

Stanovení hsCRP pro odhad kardio-vaskulárního rizika: pro a proti

J. Franeková, A. Jabor

Úvod

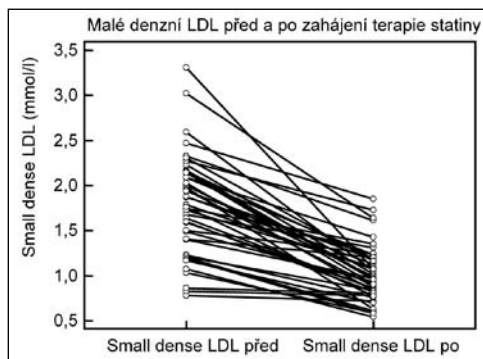
Roční počet úmrtí na kardiovaskulární choroby (CVD) činí v Evropě více než 4 miliony, v samotné Evropské unii více než 1,9 milionů, což představuje kolem 47 % všech úmrtí v Evropě a 40 % v EU (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition). Je proto důležité identifikovat rizikové jedince v primární prevenci a věnovat jim náležitou péči. V souladu s doporučením odborných společností by se v běžné klinické praxi pro odhad kardiovaskulárního rizika měly používat skórovací systémy. Použití skórovacích systémů je doporučeno ve smyslu EBM v kategorii I C (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, version 2012).

Použití skórovacích systémů je ale v běžné klinické praxi nedostatečné, lékaři riziko podhodnocují, jak bylo demonstrováno ve studiích CONTROLRISC a REACT (Hobbs, 2002, Barrios, 2007), skórovací systémy navíc selhávají především u mladších jedinců.

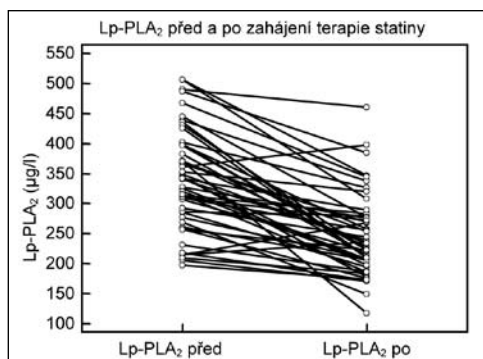
I když zatím používané biomarkery (například CRP) doplněné ke skórovacím systémům mají jen malou přidanou hodnotu pro odhad kardiovaskulárního rizika, je snaha hledat nové a efektivnější biomarkery (například Lp-PLA₂).

Stanovení CRP v neselektované populaci pacientů v primární prevenci

V neselektované populaci ambulantních pacientů v primární prevenci bez akutních obtíží (N=49, medián věku 63 let), s mediánem skórovacího systému SCORE (5,21 %, tj. vysoké riziko fatálních kardiovaskulárních příhod) byla indikována terapie statinem (medián LDL cholesterolu byl 4,82 mmol/l, horní kvartil 5,29 mmol/l, horní kvartil CRP před zahájením statinové terapie byl 1,8 mg/l). Při terapii statiny v délce 3 až 6 měsíců standardní úvodní dávkou (převážně 10 mg atorvastatinu nebo 20 mg simvastatinu). Po terapii statiny došlo k významnému poklesu LDL (medián se snížil na 3,06 mmol/l, horní kvartil na 3,54 mmol/l), došlo také k vysoce významnému poklesu malých denzních LDL části (obrázek 1) a poklesu Lp-PLA₂ (obrázek 2).

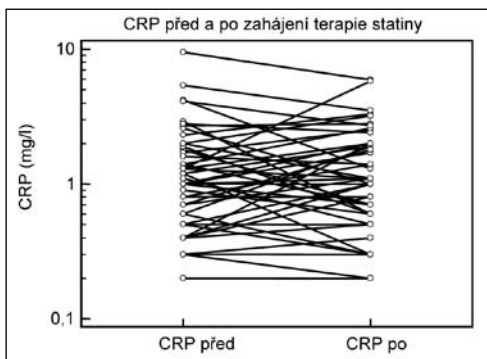


Obrázek 1. Koncentrace malých denzních LDL (mmol/l) před a po zahájení terapie statiny (Wilcoxon $p < 0,0001$, $z = 5,71$, 43 negativních diferencí, 0 pozitivních). Stanovení malých denzních LDL částí bylo provedeno v rámci bakalářské práce Lucie Madzinové na Ostravské univerzitě v Ostravě, soupravou LDL-EX „SEIKEN“ na analyzátoru Olympus AU 640 (enzymová spektrofotometrická metoda).



Obrázek 2. Koncentrace Lp-PLA₂ (ug/l) před a po zahájení terapie statiny (Wilcoxon $p < 0,0001$, $z = 5,80$, 46 negativních diferencí, 3 pozitivní).

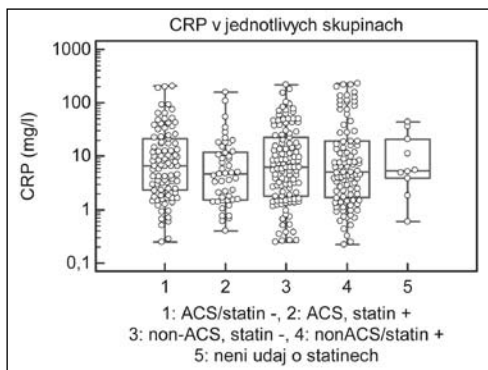
Obrázek 3 ukazuje individuální změny koncentrace CRP. V rozporu s literárními údaji (studie Jupiter, viz dále) neměla terapie statiny efekt ve smyslu snížení koncentrace CRP. Důvodem je pravděpodobně „přehlušení“ vlivů statinů na koncentrace CRP biologickou variabilitou a případnými komorbidity u neselektované populace pacientů s primárně nízkou koncentrací CRP před zahájením terapie, roli hraje také malý počet jedinců ve studii.



Obrázek 3. Koncentrace CRP před a po zahájení terapie statiny (Wilcoxonův párový test: N.S., 22 pozitivních diferencí, 20 negativních diferencí. Logaritmické měřítko na ose y).

Stanovení CRP v neselektované populaci pacientů s bolestí na hrudi

U pacientů přijatých na akutní kardiologický příjem s bolestí na hrudi (N=362, medián věku 66 let, medián vstupního CRP 5,83 mg/l, horní kvartil CRP 18,25 mg/l) jsme porovnávali skupiny pacientů s akutním koronárním syndromem (ACS) a bez ACS, rozdělených podle terapie statiny na léčené a neléčené (pátou skupinu tvořili nemocní, u nichž údaj o terapii statiny nebyl k dispozici). Obrázek 4 ukazuje všechny naměřené hodnoty s vyznačením mediánu, dolního a horního kvartilu. Rozdíl mezi skupinami nebyl významný.



Obrázek 4. Koncentrace CRP u pěti diagnostických skupin podle přítomnosti akutního koronárního syndromu a terapie statiny (rozdíl mezi skupinami není významný; Kruskal-Wallisův test)

U pacientů na akutním kardiologickém příjmu jsou v porovnání s ambulanci pacienti v primární prevenci podstatně vyšší koncentrace CRP, ale není patrný rozdíl mezi pacienty s ACS a bez ACS. Je vidět trend k nižším koncentracím CRP u pacientů léčených statiny, ale není (i vzhledem k relativně malému počtu jedinců) statisticky významný.

Studie Jupiter (primární prevence)

Design

Studie Jupiter byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (Ridker, 2009). Zařazeno bylo 17 802 pacientů, muži nad 50 roků, ženy nad 60 roků, zahrnuto 1315 center z 26 zemí. Pacienti neměli diabetes, neměli anamnézu kardiovaskulárního onemocnění. Selektivním kritériem byla koncentrace LDL cholesterolu do 3,4 mmol/l (medián 2,58 mmol/l) a CRP nad 2 mg/l (medián 4,2 mg/l), randomizace byla provedena na dvě skupiny - placebo a 20 mg rosuvastatinu.

Výsledky

Po 12 měsících byl pozorován pokles CRP v rosuvastatinové skupině o 37 % (průměr 2,2 mg/l), pokles LDL cholesterolu o 50 % (průměr 1,42 mmol/l). Studie byla předčasně ukončena po 1,9 roku, byl zjištěn signifikantně nižší výskyt primárních end-pointů (infarkt myokardu, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, kardiální smrt, revaskularizace nebo CMP) v rosuvastatinové skupině (pokles o 44 % proti placebové skupině). Ve skupině s poklesem LDL pod 1,8 mmol/l a současně s poklesem CRP pod 2 mg/l – signifikantně nižší výskyt příhod (HR 0,35, CI 0,23 – 0,54, tedy signifikantní 65% redukce). Pokud byl zvolen cut-off CRP 1 mg/l, pak dosažení hodnoty LDL pod 1,8 mmol/l a CRP pod 1,0 mg/l vedlo k signifikantnímu snížení rizika o 79 % (HR 0,21, CI 0,09 – 0,51). Framinghamské rizikové skóre bylo bazální v pásmu 5–10 % u 6091 jedinců, u 7340 jedinců bylo v pásmu 11–20 %. Výsledky studie vedly k zařazení CRP do palety vyšetření kardiovaskulárního rizika.

Kritika

Bylo screenováno 89 890 jedinců, pro vysoký LDL cholesterol bylo vyloučeno 52 % a pro nízké CRP 36 % populace. Výsledky tak nelze beze zbytku aplikovat na širokou, neselektovanou populaci. Vzhledem k bazální hodnotě LDL cholesterolu nebyla část pacientů indikována k tak razantní terapii rosuvastatinem. Vyskytoval se metabolický syndrom u 41 % jedinců, bylo 16 % kuřáků, pozitivní rodinná anamnéza byla u 11 %, nadváha u 50 % a hypertenze u 25 % jedinců. Aspirin užívalo 17 % jedinců, ačkoli by ho podle hodnoty vstupního rizika mělo užívat 50 % populace. V rosuvastatinové skupině byl pozorován vzestup diabetu mellitu a glykovaného hemoglobinu o 9 %, ale vzhledem k předčasnému ukončení studie by toto riziko mohlo být podceněno. I přes razantní terapii statinem se v rosuvastatinovém rameni vyskytlo 142 velkých kardiovaskulárních příhod (v placebo skupině 251 příhod).

Salman se spolupracovníky hodnotil závažné chyby v designu, průběhu a vyhodnocení studie Jupiter podle principů EBM. Upozornili, že studie byla finančně podpořena firmou Astra-Zeneca. Souhrnně doporučili vyčkat s rutinním doporučováním měření CRP a použitím statinů u nízkorizikových zdravých pacientů (Salman, 2009).

Kaul se spolupracovníky ve velmi statisticky fundované práci kritizuje studii Jupiter z řady aspektů, především z vysoké selekce pacientů, která zabraňuje přenosu výsledků do praxe, dále z předčasného ukončení studie, kdy mohlo dojít k nadhodnocení benefitu a naopak podhodnocení rizika nežádoucích účinků léčby jinak „zdravých“ osob. Upozorňuje na možnost získání jiných výsledků efektu rosuvastatinu při použití různých cut-off hodnot CRP. Pozitivní prediktivní hodnota hsCRP ve studii Jupiter byla 1,35 % (241/17802, slabý prediktor KV rizika). Nevhodně byla vynechána analýza pacientů s nízkým LDL a hsCRP nad 2 mg/l. Při kombinaci výsledků studie CORONA a Jupiter se efekt rosuvastatinu na celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu a výskyt AIM zhoršil proti výsledkům samotné studie Jupiter na hodnoty obvyklé u ostatních studií s rosuvastatinem. Závěrem praktickým lékařům dává tři take-home messages: a) nepoužívat hsCRP pro léčebná rozhodování, b) neočekávat vysoké (až 50 %) snížení kardiovaskulárních příhod, c) trvat na využití dietních a režimových opatření, minimálně do doby získání dalších dat (Kaul, 2010)

Kritická práce McCormacka se zabývá alternativními interpretacemi studie Jupiter, především s ohledem na biologickou variabilitu, statistické zpracování s nedostatečným vyhodnocením skupin, nevhodné hodnocení CRP pouze jako dichotomizované veličiny, nevhodné interpretace z hlediska vhodnosti pokračování nebo naopak ukončení terapie rosuvastatinem. Upozornil na fakt, že snížení CRP pod 1,0 mg/l nevedlo k poklesu rizika, pokud současně nedošlo ke snížení LDL pod 1,8 mmol/l (HR 0,46, CI 0,11 – 1,85) (McCormack, 2010). Efekt snížení LDL cholesterolu tak ve studii nelze oddělit od efektu rosuvastatinu na CRP.

Studie PROVE IT/TIMI 22 (sekundární prevence)

Design

PROVE IT (TIMI 22) byla mezinárodní multicentrická randomizovaná, dvojité zaslepená studie, která zahrnovala 4160 pacientů v sekundární prevenci (Cannon, 2002, Ridker, 2005). Selekční kritéria pro zařazení do studie zahrnovala stav po akutním infarktu myokardu nebo vysoce rizikovou nestabilní anginu pectoris v období maximálně 10 dnů před

zařazením do studie, celkový cholesterol maximálně 6,2 mmol/l a stabilizovaný stav pacienta při zahrnutí do studie. Vyloučení byli pacienti s dávkou statinů 80 mg/den nebo terapie fibráty či niacinem (tj. nižší dávky statinů se tolerovaly). Randomizace byla provedena do dvou ramen - 40 mg pravastatinu nebo 80 mg atorvastatinu. V obou ramenech byl podáván gatifloxacin s cílem eliminovat riziko způsobené Chlamydia pneumoniae a tato léčba byla porovnána s placebem. Do konečného zpracování efektu statinů na LDL cholesterol a CRP bylo zařazeno 3745 pacientů.

Výsledky

Atorvastatin podstatně častěji vedl k dosažení duálního cíle, tj. poklesu LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l a poklesu CRP pod 2 mg/l. Duální cíl byl dosažen u 1018 pacientů z 3745 (27 %). Po adjustaci na ostatní rizikové faktory (věk, kouření, pohlaví, diabetes, hypertenze, obezita a HDL cholesterol) došlo ke snížení rizika o 29 % (HR 0,71, CI 0,52 – 0,98). Duální cíl byl dosažen 4x častěji při terapii atorvastatinem než pravastatinem. Koncentrace CRP ve 30. dnu po AIM predikuje koncentraci CRP za 4 měsíce nebo 2,5 roku po AIM (pravastatin: $r=0,65$, resp. 0,60; atorvastatin: dtto, $p<0,001$) (Ridker, 2005). Terapie gatifloxacinem nevedla ke snížení rizika (Cannon, 2005).

Kritika

Byla zvolena poměrně razantní terapie atorvastatinem u pacientů s cholesterolem do 6,2 mmol/l. Zatímco terapie atorvastatinem 80 mg jednoznačně častěji dosáhla efektivního snížení LDL cholesterolu a CRP („duální“ cíl LDL pod 1,8 mmol/l a CRP pod 2 mg/l), efekt na riziko nebyl tak patrný. Relativní riziko rekurentního AIM nebo úmrtí na koronární příhodu v 2,5 roku po příhodě v celkové kohortě je signifikantně nižší u všech pacientů, kteří dosáhli „duálního“ cíle (i po adjustaci na věk nebo po adjustaci na všechny rizikové faktory) bez ohledu na použitý statin. Relativní riziko ale není signifikantně odlišné po rozdělení na skupinu léčených atorvastatinem a pravastatinem (tabulka 1). Roli hrají zřejmě i jiné faktory. Studie neuvádí data o změnách koncentraci CRP v průběhu terapie, je pouze k dispozici údaj o pozitivní korelaci hodnot ve 30. dnu a na konci studie; pokud byly koncentrace CRP (ale i LDL cholesterolu) ve 30. dnu zvýšené, byly zvýšené i na konci studie. Medián CRP „baseline“ tj. při randomizaci byl 12,1 mg/l, všechny další odběry na stanovení koncentrace CRP byly po 14, resp. 10 dnech podávání gatifloxacinu. Podle Cannona neměl gatifloxacin vliv na koncentraci CRP (a snížení CRP přisuzuje pouze statinům), ale nebyl nijak vyhodnocen vliv gatifloxacinu v podskupině s pravas-

tatinem a atorvastatinem v porovnání s placebem. Medián CRP v „baseline“ (tedy při randomizaci) byl 12,1 mg/l, ve skupinách gatifloxacinu i placebo byl medián 1,7 mg/l ve 4. měsíci a analogicky ve skupinách gatifloxacinu i placebo byl medián 1,8

mg/l při poslední vizitě na konci studie. Nelze ovšem jednoznačně dovozovat, že pokles CRP byl na vrub působení statinů, protože pacienti po infarktu do držovali standardní režim.

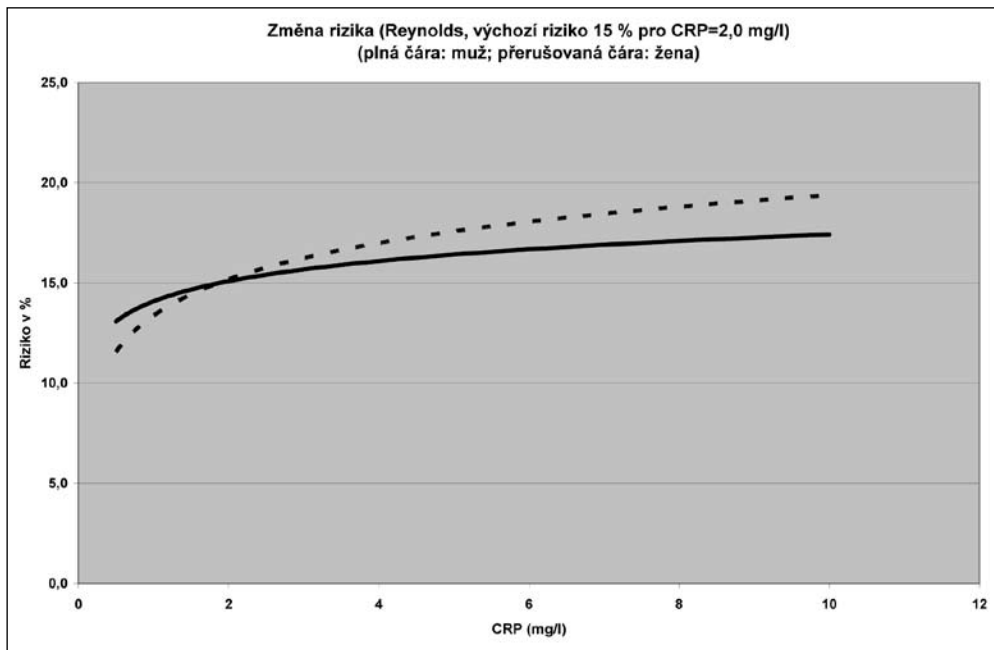
Tabulka 1. Nesignifikantní rozdíl v efektu pravastatinu (40 mg) a atorvastatinu (80 mg)

Relativní riziko, pokud došlo k dosažení „duálního“ cíle (1018 pacientů ze 3745)	Celkem	Pravastatin	Atorvastatin
RR (age adjusted)	0,65 (0,47-0,89)	0,64 (0,33-1,21)	0,69 (0,46-1,02)
RR (fully adjusted)	0,71 (0,52-0,98)	0,71 (0,37-1,36)	0,73 (0,48-1,10)

Reklasifikace pacientů po zařazení CRP do skórovacího systému (Reynolds)

Reynoldsovo skóre má mezi „velké“ rizikové faktory (viz popis u obrázku 5) zahrnutu také koncentraci hsCRP. Skóre odhaduje pravděpodobnost vzniku infarktu myokardu, ischemické centrální příhody

mozkové, nutnosti koronární revaskularizace nebo kardiovaskulárního úmrtí v následujících 10 letech. Střední riziko je v pásmu 10 – 19 %, vysoké riziko 20 a více %. Kalkulátor je dostupný na adrese <http://www.naskl.cz/vzdelavani/kalkulatory/Reynolds/Reynolds.htm>.



Obrázek 5. Modelování vlivu změn CRP u 2 hypotetických osob se středním rizikem pro CRP=2 mg/l (žena: věk 50 let, celkový cholesterol 7,4 mmol/l, HDL cholesterol 0,65 mmol/l, systolický krevní tlak 155 torr, kuřačka, bez rodinné anamnézy infarktu myokardu, neuvažuje se hodnota HbA1c; muž: věk 50 let, celkový cholesterol 6,4 mmol/l, HDL cholesterol 0,64 mmol/l, systolický krevní tlak 150 torr, kuřák, bez rodinné anamnézy infarktu myokardu)

Podobný postup použil McCormack (McCormack, 2010) a upozornil na fakt, že pozorovaný rozdíl (kolem 2 % u muže a 3 % u žen) je stejný nebo menší než je 95% konfidenční interval odhadu rizika. Na-

víc je vidět, že podle koncentrace CRP nedochází k reklasifikaci jedince do pásma vyššího (tj. 20 % a více) nebo nižšího (pod 10 %) rizika.

Doporučení odborných společností a panelů expertů

Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu, uvádí jako prospěšné vyšetřování C-reaktivního proteinu pouze ve skupině jedinců se středním kardiovaskulárním rizikem. Doporučuje stanovovat CRP vysoce senzitivními metodami (hsCRP). Za vysoké riziko jsou považovány hodnoty hsCRP 3 – 10 mg/l, za nízké riziko hodnoty pod 1 mg/l. Možný přínos CRP snižuje (z klinického i ekonomického hlediska) nutnost opakovaného stanovení nejméně 2-3x s odstupem několika týdnů mezi jednotlivými stanoveními. Nutné je také vyloučení všech příčin, které mohou vyvolat jeho i mírný vzestup (záněť, i chronický a subklinický, trauma atd.). Teprve opakovaně potvrzená a stálá hodnota mírně zvýšeného CRP (asi 3 – 10 mg/l) po vyloučení všech jiných příčin může svědčit pro zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění (Cor Vasa, 2007). Tato doporučení jsou shodná se stanovisky expertů, kdy se pro určení homeostatického bodu pacienta doporučuje stanovit CRP nejméně ve dvou po sobě následujících vyšetřeních a pouze z průměrné hodnoty těchto dvou po sobě následujících vyšetření. Přehodnocovat kardiovaskulární riziko pacienta (Davidson, 2011, Cushman, 2009, Myers, 2009): měření CRP by se mělo provádět u metabolicky stabilních pacientů bez infekčního nebo akutního onemocnění. Pokud je koncentrace pod 3 mg/l, nemusí se opakovat. Pokud je 3 mg/l a více, je třeba opakovat vyšetření minimálně za 2 týdny v metabolicky stabilizovaném stavu, bez přítomnosti infekce nebo akutního onemocnění. Jako hodnota pacienta se použije nižší ze dvou měření. Je-li CRP 10 mg/l a více, může mít vztah ke kardiovaskulárnímu riziku (třída IIa, level of evidence A, NACB Guidelines 2009). Všeobecně se použití CRP omezuje na pacienty se středním kardiovaskulárním rizikem; u asymptomatických nízkorizikových jedinců nebo u jedinců s vysokým rizikem by se CRP pro posouzení rizika vůbec nemělo stanovovat (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, version 2012).

Závěry

Publikované práce v primární i sekundární prevenci potvrzují vztah CRP ke kardiovaskulárnímu riziku a jeho manifestaci. V posledním období byly zásadní pro zařazení CRP do vyšetřovacích schémat především studie Jupiter a PROVE IT/TIMI 21, i když tyto práce byly bezprostředně po publikování provázeny kritickým hodnocením. Pro běžnou klinickou praxi je potřebné s ohledem na biologickou variabilitu (aktuální hodnota CVi v databázi www.westgard.com je

42,2 %, za signifikantní je možné považovat změnu hodnot o 118 %, údaje vycházejí z práce Macyové, 1997) a ovlivnění CRP komorbiditami respektovat doporučení odborných společností. Naše vlastní data poukazují na fakt, že možné použití CRP jako prediktoru kardiovaskulárního onemocnění nebo ovlivnění CRP statinovou terapií je v populaci pacientů bez selekce „přehlušeno“ vlivy biologické variability a/nebo komorbiditami.

Především v primární prevenci je potřebné postupovat při hodnocení individuálního rizika pacienta opatrně. Terapie statiny u nízkorizikových pacientů není v literatuře dostatečně podložena, jak dokládá systematický přehled Taylora a spolupracovníků, kteří analyzovali 14 studií s více než 34 000 pacientů v primární prevenci (Taylor, 2011). V primární prevenci zatím nelze považovat CRP za terapeutický cíl.

Literatura

Barrios, V., Ecobar, C., Calderón, A. et al.: Cardiovascular risk profile and risk stratification of the hypertensive population attended by general practitioners and specialists in Spain. The CONTROLRISK study. *J. Human. Hypertens.*, 21, 2007, s. 479-485.

Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., Grayston, J. T., Muhlestein, B., Guigliano, R. P., Cairns, R., Skene, A. M.: Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N. J. Engl. Med.*, 352, 2005, č. 16, s. 1646-1654.

Cannon, C. P., McCabe, C. H., Belder, R. et al.: Design of the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy (PROVE IT) – TIMI 22 trial. *Am. J. Cardiol.*, 89, 2002, s. 860-861.

Cushman, M., Ballantyne, C. M., Levy, D. et al.: Inflammation biomarkers and cardiovascular disease risk. In: NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. AACC, 2009. See also: Myers, G. L., Christenson, R.H.M., Cushman, M. et al.: National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin. Chem.*, 55, 2009, č. 2, s. 378-384.

Davidson, M. H., Ballantyne, C. M., Jacobson, T. A. et al.: Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J. Clin. Lipidol.*, 5, 2011, s. 338-367.

European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). *Eur. Heart J.* 33, 2012, 1635 - 1701

- Garza, C. A., Montori, V. M., McConnell, J. P., et al.: Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc.*, 82, 2007, č. 2, s. 159-165.
- Hobbs, F. D. R., Erhardt, L.: Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the re-assessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. *Family Practice*, 19, 2002, č. 6, s. 596-604.
- Johnson, B. D., Kip, K. E., Marroquin, O. C., Ridker, P. M. et al.: Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the national heart, lung, and blood institute – sponsored women’s ischemia syndrome evaluation (WISE). *Circulation*, 109, 2004, s. 726-732.
- Kaul, S., Morrissey, R. P., Diamond, G. A.: By Jove! What is a clinician to make of Jupiter? *Arch. Intern. Med.*, 170, 2010, č. 12, s. 1073-1077.
- McCormack, J. P., Allan, G. M.: Measuring hsCRP – an important part of a comprehensive risk profile or a clinically redundant practice? *PLoS Medicine*, 7, 2010, č. 2, s. 1-5, www.plosmedicine.org.
- Ridker, M. P., et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*, 373, 2009, s. 1175-82
- Ridker, P. M., Buring, J. E., Rifai, N. et al.: Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds risk score. *J.A.M.A.*, 297, 2007, s. 611-619.
- Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M. Jr., Kastelein, J. J., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A. J., MacFadyen, J. G., Nordestgaard, B. G., Shepherd, J., Willerson, J. T., Glynn, R. J.; JUPITER Study Group: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.*, 359, 2008, č. 21, s. 2195-2207.
- Ridker, P. M., Morrow, D. A., Rose, L. M., Rifai, N., Cannon, C. P., Braunwald, E.: Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l. An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45, 2005, č. 10, s. 1644-1648.
- Ridker, P. M., Paynter N. P., Rifai, N. et al.: C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction. The Reynolds risk score for men. *Circulation*, 118, 2008, s. 2243-2251.
- Salman, G., Tran, K., Chan, S., Stern, C., Strite, S. A., Stuart, M. E.: Jupiter trial. Evidence based medicine review. *California Pharmacist*, 2009, s. 54-55.
- Shah, T., Casas, J. P., Cooper, J. A., et al.: Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J. Epidemiol.*, 38, 2009, č. 1, s. 217-231.
- Taylor, F., Ward, K., Moore, T. H. M., Burke, M., Davey Smith, G., Casas, J. P., Ebrahim, S.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane collaboration. The Cochrane Library 2011, issue 8. Wiley and Sons, 2011 (www.thecochranelibrary.com)
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D.: Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 33, 2012, s. 2551-2567.