

La importanza del controllo combinato pressorio e lipidico nel paziente con profilo di rischio cardiovascolare elevato

Claudio Borghi, Francesca Santi

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotechnologie Applicate "D. Campanacci"
Università degli Studi di Bologna

Riassunto

Ipercolesterolemia e ipertensione sono annoverate fra i principali fattori di rischio responsabili della elevata incidenza e prevalenza delle malattie cardiovascolari (CV). Queste due patologie sono frequentemente associate nello stesso individuo, moltiplicando esponenzialmente il rischio globale della persona. Inoltre vari studi dimostrano come l'ipercolesterolemia non abbia solo un ruolo diretto nel favorire le malattie CV, ma anche nell'instaurarsi e nella progressione della malattia ipertensiva. La correzione di entrambi questi fattori di rischio risulta quindi essenziale nel diminuire il profilo di rischio CV della popolazione che presenta entrambe le patologie. Da un punto di vista patogenetico, la frequente concomitanza di ipercolesterolemia e ipertensione lascia supporre la possibilità dell'esistenza di meccanismi fisiopatologici comuni e, conseguentemente, di interventi terapeutici integrati. A questo proposito sembra che un ruolo predominante debba essere riconosciuto alla terapia con sartani e statine, non solo in quanto capaci di correggere entrambi i fattori di rischio singolarmente, ma anche per la sinergia d'azione di questi farmaci e per i loro possibili effetti pleiotropici. L'associazione sartano-statina sembra infatti migliorare la capacità di vasodilatazione endotelio-mediata e diminuire le alterazioni funzionali della parete di natura chemotattica e infiammatoria, che sappiamo essere meccanismi chiave nello sviluppo della malattia aterosclerotica.

Summary

Hypercholesterolemia and hypertension are two of the main risk factors responsible of high incidence and prevalence of cardiovascular (CV) diseases. They are frequently associated in the same subject where they cause an exponential increase of CV risk. However a dual therapeutic strategy is essential to lower CV risk profile of the patients showing both risk factors. More recently some studies have shown that hypercholesterolemia has an important role not only in the development of CV diseases but also in the onset and progression of the hypertensive disease. This suggests the existence of a common pathophysiologic mechanism and, consequently, emphasize the importance of an integrated therapeutic intervention. A prevalent therapeutic role in patients with hypertension and hypercholesterolemia has been suggested for statins and ARB's not only because they can correct both risk factors individually, but also because of the synergy of actions between these drugs which can be related to their possible pleiotropic effects. In fact it seems that the association between statins and AIIIRB can improve the capacity of endothelium-mediated vasodilatation and lower functional alterations of the vessel walls, both of cytokine-mediated and of inflammatory nature, which we know them to be key mechanisms in the developing of the atherosclerotic disease.

Parole chiave: Ipertensione, Ipercolesterolemia, Statine, Sartani

Key words: Hypertension, Hypercholesterolemia, Statins

Secondo quanto definito dai documenti di consenso e dalle linee guida pubblicati dalle principali società scientifiche e dedicati alla prevenzione delle malattie cardiovascolari, ipertensione ed ipercolesterolemia sono tra i principali fattori di rischio responsabili, unitamente al fumo di sigaretta ed al diabete mellito, della elevata prevalenza ed incidenza delle malattie cardiovascolari. Numerosi studi epidemiologici hanno, inoltre, evidenziato come ipertensione ed ipercoleste-

rolemia si presentino frequentemente associati nello stesso individuo. In particolare, lo studio di Gubbio, condotto oltre 10 fa in una ampia popolazione italiana, ha evidenziato come la presenza di ipercolesterolemia sia più frequente nella popolazione ipertesa rispetto a quella normotesa¹ e tale osservazione è stata confermata più recentemente nella popolazione dello studio di Brisighella². In aggiunta le evidenze dello studio NHANES III, condotto nella popolazione americana,

dimostrano come tale associazione sia proporzionale alla gravità del quadro ipertensivo osservandosi un incremento progressivo della prevalenza di ipercolesterolemia al crescere dei valori di pressione arteriosa fino a raggiungere una prevalenza del 50% nei pazienti affetti da ipertensione di grado severo³. Tale aspetto è stato confermato dalla recente pubblicazione dello studio SMOOTH⁴, condotto nella popolazione di S. Marino, che ha confermato come la prevalenza di ipercolesterolemia sia significativamente maggiore nella popolazione ipertesa rispetto a quella normotesa escludendo pertanto che la concomitanza di elevati valori pressori ed ipercolesterolemia sia da considerarsi una coincidenza casuale conseguente alla elevata prevalenza separata di tali fattori di rischio nella popolazione generale.

In termini di eventi clinici la presenza contemporanea di ipertensione e dislipidemia, in particolare ipercolesterolemia, si traduce in un incremento significativo delle incidenza di complicanze cardiovascolari ed in particolare i risultati ottenuti nella popolazione sottoposta a screening nell'ambito dello studio MRFIT hanno dimostrato come la incidenza di cardiopatia ischemica sia maggiore nella popolazione di pazienti che presenta entrambi tali fattori di rischio con un effetto progressivamente crescente per ciascun valore di pressione

arteriosa o di colesterolemia plasmatica⁵. Recentemente questa interazione tra ipertensione ed ipercolesterolemia è stata confermata dalla analisi di oltre 50 studi condotti nella popolazione asiatica e dell'area del Pacifico⁶ dimostrando in aggiunta come l'effetto di potenziamento reciproco sia dimostrabile anche per quanto riguarda la incidenza di ictus ischemico a conferma del ruolo primario svolto dalla interazione tra fattori di rischio nella genesi delle complicanze cardiovascolari. Negli ultimi anni il rapporto tra ipertensione ed ipercolesterolemia si è arricchito di una serie ulteriore di interessanti osservazioni ed in particolare sono state pubblicate evidenze che dimostrano come la presenza di ipercolesterolemia possa contribuire allo sviluppo di ipertensione ed al controllo dei valori pressori creando i presupposti per una interazione terapeutica e preventiva di maggiore efficacia.

Proprio tutti questi aspetti di tipo epidemiologico, essenziali per la comprensione del ruolo dei fattori di rischio cardiovascolare, rendono ragione dell'interesse progressivamente crescente oggi attribuito al ruolo di influenza reciproca esistente tra ipercolesterolemia ed ipertensione arteriosa in termini sia eziopatogenetici che terapeutici. Peraltro l'insieme di tali dati suggerisce come il rapporto che lega ipertensione ed ipercolesterolemia risulti assai più stretto di quello che le leggi della epidemiologia e del rischio cardiovascolare lascerebbero intendere e coinvolga meccanismi fisiopatologici comuni sulla base dei quali è oggi possibile ipotizzare interazioni terapeutiche il cui risultato potrebbe spingersi molto al di là degli effetti della semplice correzione separata dei singoli fattori in causa.

In particolare per quanto riguarda il trattamento della ipertensione nel paziente dislipidemico non esistono

evidenze specifiche e codificate che la efficacia del controllo pressorio sia maggiore nella popolazione che presenta alterazioni del profilo lipidico, anche se la condizione di più elevato rischio assoluto che caratterizza tali pazienti potrebbe suggerire un maggiore impatto preventivo del trattamento antiipertensivo. In particolare la logica di trattamento della ipertensione in presenza di dislipidemia dovrebbe soprattutto orientarsi all'impiego di farmaci dotati di

efficacia e di neutralità metabolica rappresentati soprattutto da sartani, ACE-inibitori, calcio-antagonisti ed alfa-bloccanti mentre l'impiego di β -bloccanti e diuretici dovrebbe essere riservato alle situazioni nella quali la somministrazione dei farmaci precedenti non risultasse efficace. In aggiunta, la dimostrazione che la presenza di ipercolesterolemia si associa ad una aumentata espressione cellulare dei recettori At1 per la angiotensina II⁸ suggerisce un potenziale ruolo primario per i farmaci come i sartani il cui meccanismo d'azione si basa proprio sul blocco di tali recettori. A questo proposito le esperienze sono scarse, ma una di esse appare interessante e dimostra come in un piccolo gruppo di pazienti ipertesi ed ipercolesterolemici il trattamento con un sartano (candesartan) si traduca in una maggiore risposta vasodilatatoria endotelio-mediata associata a riduzione pressoria di entità su-

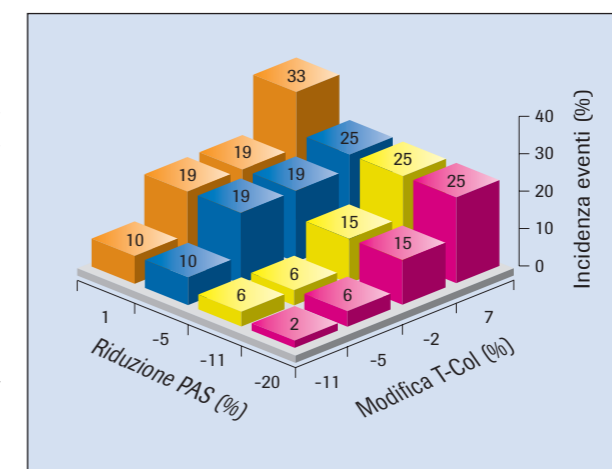


Fig. 1 - Incidenza di eventi coronarici nella popolazione di ipertesi ipercolesterolemici dello studio di Goteborg. Effetto del trattamento antiipertensivo, ipolipemizzante e della loro combinazione (Da ref. 11).

periore rispetto a quella osservata negli stessi pazienti in risposta al trattamento con felodipina (Fig. 1), anche se la differenza tra i trattamenti non raggiunge la significatività formale in ragione del ridotto numero di pazienti studiati⁹. Tale evidenza supporta il ruolo primario del blocco del sistema RAS e dei recettori per la angiotensina II nel trattamento della ipertensione associata ad ipercolesterolemia e apre interessanti prospettive di intervento differenziate per la elevata percentuale di pazienti nei quali tali due fattori di rischio coesistono.

Per quanto riguarda il trattamento della dislipidemia e della ipercolesterolemia in particolare, l'impiego delle statine ha dimostrato un sostanziale efficacia preventiva che coinvolge una ampia popolazione di pazienti a rischio in maniera largamente indipendente dalla presenza o meno di un pregresso evento cardiovascolare¹⁰. La efficacia clinica delle statine si applica sia alla prevenzione della malattia coronarica che delle complicanze cerebrovascolari e risulta largamente proporzionale alla riduzione della colesterolemia totale ed LDL in assenza di una dimostrazione inequivocabile di un impatto dei cosiddetti effetti "pleiotropi" ritenuti responsabili di una quota di beneficio clinico delle statine indipendente dalle modificazioni del profilo lipidico. Il beneficio clinico legato all'impiego delle statine si estende, come atteso, alla popolazione nella quale la dislipidemia si associa alla presenza di ipertensione arteriosa ed i risultati di una recente ed ampia metanalisi sull'argomento hanno dimostrato come la riduzione del rischio relativo di un evento clinico CV sia largamente sovrapponibile in presenza o in assenza di ipertensione sia essa definita su base anamnestica o in accordo con la presenza di elevati valori pressori. È tuttavia importante notare come il più elevato numero di eventi CV rilevato in assoluto nella popolazione ipertesa si traduca, in presenza di un'analoga riduzione del rischio relativo, in una maggiore riduzione del numero assoluto di eventi clinici per effetto del trattamento con statine le quali contribuiscono quindi in maniera sostanziale al miglioramento della prognosi clinica della popolazione a rischio cardiovascolare.

Le evidenze disponibili della letteratura sostengono pertanto il ruolo essenziale del trattamento della iper-

tensione e della ipercolesterolemia nella popolazione che presenta entrambi tali fattori di rischio. In particolare un importante studio condotto in Svezia alcuni anni or sono ha chiaramente dimostrato come la correzione efficace e contemporanea di entrambi determina un beneficio clinico in termini di numero assoluto di eventi che risulta significativamente maggiore rispetto a quello che è possibile ottenere con il trattamento efficace dei soli elevati valori pressori o delle alterazioni del profilo lipidico¹¹ (Fig. 2). Peraltro, lo stesso studio ha chiaramente dimostrato come il mancato o insufficiente controllo degli elevati valori pressori o della dislipidemia possa largamente compromettere la efficacia preventiva della correzione del fattore di rischio associato dimostrando come nel paziente iperteso e dislipidemico il trattamento efficace e contemporaneo di tutti i fattori di rischio coinvolti rappresenti una esigenza essenziale per la attuazione di efficaci strategie di prevenzione.

In tema di statine ed ipertensione arteriosa, uno degli aspetti terapeutici di maggiore interesse in termini applicativi e che consegue direttamente alla complessa relazione che intercorre tra ipercolesterolemia e pressione arteriosa è certamente rappresentato dalla opportunità che l'impiego di tale classe di farmaci possa contribuire a migliorare il controllo pressorio. Se

si escludono le esperienze condotte nell'animale da esperimento, è tuttavia possibile identificare numerose evidenze in letteratura che correlano l'impiego delle statine con il controllo della pressione arteriosa¹². La prima dimostrazione è riconducibile ad una sorta di analisi comparativa di una serie di studi pubblicata da Goode e Coll¹³ che hanno dimostrato come la riduzione della colesterolemia, ottenuta attraverso diverse strategie terapeutiche (dieta, fibrati, sequestranti gli acidi biliari, bay-pass ileale e statine), sia in grado di determinare una riduzione della pressione arteriosa clinicamente significativa, proporzionale alla riduzione della colesterolemia e maggiore nei pazienti trattati con statine. Tale evidenza è stata confermata da una serie di piccoli studi che hanno complessivamente dimostrato come l'impiego di statine possa globalmente determinare una riduzione della pressione sisto-

lica e diastolica di circa 5 e 3 mmHg rispettivamente. Tale evidenza globale è stata recentemente confermata dai risultati dello studio ASCOT "2X2" che ha dimostrato come la somministrazione di una statina (atorvastatina) determini una riduzione significativa della pressione arteriosa che si associa ad una minore necessità di ricorso all'incremento della terapia antiipertensiva¹⁴. Una delle critiche principali mosse a questa logica di efficacia delle statine nei confronti del controllo pressorio è quella che vuole la riduzione pressoria media che può essere ottenuta (\approx 3-5 mmHg) troppo modesta per avere rilevanza clinica. In alternativa oggi sono disponibili evidenze derivate dalla epidemiologia clinica e dalla meta-regressione dei grandi studi di intervento che dimostrano come anche modeste differenze pressorie (2 mmHg) si traducano in una riduzione della incidenza di infarto miocardico ed ictus compresa tra il 7 ed il 10% rispettivamente¹⁵. In termini clinici è interessante notare come una analisi preliminare dei nostri dati, recentemente confermata da una metanalisi formale dei dati degli studi clinici, dimostri come l'effetto delle statine nei confronti del controllo pressorio sia più evidente in alcune specifiche sottopopolazioni di pazienti quali i soggetti più giovani (< 65 aa) e quelli che presentano più elevati valori di pressione arteriosa sistolica di base (PAS > 140 mmHg) e/o di colesterolemia plasmatica (T.COL > 240 mg/dL) i quali, peraltro, rappresentano anche la popolazione di soggetti che presenta un livello più elevato di rischio CV di base e come tali necessitano di una strategia di prevenzione più efficace quale potrebbe derivare dal sinergismo terapeutico in esame. Recentemente è emersa anche la possibilità che tra i fattori che condizionano la risposta pressoria alle statine vada annoverato il profilo genetico dei pazienti ed in particolare le loro caratteristiche in termini di polimorfismi genici che condizionano per la attività degli enzimi che condizionano la produzione endoteliale di ossido nitrico (e-NOS). La capacità delle statine di promuovere la espressione della e-NOS e la sua attività funzionale a livello vascolare è stata ripetutamente dimostrata¹⁶ e potrebbe svolgere un ruolo chiave nella sensibilità del paziente all'effetto antiipertensivo delle statine che tenderebbe a manifestarsi maggiormente in quei soggetti nei quali la attività di base della e-NOS sia deficitaria e possa essere potenziata dalla stimolazione farmacologica. Infatti, quanto maggiore è il livello di espressione ed attivazione basale dell'enzima, tanto minore potrebbe essere la potenzialità di intervento della statina sullo stesso substrato mentre nei soggetti in cui tale aspetto risultasse carenziale l'effetto delle statine a livello biochimico e seconda-

riamente a livello emodinamico potrebbe manifestarsi maggiormente.

Un altro aspetto interessante è rappresentato dal fatto che l'azione delle statine possa risultare sinergica a quella dei farmaci antiipertensivi. Una osservazione in questo senso è stata ottenuta in uno studio clinico condotto in una popolazione di pazienti ipertesi ed ipercolesterolemici afferenti al nostro ambulatorio. La riduzione della pressione arteriosa nella popolazione ipertesa ed ipercolesterolemica che assumeva farmaci antiipertensivi è risultata, infatti, maggiore in coloro che assumevano contemporaneamente una statina¹⁷. Una osservazione analoga è stata derivata anche dalla analisi dei dati dello studio di Brisighella nel quale si è osservato come nella popolazione di ipertesi ipercolesterolemici trattati con farmaci antiipertensivi la riduzione della pressione arteriosa fosse maggiore nei soggetti in trattamento con statine^{2, 18}. La interazione tra i farmaci antiipertensivi e le statine potrebbe non essere limitata agli aspetti quantitativi, ma estendersi a comprendere anche quelli di tipo qualitativo attraverso la possibilità di un sinergismo preferenziale tra l'impiego di statine e quello di determinate classi di farmaci ed in particolare calcio-antagonisti e soprattutto farmaci che inibiscono il sistema RAS con un ruolo prevalente per i sartani. La capacità di statine e sartani di esercitare una azione sinergica deriva dalla capacità di agire contemporaneamente sul proprio bersaglio principale e su un obiettivo comune rappresentato dai recettori della angiotensina II di tipo AT₁. In particolare il blocco di tali recettori ad opera dei sartani si tradurrebbe in una riduzione della risposta vasocostrittiva e pressoria mentre la riduzione della loro densità operata dalla statine sarebbe in grado di aumentare sia il rapporto tra recettori AT₁ e recettori AT₂ con attività vasodilatatrice ed antiproliferativa, sia il rapporto tra concentrazione di sartano e numero di recettori AT₁ con i quali interagire potenziando quindi la capacità e persistenza del blocco ad opera dei sartani stessi. Tutto ciò potrebbe tradursi in una maggiore efficacia in termini non solo di controllo pressorio, ma anche di protezione globale e vascolare ed a questo proposito esistono una serie di esperienze specifiche^{9, 19} che dimostrano come la combinazione statina + sartano si traduca in un miglioramento della capacità di vasodilatazione endotelio-mediata ed in una riduzione di quelle alterazioni funzionali della parete vascolare di natura chemotattica e infiammatoria che condizionano lo sviluppo e la progressione della malattia aterosclerotica. Tutto ciò suggerisce la importanza dell'impiego precoce di una strategia di prevenzione ad ampio spettro nei confronti della malattia

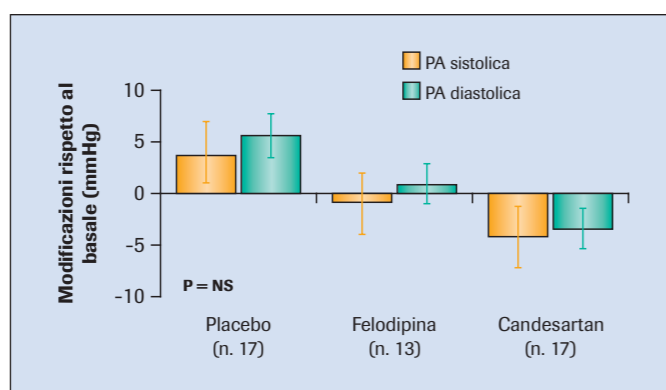


Fig. 2 - Effetti del trattamento con placebo, Felodipina e Candesartan sui valori di pressione arteriosa in pazienti ipertesi ed ipercolesterolemici (Da ref. 9).

aterosclerotica ed il ruolo primario nella acquisizione dei risultati di tale strategia dell'impiego specifico di una combinazione di statine e inibitori del sistema RAS (in particolare sartani).

In tutta questa grande messe di risultati l'unico, ma essenziale, elemento che manca è la dimostrazione reale che l'effetto delle statine nei confronti della pressione si traduca in un vantaggio in termini clinico-prognostici. Una evidenza indiretta proviene però dai risultati dello studio West of Scotland Coronary Prevention (WOSCOP). In questo studio clinico, condotto per valutare l'impatto della terapia con pravastatina nella prevenzione primaria degli eventi coronarici in una popolazione di soggetti con ipercolesterolemia moderata, si è infatti evidenziato come nella popolazione trattata con pravastatina la frequenza degli eventi osservati fosse significativamente minore rispetto a

quella predetta in base alla equazione di Framingham (4.5 vs 5.7, $p = 0.026$) mentre nella popolazione di pazienti trattata con il placebo la frequenza di eventi osservati e di quelli predetti è risultata molto simile (7.6 vs 7.0, $p = 0.58$)²⁰.

In conclusione, il rapporto tra ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia risulta sicuramente molto più complesso di quanto emerso dalle evidenze epidemiologiche. In particolare esistono elementi per ritenere che la ipercolesterolemia possa avere un ruolo patogenetico non solo nello sviluppo delle complicanze cardiovascolari ma anche nello sviluppo e progressione della malattia ipertensiva. Tali evidenze possono avere implicazioni pratiche in termini preventivi e terapeutici ed espandono il ruolo già ampio della terapia ipocolesterolemizzante nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Laurenzi M, Mancini M, Menotti A, Stamler J, Stamler R, Trevisan M, Zanchetti A. Multiple risk factors in hypertension: results from Gubbio Study. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl 1):S7-S12.
2. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A; Brisighella Heart Study Working Party. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J*. 2004;148(2):285-92.
3. Muntner P, He J, Roccella EJ, Whelton PK. The impact of JNC-VI guidelines on treatment recommendations in the US population. *Hypertension*. 2002 Apr;39(4):897-902.
4. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E; SMOOTH investigators. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens*. 2006;24(5):837-43.
5. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152(1):56-64.
6. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005;112(22):3384-90.
7. Nickenig G, Jung O, Strehlow K, Zolk O, Linz W, Scholkens BA, Bohm M. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol*. 1997 Jun;272(6 Pt 2):H2701-7.
8. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999 Nov 23;100(21):2131-4.
9. Wassmann S, Hilgers S, Laufs U, Bohm M, Nickenig G. Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves hypercholesterolemia-associated endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Jul 1;22(7):1208-12.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
11. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, et al. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *JAMA* 1987; 258:1768-1776.
12. Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 Sep;11(5): 489-96.
13. Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet*. 1995 Feb 11;345(8946):362-4.
14. Poulter N, Sever P. Do statins lower blood pressure? Evidence from the Anglo-Scandinavia cardiac Outcome Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Circulation* 2004; 110 (17); suppl.III: 273.
15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349):1903-13.
16. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1129-35.
17. Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000 Apr;35(4):549-55.
18. Borghi C, Dormi A, Gaddi A, Ambrosioni E. Improved blood pressure control in hypertensive patients treated with statins. *JACC* 2001;233A-234A.
19. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, Kang MH, Ahn TH, Choi IS, Shin EK. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation*. 2004 Dec 14;110(24):3687-92.
20. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 1998 Apr 21;97(15):1440-5.