskleroza yol açan tartışmasız en önemli risk faktörüdür. Kılavuzlar dislipideminin rolünü ve erken tanı ile tedavinin önemini sürekli vurgulamaktadır. Kardiyovasküler (KV) hastalıkların hem tedavisinde (ikincil koruma) hem de önlenmesinde (birincil koruma) statinlerin yararlı etkisi, LDL-kolesterol düzeyi yüksek olan bireylerde birçok çalışmada gösterilmiştir. Her ne kadar yüksek LDL-kolesterol düzeyleri artan KV riski ile paralellik gösterse de, KV olayların yaklaşık yarısı LDL-kolesterol düzeyleri normal ya da normalin altında olan bireylerde gözlenmektedir. Bu da birincil korunmada statin tedavisinden yararlanabilecek potansiyel kişilerin sadece kan lipit ölçümü ile saptanmasının güçlüğüne yansımaktadır. Ateroskleroz kısmen de olsa enflamatuvar bir yanıttır ve bu nedenle statin tedavisinin antienflamatuvar yararı açıktır. JUPITER çalışması, kılavuzların birincil korunmada statin tedavisini önermediği, ancak LDL-kolesterol düzeyi ile tahmin edilen ötesinde yüksek KV riske sahip bireylerde koruyucu tedavi kapsamında gerçekleştirilen bir çalışmadır. Bu araştırma, mevcutlar arasında LDL'de en fazla düşüş ve HDL'de en yüksek artış sağlayan ve en etkili statin olan rosuvastatin ile gerçekleştirilmiştir. Bu derlemede rosuvastatinin farmakolojik özellikleri yanı sıra, birincil korunmada JUPITER ile ortaya konan kanıtlar gözden geçirilecektir.

Summary - Dyslipidemia is undoubtedly the most important primary risk factor for the development of atherosclerosis, which is associated with coronary heart disease and cerebrovascular accidents. Guidelines continually emphasize the role of dyslipidemia and the importance of early diagnosis and prevention. Several trials have established the beneficial effects of statins in reducing cardiovascular (CV) events in both secondary and primary prevention among those with elevated low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. While raised LDL cholesterol is a known risk factor for increased risk for CV events, nearly half of all CV events occur in individuals with normal or low LDL cholesterol levels, suggesting that screening of lipid levels alone incompletely identifies individuals who are likely to benefit from statin therapy. Atherosclerosis is partly an inflammatory response and therefore, the anti-inflammatory benefit of statins is clear. The JUPITER trial examined the effect of statin therapy in primary prevention in a patient population who did not meet the guidelines for statin treatment, but nonetheless, were at higher CV risk than would be predicted by LDL cholesterol alone. This study was conducted with rosuvastatin, which is the most potent of available statins, having both the greatest LDL-lowering and HDL-raising effects. This review outlines the pharmacologic properties of rosuvastatin and evidence provided by the JUPITER trial in primary prevention.

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar tüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en başta gelen ölüm nedenidir; aynı zamanda, doğrudan ve dolaylı maliyetleri nedeniyle sağlık harcamalarında ciddi bir pay oluşturmaktadır.^[1] Yakın zamanda KV hastalıklara yol açan risk faktörlerinin saptanması ve önlenmesine yönelik doğal ve farmakolojik mücadele, KV nedenli mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli rol oynamıştır. Bu mücadelede hidrosimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri ya

da kısaca statinler KV hastalıklarının hem tedavisinde (ikincil koruma) hem de önlenmesinde (birincil koruma) kullanıma girmiş en güçlü farmakolojik araçtır. Hem birincil hem de ikincil KV korunmada lipit düşürücü tedavinin birincil hedefi LDL-kolesteroldür ve bunun ilacı da statinlerdir. Bu tespitin üç dayanağı vardır: İlki, kan LDL-kolesterol düzeyi ile ateroskleroz arasındaki bilinen yakın ilişki; ikincisi, LDL kolesterolün düşürülmesinde en güçlü ve etkin ilaç sınıfının statinler olması; sonuncusu ve en önemlisi

ise statinlerle yapılan klinik araştırmalarda yararın kanıtlanmış olmasıdır.

Son 20 yıl içinde yapılan klinik çalışmalar, statin tedavisi ile ikincil korumada aterosklerotik vasküler hastalığa ait her tür klinik olayın azaldığını göstermiştir.^[2-4] Birincil korumada da, LDL-kolesterol düzeyi yüksek olanlarda^[5] ya da HDL-kolesterolü ortalamının altında olan bireylerde statin tedavisi ile benzer yarar elde edilmiştir.^[6] Bununla birlikte, sadece kan lipit parametrelerinin ölçümü hangi hastaların statin tedavisinden yararlanabileceğini belirlemede yetersiz kalmaktadır.^[7] Örneğin, ikincil koruma araştırmalarının bazılarında çok daha düşük LDL-kolesterol değerlerinde (<70 mgr/dl) bile olumlu sonuçlar alındığı fark edilmiştir.^[8,9]

Statinlerin olumlu etkileri genelde endojen kolesterol sentezini azaltma özelliklerine atfedilse de, “pleitropik etki” olarak da adlandırılan enflamasyonu azaltma, endotel fonksiyonlarını düzeltme, antioksidan etki ve aterosklerotik plağın stabilizasyonunu artırıcı etkileri de olumlu yarardan sorumlu tutulmaktadır.^[10]

Rosuvastatin: Farmakoloji ve etkinlik çalışmaları

Rosuvastatin de, diğer statinler gibi, kolesterol sentezindeki hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA redüktaz enziminde yarışmacı baskılanmaya neden olarak, karaciğer hücresi içinde kolesterol yapımını engeller. Ayrıca, hücre yüzeyinde apoB/E (LDL reseptörü) reseptörlerinin ekspresyonuna yol açarak, apoB içeren lipoproteinlerin klirensini artırır ve böylece dolaşımdaki LDL-kolesterol düzeyini azaltır. HMG-CoA redüktaz reaksiyonunun ürünü olan mevalonat sadece kolesterol sentezi için bir ön madde değildir; aynı zamanda, hücresel büyüme ve farklılaşma için gerekli izoprenoidlerin de öncülüdür. HMG-CoA redüktazın inhibisyonu ve takip eden basamakların inhibisyonu statinlerin etkilerine bağlanmaktadır.^[1]

Rosuvastatin, diğer statinlerden farklı olarak, HMG-CoA redüktaza daha güçlü bağlanma özelliğine sahiptir, bu da enzimde daha güçlü bir baskılanmaya yol açar.^[11] Rosuvastatin yüksek LDL-kolesterol, yüksek total kolesterol ve/veya yüksek trigliserit düzeylerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Önerilen başlangıç doz aralığı hastanın başlangıç ve hedef değerlerine bağlı olarak 5-20 mgr, en fazla 40 mgr'dir.

Rosuvastatin mevcut statinler arasında LDL'de en güçlü düşüşe ve HDL'de en çok artışa yol açan ilaçtır. Bu etkilerin araştırıldığı MERCURY I, II^[12,13] ve STELLAR^[14] çalışmalarında aynı zamanda metabo-

lik sendromu olan ve olmayanlarda total kolesterol ve non-HDL kolesterolde diğer statinlerden daha güçlü, trigliseritlerde ise eşdeğer düşüş sağladığı gösterilmiştir. Rosuvastatin de, diğer statinler gibi, LDL partikül boyutu ve sayısı gibi ileri lipit biyobelirteçleri üzerinde yararlı etkilere sahiptir.

Bu tür klinik etkinliği gösteren kanıtlar rosuvastatinin sadece güçlü ve etkili bir statin olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, klinik yarar ve güvenliğin test edildiği, ölüm ve kalp krizi gibi klinik sorunlara etkisinin araştırıldığı geniş randomize klinik çalışmalara da ihtiyaç olduğu görülerek JUPITER çalışması gerçekleştirilmiştir. Daha sonra değinilecek olan JUPITER araştırması bu bağlamda yol gösterici olmaktadır.

Birincil korunmada LDL hedefi

Tedavi kılavuzlarında LDL-kolesterol hedefi, düşük riskli bireyler için <160 mgr/dl, orta riskliler için <130 mgr/dl, yüksek riskli bireyler için ise, tıpkı ikincil koruma altındaki hastalarda olduğu gibi <100 mgr/dl olarak önerilmektedir.^[15,16] Hastanın riskinin belirlenmesi ise, LDL-kolesterol değeri dışındaki ek KV risk faktörlerinin hesaba katılması ile sağlanmaktadır. Bunlar, yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, kan basıncı ve HDL-kolesterol değeri olup, ek faktörlerden hiç olmayan ya da bir tane olanlar düşük riskli değerlendirilirken, iki ya da daha fazlasına sahip bireyler orta riskte hatta yüksek riskte kabul edilmektedir. Ayrıca, Framingham ya da SCORE gibi risk cetvelleriyle gelecek 10 yıllık nispi risk ölçülmekte, kişiye özgü risk belirlenmekte ve buna uygun LDL-kolesterol hedefi belirlenmektedir. Görüldüğü gibi, hastanın risk hesabı, ikincil korunmada olduğu gibi nesnel bir hastalık varlığı ile yapılmayıp, hayli öznel olmaktadır. Bu yaklaşım şimdilik en ideal gibi dursa da, daha nesnel risk belirteçlerine ihtiyaç olduğu da açıktır. Bu analiz şekline en çok zarar göreceklere haliyle gençler olmaktadır. Örneğin, babasını genç yaşta kardiyovasküler ölümle kaybetmiş genç bir birey başvurduğunda, kılavuzlar hekime ne yazık ki bir yol çizmede yetersiz kalmaktadır.

Günümüzde miyokart enfarktüsü ve inme olaylarının hemen hemen yarısı, görünüşte sağlıklı erkek ve kadınlarda ve statin tedavisi için önerilen eşik LDL-kolesterol düzeylerinin altında ortaya çıkar. Bu nedenle, statin tedavisinin yararlı olabileceği, ancak hiperlipideminin açık bulgu olmadığı asemptomatik kişilerde risk değerlendirmesi geliştirmek için yeni ölçütlere ihtiyaç vardır.

Kardiyovasküler risk tahmini için çeşitli risk hesaplama tabloları geliştirilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), 2011 yılında dislipidemi tedavi kılavuzunu yenileyerek, bireylerin kardiyovasküler riskinin hesaplanması için SCORE risk hesaplama tablosunun kullanılmasını önermiştir.

Bu nedenle, KV hastalık riskini düşürmek için birincil korunmada ilk basamak tedavi biçimi yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Statinlerin lipit düşürücü etkilerine ek olarak antienflamatuvar etkilerinin de olabileceği hipotezi tartışılmaktadır.

Birincil korunmada statin çalışmaları

Rosuvastatin dışındaki diğer statinlerle yapılan birincil korunma çalışmalarının büyük bir meta-analizi 2008 yılında yayımlanmıştır. Özetle değinecek olursak, 65 binden fazla hastayı içeren, içinde birincil koruma amaçlı çalışmaların da olduğu 20 klinik randomize çalışmanın meta-analizinde, statinlerin KV ölüm ve majör olaylardan birincil korunmada da olumlu rolü olduğu sonucuna varılmıştır.^[17] Bu meta-analizin içerdiği çalışmalarda ortalama 3.6 yıllık izlem süresinde (1-5.3 yıl) statin tedavisi ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %7 (p=0.03), KV mortalitede %11 (p=0.01), majör KV olaylarda %15 (p=0.004), miyokart enfarktüsü sıklığında ise %23 (p=0.01) risk azalması sağlanmıştır. Bu meta-analizde düşük riskli olguların statin tedavisinden gördüğü yararın sınırlı olduğuna değinilmiş ve ikincil korunma çalışmalarında statinlerle elde edilen toplam mortalitedeki azalmanın birincil korunmada gözlenmediğinin altı çizilmiştir.

Birincil koruma amaçlı en geniş ölçekli çalışma olan JUPITER çalışması (Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) bilindiği gibi 2008 yılında yayımlanmıştır.^[18] Ana hatları ile özetleyecek olursak, 17802 hastanın katıldığı, geniş ölçekli, uzun süreli, rando-

mize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. JUPITER çalışması, LDL-kolesterol düzeyleri düşük veya normal olan, artmış KV riski taşıyan hastalarda rosuvastatin 20 mgr'nin majör kardiyovasküler olayları (miyokart enfarktüsü, inme, revaskülarizasyon, kararsız angina nedeniyle hastaneye yatış veya KV nedenlere bağlı ölüm olaylarının birleşik riski) azaltıp azaltmayacağını belirlemek üzere tasarlanmıştır.^[19] Hastaların büyük çoğunluğunda, hipertansiyon, ailede prematür koroner kalp hastalığı öyküsü veya sigara kullanımı gibi en az bir risk faktörü vardı.

2010 yılında Avrupa sağlık otoriteleri JUPITER çalışmasına katılan kişilerin risk sınıflamasına göre elde edilen sonuçları istemişler ve JUPITER katılımcıları SCORE ve Framingham puanlarına göre sınıflandırılarak, rosuvastatin ve plasebo gruplarındaki katılımcılarda miyokart enfarktüsü / inme / KV ölüm oranları incelenmiştir.^[20] Çalışma sonucunda, günde 20 mgr rosuvastatin alan, LDL-kolesterol düzeyleri düşük veya normal olan, SCORE risk puanı ≥ 5 olan kadın ve erkeklerde plaseboya kıyasla birincil son noktada %44 azalma yanında miyokart enfarktüsü, inme veya KV ölümden oluşan birleşik riskte neredeyse yarı yarıya azalma (%53, p<0.0001), ölümcül olan ve olmayan miyokart enfarktüsü riskinde neredeyse yarı yarıya azalma (%49, p=0.03), ölümcül olan ve olmayan inme riskinde yarıdan fazla azalma (%58, p<0.01) ve toplam mortalitede %26 gibi anlamlı bir azalma (p=0.02) bildirilmiştir (Tablo 1).

Bu sonuçlar LDL-kolesterol düzeyinde ortalama %49'luk (p<0.0001) anlamlı bir düşüşle sağlanmış ve tedavi sonrasında ortalama LDL-kolesterol düzeyi 54 mgr/dl olarak ölçülmüştür. Veriler doğrultusunda, sonuçlar güncel pratiğe uyarlanacak olursa, benzer riske sahip bireylerde birincil korunma amacı ile beş yıl 20 mgr rosuvastatin kullanımı sonucu, bir majör KV olayı önlemek için 25 hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir (NNT=25). Bu birincil korunma çalışmaları içinde elde edilmiş en çarpıcı sonuçtur.

Tablo 1. JUPITER çalışması katılımcılarında rosuvastatin ile alınan sonuçlar (SCORE ≥ 5 ; yaş tavanı 65; rosuvastatin 3130 kişi, plasebo 3177 kişi)

Sonuçlar	Nispi risk azalması
Birincil son nokta	0.56 (0.42 - 0.74); p<0.0001
Miyokart enfarktüsü / inme / kardiyovasküler ölüm	0.47 (0.32 - 0.68); p<0.0001
Toplam mortalite	0.74 (0.57 - 0.96); p=0.022
Ölümcül olan ve olmayan	
Miyokart enfarktüsü	0.51 (0.27 - 0.95); p=0.03
Inme	0.42 (0.23 - 0.75); p<0.01

Çalışma süresince yaklaşık 9 bin hasta tarafından rosuvastatin 20 mgr'nin iyi tolere edildiği, kanser ve miyopati dahil majör yan etki olayları açısından tedavi grupları arasında herhangi bir fark görülmediği belirtilmiştir. Nitekim FDA danışma kurulu geçen yıl JUPITER çalışması sonuçlarına dayanarak rosuvastatin endikasyonlarını genişletmiştir.

JUPITER çalışması için yapılan bu ek analizde, sistematik koroner risk değerlendirme skoru $\geq 5\%$ veya Framingham riski $>20\%$ olan bireylerin sonuçları incelenmiştir.^[20] Yapılan analizde, genel KV riski yüksek olan bireylerde rosuvastatin ile LDL-kolesterolde %49'luk azalma gözlenmiştir. Rosuvastatin tedavisi ile KV riski yüksek bireylerde (SCORE riski %5) klinik olaylarda gözlenen azalma, diğer statin tedavilerinde bildirilen azalma değerlerinden daha fazladır (miyokart enfarktüsü / inme / kardiyovasküler ölüm için %43-53).

Sonuç

Kardiyovasküler olayların yaklaşık yarısı, LDL-kolesterol düzeyleri normal ya da normalin altında olan bireylerde gözlenmektedir. Bu tespit, birincil korunmada statin tedavisinden yararlanabilecek potansiyel kişilerin sadece kan lipit ölçümü ile saptanmasının güçlüğüne işaret etmektedir. JUPITER çalışması birincil korunmada tedaviye bakış açımızı genişletmiştir. Örneğin, öznel risk hesabı yanında SCORE risk puanının hesaplanması ile hasta riskinin daha nesnel belirlenmeye çalışıldığı bir yöntem tedavi ortamında test edilmiş oldu. JUPITER araştırması sonuçları itibarıyla, KV hastalıklardan korunma ve toplum sağlığına katkı açısından birincil korunmanın ne kadar önemli olduğunu ve etkin önlemler alındığında ne kadar hayat kurtarıcı olduğunu bir kez daha vurgulamıştır. JUPITER'in de yer aldığı yakın tarihli bir meta-analiz sonuçları öncekilere göre daha güçlü çıkmıştır. Yerleşik KV hastalığı olmayan, ancak KV risk faktörleri taşıyan 70 bini aşkın kişiyi içeren 10 klinik çalışmayı kapsayan bu meta-analizde (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, CARDS, ASCOT, JUPITER ve diğer küçük çalışmalar) ortalama 4.1 yıl statinle tedavi edilenlerde tüm nedenlere bağlı mortalitede %22, majör koroner olaylarda %30 ve majör serebrovasküler olaylarda %19 azalma saptanmıştır.^[21] Öte yandan kanserde herhangi bir artış izlenmemiştir.

Mevcut kanıtlara dayalı olarak, statinlerin birincil korunma amacı ile daha geniş kullanılacağı düşünülecek olursa, JUPITER çalışmasındaki mutlak olay oranı dikkate alınmalıdır. Diğer bir kritik soru ise ro-

suvastatin tedavisinin maliyet-etkin olup olmayacağıdır ki, önümüzdeki yıllarda daha fazla maliyet-etkinlik analizi sonuçlarını bekliyor olacağız. Önceki birincil önleme çalışmaları (ASCOT, WOSCOPS) ile yapılan maliyet-etkinlik analizlerinde statin kullanımının maliyet-etkili olduğu gösterilmiştir.^[22,23] Statin kullanımının genişletilmesi ile oluşacak potansiyel maliyet artışı, JUPITER çalışmasında gösterildiği gibi, en azından kısmen hastaneye yatış ve arteriyel revaskülarizasyondaki önemli azalma ile telafi edilebilir gözükülmektedir.

Statin kullanımı ile gözlenen KV olaylardaki azalmanın genellikle "sınıf etkisi" olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, bu yararın miktarı hastanın mutlak KV riski ve LDL-kolesteroldeki düşüşle doğru orantılıdır. Daha önce de değindiğimiz üzere, rosuvastatin gibi bazı statinler açık bir şekilde LDL-kolesterolü düşürmede daha etkili olduklarından tercih nedenidir. Buna karşın, arzu edilen LDL hedefine ulaşıldıktan sonra (örneğin <70 mgr/dl), bir statinin diğerinden üstün olduğuna dair de herhangi bir kanıt yoktur, yani KV risk azaltımı için temel amaç hedefe ulaşmaktır.

Kaynaklar

1. Narla V, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED. The JUPITER and AURORA clinical trials for rosuvastatin in special primary prevention populations: perspectives, outcomes, and consequences. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:1033-42.
2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
 8. 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.
 9. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
 10. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* 2000;32:164-76.
 11. Kapur NK. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:161-75.
 12. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147:705-13.
 13. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, Nul D, Stein EA, Theroux P, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. *Am Heart J* 2006;151:975.e1-9.
 14. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
 15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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.
 16. 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.
 17. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-81.
 18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
 19. Ridker PM; JUPITER study group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.
 20. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk $\geq 5\%$ or Framingham risk $>20\%$: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J* 2011;32:75-83.
 21. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
 22. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, et al. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:29-36.
 23. Shepherd J. Economics of lipid lowering in primary prevention: lessons from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol* 2001;87:19B-22B.

Anahtar sözcükler: Kardiyovasküler hastalık/önleme ve kontrol; birincil koruma; pirimidin/terapötik kullanım; risk değerlendirme/yöntem; risk faktörü; statin.

Key words: Cardiovascular diseases/prevention & control; primary prevention; pyrimidines/therapeutic use; risk assessment/methods; risk factors; statins.

İlgi çakışması bildirimi

Yazar çeşitli çalışmalarda AstraZeneca İlaç Sanayi ve Tic. Ltd. Şti.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for AstraZeneca Inc. in various projects.