

# A koszorúérbetegség szekunder prevenciója

## Az LDL-koleszterin-szint csökkentése, az atherosclerosis regressziója

Bárczi György, Merkely Béla

### SECONDARY PREVENTION OF PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE THE REDUCTION OF LDL CHOLESTEROL LEVEL AND THE REGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS

A szerzők cikkükben összefoglalják az ischaemiás szívbetegségben szenvedők szekunder prevenciójában alkalmazandó gyógyszeres lehetőségeket, kiemelve a statinterápia szükségességét, biztonságosságát. Bemutatják e terápia kedvező hatását a cardiovascularis mortalitásra és morbiditásra, szólnak a szérum-LDL-koleszterin-szint minél nagyobb mértékű csökkentésének klinikai hasznáról. Röviden ismertetik az ASTEROID vizsgálat eredményeit, amelyben intenzifikált statinkezeléssel plakkregressziót lehetett elérni.

The authors review the options of secondary medical prevention in patients with ischaemic heart disease, stressing the need and safety of using statins. The beneficial effect of statin therapy on cardiovascular morbidity and mortality and the clinical benefit of the greatest possible reduction in LDL cholesterol level are presented. The atherosclerotic plaque regression achieved by a high-intensity statin therapy in the ASTEROID trial is also briefly reviewed.

**ischaemiás szívbetegség,  
szekunder prevenció, statinterápia**

**ischaemic heart disease,  
secondary prevention, statin therapy**

dr. Bárczi György, dr. Merkely Béla (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Kardiológia Tanszék, Cardiovascularis Centrum/Semmelweis University, Faculty of Cardiology, Cardiovascular Center;

H-1122 Budapest, Városmajor u. 68. E-mail: merkely.cvc@erseb.sote.hu

Érkezett: 2007. augusztus 28.

Elfogadva: 2007. szeptember 11.

**M**agyarországon, ha az Országos Egészségügyi Pénztár myocardialis infarctusra vonatkozó adatait nézzük, azt látjuk, hogy az éves incidencia 2000 óta változatlan, országszerte évente körülbelül 16-17 000, kórházban kezelt infarktussal számolhatunk (1). Az Egyesült Államokból származó adatokat (2) hazánkra vetítve – tekintve, hogy nálunk ilyen kimutatás nem elérhető – a következő megállapításokat tehetjük:

- egy myocardialis infarctusos betegre körülbelül 30 stabil anginás jut évente,
- ez azt jelenti, hogy hazánkban a stabil angina incidenciája közel 450 000 fő/év,
- ugyanakkor a myocardialis infarctusok körülbelül 40%-a recidív (6400 akut infarctus/év).

A myocardialis infarctus változatlan éves incidenciája nyilvánvalóvá teszi, hogy a primer és szekunder prevenciók erőfeszítései eddig nem vezettek eredményre. Ez igaz a világ fejlett országaiban, a fejlődő országokban pedig az éves incidencia növekszik. A cerebrovascularis betegségek tekintetében hasonló a helyzet, illetve sok szempontból rosszabb.

Ugyanakkor akut myocardialis infarctust követően a korai halálozás – az új kezelési eljárásoknak, a korai coronariaintervencióknak köszönhetően – jelentősen csökken, minden korosztályban; igaz ez akkor is, ha a mielőbb elvégzett (primer és sürgető) beavatkozásban rejlő lehetőségek még messze nincsenek kihasználva. Főként az Országos Mentőszolgálatnál, illetve az alapellátásban dolgozó kollégák feladata, hogy az akut co-

ronariaszindrómás betegek lehetőleg közvetlenül eljussanak a napjainkra lassan országos hálózattá szerveződő intervenció centrumokba.

A másodlagos megelőzés hivatott javítani az egyszerű már cardiovascularis eseményt elszenvedett beteg életminőségét, a hosszú távú életkilátásokat, és megakadályozni az akut kórkép ismételt felléptét.

A közleményben bemutatjuk a szekunder prevenció gyógyszeres lehetőségeit, kiemelve a lipidszintcsökkentő kezelés klinikai hasznát, illetve hatását az atheroscleroticus plakk regressziójára.

## A szekunder prevenció gyógyszerei

Jelenleg a következő négy gyógyszercsoport esetében bizonyították, hogy hatásukra csökken az újlag kialakuló cardiovascularis események száma (3):

– a *thrombocytáaggregáció-gátlók* – az acetilszalicilsav és thienopiridinek önmagukban vagy akut coronariaszindrómát követően (függetlenül attól, hogy történt-e coronariaintervenció vagy sem) legalább kilenc hónapos kombinációban,

– a *béta-receptor-blokkolók*,

– az *ACE-gátlók*,

– a lipidszintcsökkentők közül a *statinok*.

Igazolt ischaemiás szívbetegség (pozitív nem invazív

teszt vagy már cardiovascularis eseményt elszenvedett beteg) esetén kötelező az említett gyógyszerek használata. Itt nem részletezett klinikai vizsgálatok igazolták a halálozást, illetve a primer vagy recidív myocardialis eseményt csökkentő hatásukat. Valószínűleg csoporthatásról van szó, ezt feltételezzük akkor is, ha – például az ACE-gátlók tekintetében – nem minden vegülettel történt ilyen irányú klinikai vizsgálat. A béta-blokkolók primer prevencióban használatára nem egyértelmű, a szekunder prevencióban azonban alkalmazásuk nélkülözhetetlen. Az optimális szer kiválasztása, a dózis titrálása, a mellékhatás-monitorozás a rehabilitáció, a klinikai ellenőrzések, illetve a házi orvosi vizitek alkalmazásával történik.

Itt jegyezzük meg, hogy a modern kardiológia, illetve a szekunder prevenció gyógyszeres kivitelezésének nagy problémája, hogy a beteg nem érzi a fenti készítmények kedvező hatását a mindennapi életben (kivételesen képeznek a béta-receptor-blokkolók, amelyek csökkentik az anginás epizódok számát is). A klinikus és a házi orvos feladata, hogy ezt a tényt megismertesse és elfogadtassa a betegekkel.

A betegek infarktust utáni kezelésében alapvető szempont a szérumlipidprofil alakítása. Minden klinikai bizonyíték mellett szól, hogy a koleszterinszint csökkentése, még inkább a célérték elérése csökkenti az angiográfiás coronariastenosisok, valamint a klinikai események számát és a halálozást is (4). A mortalitás

csökkenése nemcsak a klinikai, hanem – az azokhoz hasonló eredménnyel végződött – megfigyeléses vizsgálatokban is kimutatható (5). A legkedvezőbb hatást a statinnal elért koleszterinszint-csökkentéssel kombinált jelentős életmód-változtatással lehetett elérni.

## Az atherogenesis folyamata

Az atherogenesis klasszikus modellje szerint (6) az atherosclerosis az artériák intimáját érintő krónikus, progresszív jellegű, göccs elváltozás. Az atheroscleroticus plakkban fibrosus szövet képződik, valamint mész- és lipidlerakódás figyelhető meg. A plakk bedomborodik az érfal lumenébe, csökkentve annak méretét, s a következményes csökkent vérátáramlás révén okoz tüneteket.

Az atherogenesis modern szemlélete szerint a plakk összetétele és lipidtartalma dinamikusan változik (7). Minél dúsabb lipidekben egy plakk, annál sérülékenyebb (vulnerábilisabb), annál inkább hajlamos az erózióra, illetve rupturára, ezáltal beindítva a thromboticus kaskád, amelynek a végén az occlusiv vagy nem occlusiv thrombusképződés áll. A folyamatban lényeges szerepet játszanak a gyulladásszerű sejtek és az ezek termelte különböző molekulák is (8). A folyamat az endothel sérülésével kezdődik, és a sérülésre adott válaszként alakul ki a plakk. Az eseményt elindítják akár mechanikai hatások (például a hypertonia okozta nyíróerő fokozódása), akár immunológiai, de metabolikus faktorok egyaránt [emelkedett vércukorszint, oxidált LDL-koleszterin (LDL-C), cigarettafüst, zsírdús diéta stb.]. A károsodás következtében adhéziós molekulák expresszálódnak az endothel felszínén, mint a citokinek [interleukin-1 (IL-1), tumornekrózis-faktor-alfa (TNF-alfa)], a kemokinek (IL-8) és a növekedési faktorok [platelet derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (bFGF)]. Az így létrejött adhézió, „ragadós” felszínen monocyták, T-lymphocyták tapadnak meg, majd vándorolnak az érfalon keresztül a subendothelialis térbe. A monocyták macrophagokká differenciálódnak, oxidált LDL-C-t vesznek fel, amely sokkal aktívabb a plakk-képzésben, mint az LDL-koleszterin, és habos sejtekké alakulnak. Az oxidált LDL-C elősegíti az endothelsejtek pusztulását, gyulladásszerű reakciót provokál, amelynek végeredménye az endotheldiszfunkció. Nem mellékesen negatívan befolyásolja az angiotenzin II vasodilatatív hatását, ezenkívül a thrombocytákra és egyes koaguláns faktorokra kifejtett hatása révén prothromboticus állapotot hoz létre.

## A statinkutatások

Az atherogenesis folyamatából, a coronariaesemény háttérében álló patomorfológiai elváltozásokból, illetve a statinok hatásmechanizmusából következően az e gyógyszerekkel kapcsolatos klinikai kutatások három szempont szerint csoportosíthatók:

**Akut myocardialis infarctust követően a korai halálozás – az új kezelési eljárásoknak, a korai coronariaintervenciónak köszönhetően – jelentősen csökkent.**

– A statinok hatása az atherogen lipidprofilra, gyulladási markerekre.  
 – Hatásuk az atherosclerosisra, a plakkprogresszióra.

– A cardiovascularis morbiditás, mortalitás befolyásolása.

A kutatások az egyes statinok esetében eltérő fázisban vannak, a teljes kép még egyik esetében sem állt össze, annak ellenére, hogy számos vizsgálat igazolta, a statinok előnyösen alkalmazhatók a coronariabetegség primer és szekunder prevenciójában egyaránt. A hipotézis szerint az atherogen lipidprofilra és a gyulladási markerekre kifejtett hatásuk igen kedvezően befolyásolja az atherosclerosis folyamatát, amely által csökken a morbiditás és mortalitás.

## Az atherosclerosis és az LDL-koleszterin

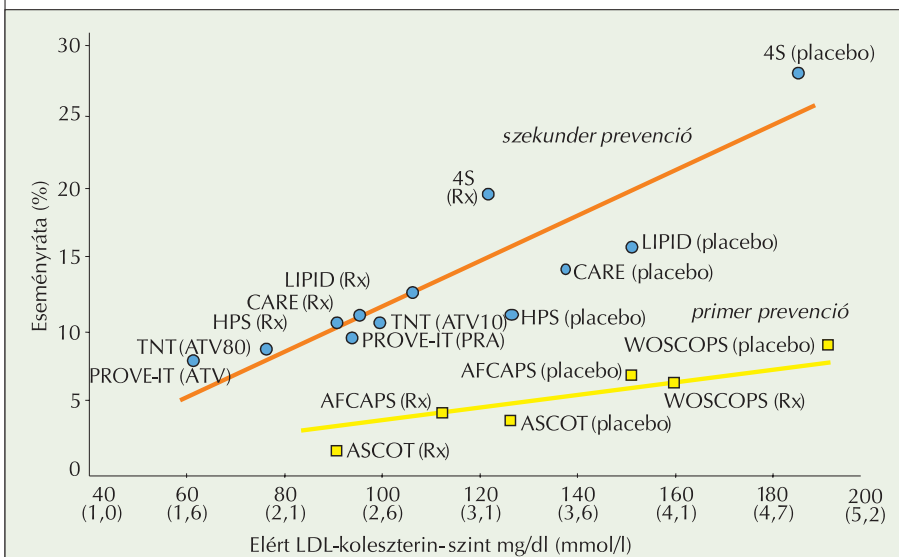
Az atherogenesisnek az emelkedett szérumszint a legfontosabb meghatározó tényezője. Emelkedett LDL-C-szint mellett fokozódik az endothelium károsodása, csökken a protektív hatású nitrogén-monoxid termelődése. A statinkezeléssel visszaállítható az endothelium normális állapota. Más oldalról viszont a HDL-C az artériák falából koleszterint képes mobilizálni és a májba szállítani, ezzel lassítva az atheroma progresszióját. A fenti élettani változásoknak klinikai haszna is van. Az Egyesült Államokban az NCEP Expert Panel az epidemiológiai és intervenció vizsgálatok eredményei alapján úgy becsülte, hogy az LDL-C minden 1%-os csökkenése a koszorúér-betegségek rizikóját 1%-kal csökkenti. Emellett a HDL-C minden 1%-os emelése a koszorúér-betegségek rizikójának 3%-os csökkenti.

A szakmai ajánlások az LDL-C csökkentését jelölik meg primer terápiás célként, mert a könnyen elérhető lipidparaméter-vizsgálatok közül ez mutatja a legszorosabb, lineáris összefüggést a rizikócsökkenéssel. Ezt követi a HDL-C, majd a triglicerid szintjének változása. Számos vizsgálat kimutatta, hogy a statinokkal elért szérumszint-LDL-C-csökkenés hatására javul a cardiovascularis morbiditás és mortalitás mind ismert cardiovascularis betegség esetén, mind a nélkül. Az adatok alapján egyértelmű, hogy a kiindulási értéktől függetlenül az LDL-koleszterin-szint csökkentése – nemcsak cardiovascularis betegség fennállása esetén, hanem a nélkül is – mérsékli a szív- és érrendszeri kockázatot, vagyis minél kisebb LDL-koleszterin-szintet érünk el, a beteg annál jobban jár (1. ábra).

Az évek során, tekintettel a fent leírtakra, a nemzetközi ajánlások mind kisebb LDL-koleszterin-célértéket határoznak meg. A másodlagos megelőzésben a kívánatos LDL-koleszterin-célérték „nagyon nagy” rizi-

### 1. ÁBRA

A statinnal kezelt betegek LDL-koleszterin-szintje szoros összefüggést mutatott a várható cardiovascularis események gyakoriságával (9)



Rx: statinkezelés; PRA: pravastatin; ATV: atorvastatin

kójuaknál (manifeszt coronariabetegség, illetve diabetes vagy metabolikus szindróma, vagy dohányzás, vagy akut coronariaszindróma és egyéb cardiovascularis, illetve cerebrovascularis esemény utáni állapot): 1,8 mmol/l. „Nagy rizikójú” betegek esetében (ischaemiás szívbetegség vagy ekvivalens állapot): 2,6 mmol/l. Ez a kívánalom független a nemtől és kortól vagy a cardiovascularis esemény bekövetkezéének időpontjától, valamint a fennálló társbetegségektől.

Az ideális gyógyszer úgy csökkenti maximális mértékben a legfontosabb lipidparamétert, az LDL-koleszterin-szintet, hogy közben a legkevesebb mellékhatást okozza. Az átlagpopuláció 69%-ának 3,1–4,0 mmol/l között, 24%-ának 4,1 és 4,9 mmol/l között, 7%-ának 5,0 mmol/l felett van az LDL-koleszterin-szintje (10). A ma rendelkezésre álló gyógyszerek közül a statinok a legerélyesebb LDL-C-szint-csökkentő hatású gyógyszerek.

A statinok előnyét különböző alcsoportokban – normocholesterinaemiás személyek, nők, cukorbeteg és metabolikus szindrómában szenvedők – is bizonyították.

A kívánt célértékeket azonban – különösen a nagy és nagyon nagy rizikójú betegek csoportjaiban – csak nagy dózisú statin adásával sikerül elérni. Az adag növelése viszont fokozza a nem kívánt mellékhatások gyakoriságát. A másik lehetőség a kombináció alkalmazása. Statin és fibrát, valamint statin és niacin alkalmazásakor azonban nemcsak a lipidcsökkentő, hanem a mellékhatások is összeadódnak. Ígéretesnek tűnik a statin és ezetimib kombinációja, mert az utóbbinak gyakorlatilag nincs lényeges mellékhatása, és a szer hozzáadásával 25%-kal növelhető az LDL-koleszterin-szint csökkentése (11). Viszont egyrészt még nem je-

lente meg az úgynevezett kemény végpontú klinikai vizsgálatok eredményei, másrészt még tisztázni kell, hogy az ezetimibnek milyen pleiotrop hatásai vannak, amely hatás – a statinok esetében – hozzáadódik a morbiditás és mortalitás csökkenéséhez.

A jelenleg elérhető statinok közül a rosuvastatin a leghatékonyabb, napi 5 mg-os dózisban 39%-os, 40 mg-os dózisban 62%-os LDL-koleszterin-szint-csökkentő hatása van. Az LDL-koleszterin-szint ilyen mértékű csökkenése a betegek jelentős részénél már monoterápiában is a célérték eléréséhez vezet.

A rosuvastatin mellékhatásprofilja is igen kedvező, ez eltérő farmakológiai tulajdonságaiból adódik. Szelektíven hidrofil tulajdonságú HMG-CoA- (3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzimA) reduktáz-inhibitor. A többi statinhoz képest a hepatocyták (hidrofil tulajdonságánál fogva) szelektív transzport útján veszik fel, ezért ezekben nagyobb gátlóhatást fejt ki, mint a perifériás sejtekben. Következésképpen növekszik az LDL-receptorok expressziója a májsejtek felszínén. Farmakokinetikáját illetően a felszívódás után 88%-ban reverzibilisen kötődik a plazmafehérjékhez. Csak 10%-a metabolizálódik a citokróm-P450 2C9-izoenzimen keresztül. Felezési ideje 20 óra, és 90%-ban a széklettel ürül. Fenti tulajdonságaiból adódóan kevesebb gyógyszerrel lép interakcióba (12).

**A háziorvos feladata első lépésként a nagy cardiovascularis rizikójú betegek felismerése, szűrése.**

A statinkezelés – legalábbis a rosuvastatin esetében egyedülálló módon – szignifikáns plakkregresszióhoz vezet, amelynek a mérése már önmagában kihívást jelent a kutatók számára. Korábban, a koszorúerek esetében, a kvantitatív angiográfiát használták a plakk térfogatváltozásainak mérésére. Manapság az intravascularis ultrahangvizsgálat (IVUS) kínálja a korábbiaknál precízebb, reprodukálhatóbb mérést. Számos esetben alkalmazták sikerrel a feltételezett anti-atheroscleroticus (statinok, vérnyomáscsökkentők stb.) hatású gyógyszerek fejlesztésekor.

## Plakkregresszió

A statinokkal végzett korábbi, IVUS-sal kontrollált plakkregressziós vizsgálatok – legjobb esetben is – csak az atherosclerosis progressziójának lassítását voltak képesek igazolni. A tavaly publikált ASTEROID vizsgálatban (13) azonban, amelyben a betegek, az új szemléletnek megfelelően, intenzifikált rosuvastatinkezelésben részesültek (40 mg/nap), a példátlan szintű LDL-C-csökkentés mellett, a coronariaplakkok regresszióját is kimutatták.

A vizsgálatba 507, 18 évnél idősebb, coronaria-angiográfiára előjegyzett, ischaemiás szívbetegét válogattak be. A vizsgált éren nem történhetett coronariaintervenció, és a vizsgált plakk legalább 20%-os, maximum 50%-os átmérőcsökkenést okozhatott az angiográfiás képen. Ezeket a szűkületeket IVUS-módszerrel

analizálták a vizsgálat kezdetekor és a 24 hónapos követés végén. Emellett háromhavonta klinikai vizitek alkalmával monitorozták a lipidprofil-változásokat, a mellékhatásokat és a betegek együttműködését (compliance). Etikai megfontolásokból minden beteg aktív kezelésben (napi 40 mg rosuvastatin) részesült. Az elfogulatlanságot úgy biztosították, hogy az IVUS-felvételek elemzése egy központi laboratóriumban történt, ahol az elemzők nem tudhatták, hogy a vizsgálat kezdetén vagy végén készült képeket analizálják-e. Az IVUS-katéter (40 MHz) végét a vizsgált érben a lehető legtávolabb vezették, majd egy elektromos motor segítségével, állandó sebességgel (0,5 mm/s) húzták vissza, közben 30 kép/s sebességgel felvételeket készítettek. Az említett központi laboratóriumban a technikusok minden hatvanadik felvételen (ez 1 mm-s távolságokat jelent) kijelölték a belső (luminal) és a külső (external) elasztikus membrán határát. Ezekből a paramétereiből számolták az atheroma térfogatát, illetve annak százalékban kifejezett változását (percent atheroma volume, PAV), amely a fő vizsgálati végpontot jelentette. Vizsgálták továbbá kezdetben és 24 hónap után a legszűkebb 10 mm-es szegment (total atheroma volume, TAV) változását. Nem mellékesen vizsgálták a 24 hónapos nagy dózisú rosuvastatin-terápia hatását a lipidprofilra.

**Eredmények:** A betegek átlagos kiindulási LDL-C-szintje 3,4 mmol/l volt. Intenzív, 24 hónapos rosuvastatinkezelés után 53,2%-os ( $p < 0,001$ ) LDL-C-szint-csökkenést figyeltek meg. A betegek 75%-ának LDL-C-szintje 1,8 mmol/l alá került. A szérum összkoleszterinszintje 33,8%-kal, a trigliceridszint 14,5%-kal csökkent. A HDL-C-szint 14,7%-kal növekedett. A lipidprofil ilyen mérvű kedvező változását korábban nem tapasztalták. A fő vizsgálati végpont tekintetében is példátlan eredmény született. A medián százalékos atheromatérfogat (PAV)  $-0,75\%$ -kal ( $p < 0,001$ ), a leg súlyosabban érintett 10 mm-es szegmensben a medián atheromatérfogat pedig 9,1%-kal csökkent. Megjegyzendő, hogy a mellékhatások gyakorisága – összehasonlítva más statinvizsgálatok eredményeivel – nem emelkedett számottevően.

Megdölt tehát az a korábbi pesszimista hipotézis, hogy az atherosclerosis nem visszafordítható, legfeljebb lassítható folyamat. A 2. ábrán bemutatott lineáris regressziós analízis – IVUS-t felhasználó, PAV-változást is monitorozó statinvizsgálatokban – szoros korrelációt mutat a különböző PAV-érték- és az LDL-koleszterin-szint-változások között. Úgy tűnik, nincs olyan minimális mértéke az LDL-C-csökkenésnek, ahol már ne lenne kimutatható klinikai haszon. („Minél kisebb, annál jobb.”)

## Összegzés

A fent bemutatott kiváló eredmények ellenére nagy felmérések, mint az EUROASPIRE II, kimutatták, hogy számos olyan beteg marad kezeletlen, akinél a lipidcsökkentés indokolt lenne. Az EUROASPIRE II vizs-

gálat során Európa 15 országában, 8000 ismert koszorúérbeteg esetében mérték fel, hogy milyen életmódot folytatnak, miként kezelik a rizikóstatusukat és milyen gyógyszeres terápiát kapnak. Azt találták, hogy a betegek 38%-a nem részesül lipidcsökkentő kezelésben (14). Másrészt a statint kapó betegeknek is csak a töredékénél lehet a célérték elérését megfigyelni.

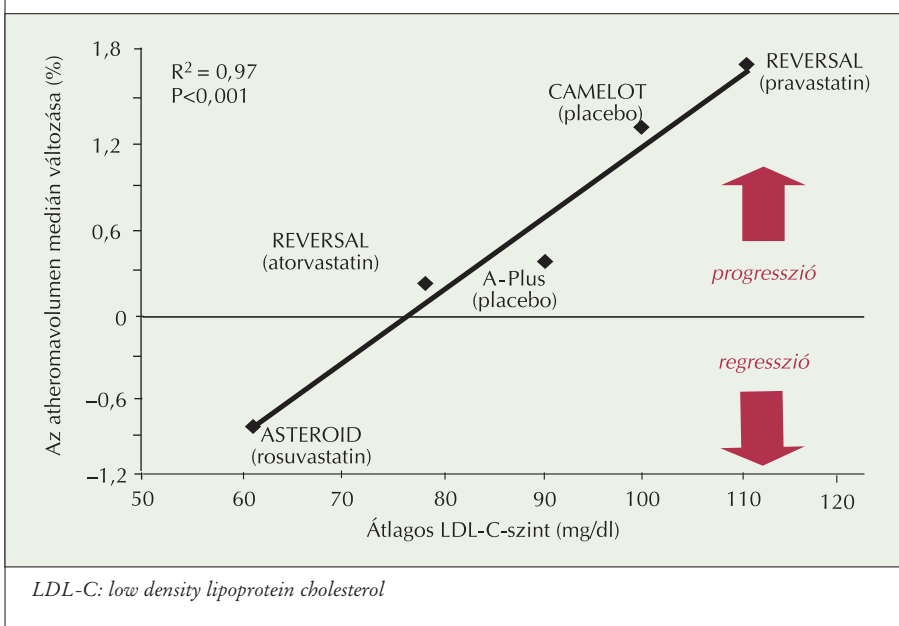
A magunk részéről minden lehetséges fórumon hangsúlyozni szeretnénk a háziorvosok és szakorvosok hatékonyabb együttműködésének, ésszerű feladatmegosztásának szükségességét. Az első lépés a nagy cardiovascularis rizikójú betegek felismerése, szűrése a háziorvosi rendelőben. A második, az ischaemiás szívbetegségekre gyanús személyek szakrendelőbe irányítása. A szakrendelőknek készen kell állniuk a mellkasi fájdalom miatt hozzájuk küldött betegek időben történő fogadására. A szükséges műszeres vizsgálatok (például ischaemiás szívbetegség esetében echokardiográfia, ergometria stb.) a szakrendelőkben és a kórházi ambulanciákon érhetőek el. Legalább a szakorvosnak ismernie kell az aktuális nemzetközi ajánlásokat és a legújabb vizsgálati eredményeket.

Az egyszer már heveny cardiovascularis eseményt túlélő beteg gondozása közös felelősségünk. Egyrészt a háziorvos az, aki kellő gyakorisággal találkozik velük, rendszeresen ellátja őket a szükséges gyógyszerekkel, tájékoztat, figyeli az esetleges mellékhatásokat. Másrészt a coronariaeseményen, -intervención átesett betegeket a beavatkozás után egy hónappal, három hónappal, fél évvel és évente rendszeresen visszavárjuk. Az intervenciót követő esetleges restenosis, illetve egyéb szűkületek szimptomatikussá válása így időben észrevehető, még időben kezelhető.

A gyógyszerfelírási szabályozásoknak megfelelően a

## 2. ÁBRA

Az atheromavolumen százalékos változása és az LDL-C-szintek közötti összefüggés több IVUS-vizsgálatban (13)



szakorvos az, akinek a javaslata alapján a háziorvos kedvezményel rendelheti a szükséges terápia egy részét. Így van ez például a clopidogrel, de a jelenleg elérhető leghatékonyabb statin, a rosuvastatin esetében is. Mindennapi tapasztalatunk alapján úgy látjuk, hogy nem közismert, miszerint a járóbeteg-szakellátás, a fekvőbeteg-gyógyintézet kardiológusa vagy belgyógyász szakorvosa, illetve javaslatuk alapján a háziorvosok is (hat hónapig) felírhatják a rosuvastatint a számos, „nagyon nagy” cardiovascularis rizikójú beteg – akut coronariaszindrómás, cerebrovascularis eseményen vagy perifériás érbetegség miatt műtéten, illetve PTA-n átesett betegek – számára, akiknél a kívánt 1,8 mmol/l-s LDL-koleszterin-szint nem elérhető más statinnal. A rosuvastatin eddig csak igen magas áron volt elérhető, most egészségügyi támogatással a háziorvosok is felírhatják a leghatékonyabb lipidcsökkentő terápiát.

## IRODALOM

1. Beliczai É, Takács E, Boncz I. Az akut myocardialis infarctus kórházi ellátásának minőségi indikátorai. Módszertani ismertető. [www.oep.hu/pls/portal/url/ITEM/247BC0B593F8C2EAE040A8C0CB32437F2007](http://www.oep.hu/pls/portal/url/ITEM/247BC0B593F8C2EAE040A8C0CB32437F2007)
2. American Heart Association. Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association; 2003.
3. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
4. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101(2):207-13.
5. Li Wei, Shah E, Christopher B, et al. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials. *BMJ* 2005;330(7495):821.
6. Antschkow N. Über die Atherosclerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. *Beitr Path Anat Allg Path* 1914;59:308-48.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-8.
8. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J Supplements* 1999;1:T19-26.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
10. Jacobson TA, Griffiths GG, Varas C, et al. Impact of evidence-based clinical judgment on the number of american adults requiring lipid-lowering therapy based on updated NHANES data. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000;160:1361-9.
11. Davidson MH, McGarry T, Bettins R, et al. Ezetimib coadministered in patients with primary hypercholesterinaemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
12. Carswell CJ, Plosker GL, Jarvis B. Rosuvastatin. *Drugs* 2002;62(14):2075-85.
13. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556-65.
14. Euroaspire I-II study group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Euro Heart J* 2001;22:554-772.