

Majú statíny miesto pri liečbe chronického srdcového zlyhávania?

¹MARTIN GAJDOŠ, ²GABRIEL KAMENSKÝ, ¹VIERA MONGIELLOVÁ, ³RUDOLF UHLIAR
Bratislava, Slovenská republika

GAJDOŠ M, KAMENSKÝ G, MONGIELLOVÁ V, UHLIAR R. **Majú statíny miesto pri liečbe chronického srdcového zlyhávania?** Cardiol 2006;15(2):101–105

Článok prináša prehľad dostupných údajov o vzťahu medzi chronickým srdcovým zlyháváním, statínami a hladinou sérového cholesterolu. Napriek horšej prognóze pacientov s nižšími hodnotami sérového cholesterolu sa ukazuje, že pridanie statínov k štandardnej liečbe pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním by mohlo túto prognózu výrazne zlepšiť. Jednoznačné závery by mali priniesť výsledky doposiaľ chýbajúcich, ale už prebiehajúcich kontrolovaných klinických štúdií GISSI-HF a CORONA.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie – cholesterol – statíny – rosuvastatín – CORONA – GISSI-HF project

GAJDOS M, KAMENSKY G, MONGIELLOVA V, UHLIAR R. **Is there any place for statins in the therapy of chronic heart failure?** Cardiol 2006;15(2):101–105

The review of present information concerning the relationship of chronic heart failure, statins and serum cholesterol level is presented. In spite of poor prognosis of patients with low level of serum cholesterol, the significant benefit of statin therapy seems to be indicated. Ongoing prospective randomized clinical controlled trials, the GISSI-HF project and CORONA, may clarify the possible benefit of statin administration in patients with chronic heart failure.

Key words: Chronic heart failure – Cholesterol – Statins – Rosuvastatin – CORONA – GISSI-HF project

Syndróm chronického srdcového zlyhávania (CHSZ) predstavuje vzhľadom na dlhodobu vysokú morbiditu a mortalitu (1 – 4) veľký medicínsky a celospoločenský problém. Odhadovaná prevalencia symptomatického CHSZ sa v bežnej európskej populácii pohybuje od 0,4 % do 2 % (5), pričom priemerný vek postihnutých pacientov je 74 rokov. Keďže prevalencia a mortalita CHSZ sa zvyšujú s vekom (1), prítomný fenomén starnutia populácie pravdepodobne spôsobuje ich ďalší nežiaduci nárast (1, 2, 6), a to napriek dosiahnutým úspechom vo vývoji účinných farmakologických i nefarmakologických terapeutických postupov (3, 4, 7, 8). Tento nepriaznivý trend je aj hlavným dôvodom intenzívneho hľadania a overovania ďalších farmakologických postupov, ktoré by mohli ešte viac zvýšiť prežívanie a kvalitu života pacientov s CHSZ. Jednu z najdiskutovanejších alternatív predstavuje podávanie statínov. Podkladom tejto hypotézy sú známe poznatky o etiopatogenéze CHSZ (9), komplexný mechanizmus účinku statínov (10 – 12) a pozitívne výsledky pri redukcii kardiovaskulárneho rizika po ich podávaní, dokázané v primárnych (13, 14) a sekundárnych preventívnych štúdiách (15 – 17). Naopak, kontroverzný je nález tendencie vyššej mortality pacientov s CHSZ, ktorí majú nižšie hodnoty cholesterolu (18 – 21).

Cholesterol a chronické srdcové zlyhávanie

Nízke hodnoty sérovej koncentrácie celkového cholesterolu (T-C), LDL cholesterolu a triacylglycerolov pri vyhodnotení jednoročnej mortality 222 pacientov (z toho 113 ischemickej a 109 idiopatickej etiológie) s CHSZ NYHA triedy III a IV ($EF 21 \pm 7\%$) predstavovali závažný faktor mortality u pacientov s idiopatickým CHSZ. Zvýšená mortalita sa potvrdila aj u podskupiny pacientov s CHSZ ischemickej etiológie s nízkymi hodnotami lipidov, ktorí vykazovali zároveň anergiu v kožných testoch (18).

U pacientov s CHSZ, ktorí mali hodnoty T-C < 5,2 mmol/l (18 pacientov) sa zaznamenali vyššie koncentrácie TNFa a pomeru CD14/T-C (indikátor bioaktivity endotoxínov) v porovnaní s tými, ktorí mali hodnoty T-C $\geq$ 5,2 mmol/l (40 pacientov), čo sa pri klasickom vyhodnotení závažnosti CHSZ a stanovení obličkových a pečenných funkcií prejavilo na ich celkovo horšom zdravotnom stave (19).

Pri vyhodnotení vzťahu medzi hodnotami T-C a mortalitou, respektíve prežívaním 114 pacientov s CHSZ vybraných pre metabolickú štúdiu a 303 bežných pacientov s CHSZ sa ukázalo, že o 1 mmol/l vyššia hodnota T-C predstavuje až o 25 % vyššie prežívanie sledovaných pacientov. Ročné prežívanie 92 % a trojročné prežívanie 72 % u pacientov s hodnotami T-C $\geq$ 5,2 mmol/l bolo významne vyššie ako u pacientov s hodnotami T-C < 5,2 mmol/l, kde predstavovalo 72 %, respektíve 50 % (20).

Pri vyhodnotení vzťahu perioperačnej mortality a hodnôt T-C v skupine 45 pacientov s CHSZ sa ukázalo, že u pacientov s hodnotami T-C < 2,6 mmol/l bola perio-

Zo ¹Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, ²FNsP Ružinov v Bratislave a ³NsP MV SR v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 24. augusta 2005; prijaté dňa 30. septembra 2005
Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Martin Gajdoš, PhD., Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, e-mail: martin.gajdos@szu.sk

peračná mortalita veľmi vysoká, naopak u pacientov s hodnotami T-C > 3,2 mmol/l šanca na prežitie predstavovala až 87 % (21).

Statíny a chronické srdcové zlyhávajúanie

Na prínos podávania statínov pri prevencii vzniku CHSZ, i pri redukcii úmrtnosti pacientov s jeho klinickou prítomnosťou, poukazujú údaje zo zdravotníckych registrov a výsledky retrospektívneho vyhodnotenia klinických štúdií, ktoré sa priamo nezamerali na túto problematiku, ale mali vyhodnotiteľné buď podskupiny pacientov s CHSZ liečených statínmi, alebo sledovali údaj o novodiagnostikovaných prípadoch CHSZ pri podávaní statínov.

Statíny a prevencia vzniku CHSZ. U pacientov bez známok CHSZ s rozličným stupňom celkového kardiovaskulárneho rizika sa zaznamenal počas troch až šiestich rokov podávania statínov v sekundárne preventívnych štúdiách (16, 22, 23) výrazne nižší počet novodiagnostikovaných prípadov CHSZ v porovnaní s tými, ktorí statínovú liečbu nedostávali (**tabuľka 1**). U pacientov s novodiagnostikovaným prípadmi CHSZ, ktorí dostávali statíny, bola zaznamenaná aj ich nižšia úmrtnosť (22).

Statíny a redukcia úmrtnosti u pacientov s CHSZ. Úmrtnosť v podskupinách pacientov s klinicky potvrdeným CHSZ, ktorí dostávali v klinických štúdiách počas jedného až troch rokov aj statíny (23 – 25), bola v porovnaní s pacientmi, ktorí statíny nedostávali, o 26 – 62 % nižšia (**tabuľka 2**).

Podľa údajov vybraných zo zdravotníckych registrov (26, 27) predstavovala ročná, respektíve dvojročná redukcia úmrtnosti u pacientov s CHSZ, ktorí dostávali okrem štandardnej terapie aj statíny 23 – 48 % (**tabuľka 2**). Výrazná redukcia mortality sa zaznamenala u pacientov s ischemickou aj neischemickou etiológiou CHSZ (26).

Cerivastatín v dvojitoslepej randomizovanej štúdii s 15 pacientami s CHSZ na podklade dilatáčnej kardiomyopatie viedol po 20 týždňoch podávania v dennej dávke 0,4 mg v porovnaní s placebom k zlepšeniu kvality života a fyzickej kondície. Objavil sa aj trend k zlepšeniu funkcie endotelu a ejekčnej frakcie ľavej komory. Tieto zmeny sprevádzal pokles plazmatických koncentrácií vysoko-senzitívneho C-reaktívneho proteínu (hsCRP), inhibítora-1 aktivátora plazminogénu (PAI-1) a troponínu T (28).

Diskusia

K vysvetleniu diskrepancie medzi predpokladaným prínosom podávania statínov pacientom s CHSZ a potvrdeným inverzným vzťahom medzi hodnotami cholesterolu a rizikom kardiovaskulárnych príhod, respektíve úmrtnosti u týchto pacientov, je potrebná hlbšia analýza dostupných údajov.

Cholesterol a srdcové zlyhávajúanie. Cholesterol má v rozvoji CHSZ dvojakú úlohu. Na jednej strane predstavuje jeho zvýšená koncentrácia jeden z najzávažnejších rizikových faktorov vzniku a rozvoja koronárnej choroby srdca (29, 30), ktorá je po hypertenzii druhou najčastejšie

Tabuľka 1 Statíny a vznik chronického srdcového zlyhávajúania v klinických štúdiách (retrospektívne vyhodnotenie)

Table 1 Statins and the development of chronic heart failure (Retrospective evaluation of clinical trials)

Klinická štúdia (Clinical trial)	Pacienti (placebo) [Patients (placebo)]	Pacienti (statín) [Patients (statin)]	Trvanie (roky) (Duration in years)	Nové prípady CHSZ (New CHF cases)	p <
LIPID (16)	4 052	4 512 (prava)	6,1	1,02 % vs 0,80 %	Neudané (n/a)
4S (22)	2 223	2 221 (simva)	5,4	10,3 % vs 8,3 %	0,015
4S (22)	2 223	2 221 (simva)	5,4	31,9 % vs 25,0 %*	Neudané (n/a)
GREACE (23)	745	737 (atorva)	3	3,0 % vs 1,5 %	0,021

CHSZ – chronické srdcové zlyhávajúanie (CHF – Chronic heart failure), * mortalita u pacientov s novozisteným CHSZ (*Mortality in patients with newly diagnosed CHF), n/a – not available

Tabuľka 2 Statíny a mortalita pacientov s chronickým srdcovým zlyhávajúaním v klinických štúdiách (retrospektívne vyhodnotenie)

Table 2 Statins and mortality in patients with chronic heart failure (Retrospective evaluation of clinical trials)

Klinická štúdia (Clinical trial)	Pacienti (kontrola) [Patients (controls)]	Pacienti (statín) [Patients (statin)]	Trvanie (roky) (Duration in years)	Redukcia mortality (Mortality reduction)	p <
GREACE (23)	800	800 (atorva)	3	45 %	0,0062
OPTIMAAL (24)	830	496	3	26 %	0,001
PRAISE (25)	1 119	134	1,3	62 %	0,001
* (26)	303	248	1	48 %**, 42 %***	0,0001
* (27)	27 682	1 146	2	23 %	0,001

*retrospektívne vyhodnotenie údajov zo zdravotníckych registrov (Retrospective evaluation of medical databases data), **u pacientov s CHSZ ischemickej etiológie (In ischemic CHF patients), ***u pacientov s CHSZ neischemickej etiológie (In non-ischemic CHF patients)

šou príčinou CHSZ (3, 4, 9). Na druhej strane predstavuje cholesterol (lipoproteíny) významný detoxikačný mechanizmus v zmysle blokády endotoxínmi (lipopolysacharid, LPS) stimulovanej produkcie zápalových faktorov (31 – 33). Nízke hodnoty lipoproteínov sa potom prejavajú zvýšenou produkciou a koncentráciou nárastu zápalových faktorov, z ktorých najmä tumor necrosis factor- α , (TNF- α), interleukín-6 (IL-6) a CRP výrazne akcelerujú progresiu CHSZ (19, 32 – 35) a znižujú prežívanie pacientov (36). Nález opačnej závislosti, kde u pacientov s CHSZ produkcia zápalových faktorov korelovala s nárastom koncentrácie lipoproteínov, prezentovala Conradiová a spol. (37). Keďže koncentrácia lipoproteínov v tomto súbore bola vyššia ako v súboroch pacientov s potvrdeným opačným vzťahom medzi produkciou zápalových faktorov a koncentráciou lipoproteínov (32 – 35), otvorená zostáva optimálna hodnota lipoproteínov u pacientov s CHSZ, ktorá bude pravdepodobne vyššia, ako u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ale bez známk CHSZ (32, 34).

Prakticky zhodné sérové koncentrácie T-C a HDL cholesterolu sa zaznamenali u pacientov s CHSZ s kachexiou i bez nej (36). Tento údaj poukazuje na to, že nízke sérové koncentrácie cholesterolu majú nezávislú úlohu pri CHSZ a nie sú len sprievodným znakom kachexie alebo zlého nutričného stavu, ktoré sami o sebe zhoršujú prognózu pacientov s CHSZ (38, 39).

Statíny a srdcové zlyhávanie. Jedným z najpravdepodobnejších vysvetlení možného prínosu podávania statínov pacientom s CHSZ sú ich pleiotropné účinky (10 – 12), ktoré pravdepodobne výrazne prevyšujú statínmi vyvolaný nedostatočný detoxikačný efekt v dôsledku zníženia koncentrácie lipoproteínov, i nimi diskutované možné nepriaznivé ovplyvnenie koncentrácií koenzýmu Q (40, 41).

Napriek uvedeným skutočnostiam niet v súčasnosti dostatok relevantných informácií a dôkazov pre zavedenie statínov do štandardnej liečby pacientov s CHSZ. Predpokladaný prínos ich podávania je potrebné overiť a potvrdiť v prospektívnych klinických štúdiách primárne zameraných na problematiku vzťahu statínov a CHSZ (42, 43). V súčasnosti s týmto zameraním prebiehajú dve klinické štúdie. *GISSI-HF project* s predpokladaným počtom 7 000 pacientov s CHSZ NYHA II – IV je zameraný na vyhodnotenie účinnosti (morbidity, mortalita) podávania n-3-polynenasýtených mastných kyselín, pričom pacienti s nejasnou indikáciou alebo kontraindikáciou podávania statínov budú randomizovaní do dvoch ďalších podskupín, v ktorých budú dostávať rosuvastatín v dennej dávke 10 mg alebo placebo. Predpokladaná dĺžka sledovania je 18 mesiacov (44). V prospektívnej multicentrickej placebom kontrolovanej štúdii *CORONA*

s predpokladaným počtom 5 000 pacientov s CHSZ NYHA II – IV sa vyhodnotí účinnosť pridania rosuvastatínu v dennej dávke 10 mg k štandardnej liečbe CHSZ. Predpokladaná dĺžka sledovania je tri roky, pričom rosuvastatín sa pacientom podáva bez zreteľa na vstupné hodnoty cholesterolu (45).

Záver

Výsledky v súčasnosti prebiehajúcich prospektívnych randomizovaných klinických štúdií s rosuvastatínom (*GISSI-HF project*, *CORONA*), zameraných na jeho účinnosť a bezpečnosť u pacientov s CHSZ, budú rozhodujúcim podkladom pre prijatie alebo zamietnutie hypotézy o významnom prínose podávania statínov týmto pacientom a s veľkou pravdepodobnosťou rozhodnú o tom, či sa budú statíny v tejto indikácii používať aj v širokej klinickej praxi. Podávanie statínov nie je kontraindikované u pacientov s CHSZ, avšak vzhľadom na súčasný stav poznania ich možno zatiaľ odporúčať pacientom s CHSZ len v tom prípade, že súčasne existuje iný akceptovaný dôvod pre ich podávanie, čiže sa indikujú podľa prijatých štandardných odporúčaní pre podávanie hypolipidemík (46 – 48).

Literatúra

1. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14:1158-1162.
2. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MMC, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 2001;22:209-217.
3. Remme WJ, Swedberg K. European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
4. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
5. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
6. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241.
7. Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. Management: digoxin and other inotropes, beta blockers, and antiarrhythmic and antithrombotic treatment. *B Med J* 2000;320:495-498.
8. Davies MK, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure. Management: diuretics, ACE inhibitors, and nitrates. *B Med J* 2000;320:428-431.

9. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure updates. London: Martin Dunitz, an imprint of the Taylor & Francis Group plc. 2003:285.
10. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109(III):III-39-III-43.
11. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079-1082.
12. Piskur JR, Stone NJ. Statins as cardioprotective agents. *Am J Manag Care* 2002;37:25-29.
13. West of Scotland Coronary Prevention Study group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-1445.
14. Downs JR, Clearfield M, Eis S, 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;279:1615-1622.
15. Sacks FM, Pfeffer LA, Moyé JL, et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol events. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
16. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic 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;339:1349-1357.
17. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
18. Vredevoe D, Woo MA, Doering LV, et al. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:323-328.
19. Rauchhaus M, Koloczek V, Volk HD, et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role of lipoproteins in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000;76:125-133.
20. Rauchhaus M, Doehner W, Davos C, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933-1940.
21. Richartz BM, Radovancevic B, Frazier OH, et al. Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by left-ventricular assist system. *Cardiology* 1998;89:184-188.
22. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
23. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "Usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-228.
24. Hognestad A, Dickstein K, Myhre E, et al. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:603-606.
25. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1124-1129.
26. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:642-648.
27. Ray J, Gong Y, Sykora K, et al. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:62-67.
28. Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, et al. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. *Z Kardiol* 2004;93:103-108.
29. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
30. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study PROCAM. Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl. A):A2-A11.
31. Feingold RF, Funk JL, Moser AH, et al. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immunity* 1995;63:2041-2046.
32. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439-1444.
33. Von Haehling SR, Rauchhaus M, Bolger AP, et al. Whole blood endotoxin responsiveness in patients with chronic heart failure: the importance of serum lipoproteins. *Eur J Heart Fail* 2005;7:479-484.
34. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-933.
35. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-3075.
36. Yin WH, Chen JW, Chiang MC, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am heart J* 2004;147:931-938.
37. Conraads VM, Bosmans JM, Schuerwegh AJ, et al. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:2221-2226.
38. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002;85:51-66.
39. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.
40. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, et al. Statin cardiomyopathy? A potential role for Co-enzyme Q10 therapy for statin-induced changes in diastolic LV performance: description of a clinical protocol. *Biofactors* 2003;18:125-127.
41. Nawarskas JJ. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10. *Cardiol Rev* 2005;13:76-79.
42. Packard C. Improving outcomes through statin therapy – a review of ongoing trials. *Eur Heart J* 2004;6(Suppl. A):28-31.
43. Von Haehling S, Anker SD. Statins for heart failure: at the crossroads between cholesterol reduction and pleiotropism? *Heart* 2005;91:1-2.

-
44. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:635–641.
 45. AstraZeneca Cardiovascular. CORONA, Controlled ROsuvastatin multiNAtional trial in heart failure. In: GALAXY programme. Rosuvastatin study summaries. AstraZeneca April 2005:38–39.
 46. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
 47. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. *Eur Hypertens J* 2003;24:1601–1610.
 48. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.