

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

# ÚJ EVIDENCE BASED LIPIDVIZSGÁLATOK

AZ UTÓBBI ÉVEK KLINIKAI KUTATÁSI EREDMÉNYEI A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉS PRIMER ÉS SZEKUNDER PREVENCIÓJÁBAN A GLOBÁLIS, HOLISZTIKUS SZEMLELET KIALAKULÁSÁHOZ VEZETTEK. A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS CÉLÉRTÉKEIT A LEGÚJABB AJÁNLÁSOK ALAPJÁN AZ EGYÉN KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATA HATÁROZZA MEG. A KORÁBBI TANULMÁNYOK ALAPJÁN AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉSÉVEL ARÁNYOSAN MÉRSÉKELHETŐ A KARDIOVASZKULÁRIS MORBITÁS ÉS MORTALITÁS. A REGRESSZIÓS TANULMÁNYOK EREDMÉNYEI AZT IGAZOLTÁK, HOGY JELENTŐS, 50%-OT MEGHALADÓ, 2 MMOL/L ALATTI ÉRTÉKRE TÖRTÉNŐ LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTÉSSEL AZ ATEROZSKLERÓZIS FOLYAMATA NEMCSAK LEASSÍTHATÓ, HANEM VISZSAFORDÍTHATÓ LEHET. 2 MMOL/L ALATTI LDL-KOLESZTERINSZINT ESETÉN MINDEN TOVÁBBI 10%-OS CSÖKKENTÉS AZ ATEROZSKLEROTIKUS PLAKK VOLUMENÉNEK 1%-OS CSÖKKENÉSÉHEZ Vezet. AZ ILYEN JELENTŐS MÉRTÉKŰ LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTÉS A LEGHATÉKONYABB STATIN KÉSZÍTMÉNYEKSEL MONOTERÁPIÁBAN, VAGY A KEDVEZŐBB MELLÉKHATÁS-PROFILLAL RENDELKEZŐ STATIN+EZETIMIB KOMBINÁCIÓS KEZELÉSSEL ÉRTHETŐ EL.

**Kulcsszavak:** kardiovaszkuláris prevenció, lipidcsökkenés, statin, ezetimib

THE IMPORTANCE OF LDL-CHOLESTEROL LOWERING IN THE CARDIOVASCULAR DISEASES. DATA OF THE RECENT STUDIES IN PRIMARY AND SECONDARY CARDIOVASCULAR PREVENTION RESULTED IN THE FORMATION OF A GLOBAL, HOLISTIC VIEW. ON THE BASIS OF THE RECENT GUIDELINES, THE THERAPEUTIC GOALS OF LIPID LOWERING ARE DETERMINED BY THE INDIVIDUAL CARDIOVASCULAR RISK. IT WAS PREVIOUSLY SHOWN THAT THE LOWERING OF LDL-CHOLESTEROL LEVELS RESULTS IN A PROPORTIONAL DECREASE OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY. RESULTS OF THE REGRESSION STUDIES PROVED THAT THE REDUCTION OF LDL-CHOLESTEROL LEVEL BY AT LEAST 50% AND BELOW 2 MMOL/L, THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS CAN BE NOT ONLY RETARDED, BUT EVEN REVERSED. REDUCTION OF THE LDL-CHOLESTEROL LEVEL UNDER 2 MMOL/L BY 10% LEADS TO THE DECREASE OF THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE VOLUME BY 1%. SUCH A SIGNIFICANT REDUCTION OF LDL-CHOLESTEROL LEVEL CAN BE ACHIEVED BY THE MOST EFFECTIVE STATIN AGENTS, OR BY THE STATIN+EZETIMIBE COMBINATION THERAPY WITH MORE FAVOURABLE ADVERSE EFFECT PROFILE.

**Keywords:** cardiovascular prevention, lipid lowering, statin, ezetimibe

A korábbi prospektív vizsgálatok azt igazolták, hogy a koleszterinszint az egyik fontos kardiovaszkuláris rizikófaktor. LaRosa és mtsai 2007-ben megjelent vizsgálatukban szintén arra hívták fel a figyelmet, hogy a magasabb quartilisbe eső low-density lipoprotein (LDL)-koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél mind a kardiovaszkuláris esemény, kardiovaszkuláris halálozás, nem-halálos akut miokardiális infarktus (AMI) és a stroke gyakorisága is szignifikánsan

csökkent (1). Hasonló tendencia figyelhető meg az összhalálozás és a nem kardiovaszkuláris halálozás vonatkozásában is. 14 placebokontrollal végzett statinvizsgálat metaanalízise arra mutatott rá, hogy minden 1 mmol/l LDL-koleszterin-csökkenés a major kardiovaszkuláris események (stroke, infarktus, koszorúér-revaszkularizáció) 21%-os csökkenésével jár (2).

Gould és mtsai 62 randomizált lipidcsökkentő tanulmány metaanalízise

során, amely 216.616 egyént foglalt magába azt mutatták ki, hogy az AMI és az instabil angina gyakorisága 27%-kal csökkent 1 mmol/l-es LDL-koleszterinszint-csökkenése esetén, míg az iszkémiás szívbetegség (ISZB) halálozás 28%-os csökkenése volt érzékelhető (3). Vizsgálataik arra is felhívták a figyelmet, hogy nemcsak a kardiovaszkuláris halálozás, hanem az összhalálozás is csökkent 16%-kal az 1 mmol/l-es LDL-koleszterinszint-csökkenés esetén.

## LDL-KOLESZTERINSZINT ÉS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT

Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy nemcsak az az összefüggés igaz, hogy a magasabb összkoleszterin-értékkel rendelkező egyének kardiovaszkuláris halálozása csökken, hanem az LDL-koleszterin jelentőségét az is igazolja, hogy az LDL-koleszterinszint-csökkentés mértéke is lineáris összefüggést mutat a kardiovaszkuláris eseményekkel (1. ábra). Ez alátámasztja a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából az LDL-koleszterin prioritását. Ezek alapján a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából megállapítható, hogy mind primer, mind szekunder prevencióban a minél alacsonyabb LDL-koleszterinszint elérése a cél. A tanulmányok jelentős része statinnal történt. Felvetődött az a kérdés, hogy talán a kardiovaszkuláris eseménycsökkenés nagyobb mértékű, mint ami az LDL-koleszterinszint-csökkenéssel magyarázható, és ennek hátterében a statinok pleiotróp hatása állhat. Robinson és mtsai 19 prospektív randomizált lipidcsökkentő tanulmány metaanalízisét végezték el, amelyben 5 diétás, 3 ioncserélő gyantával, 1 műtétrel és 10 statinkezeléssel csökkentette a szérumban a koleszterinszintet. A vizsgálat hipotézise az volt, hogy a statinnal történt koleszterincsökkentés nagyobb mértékű kardiovaszkuláris eseményt hoz létre, mint a nem statinnal történő LDL-koleszterincsökkentés. Vizsgálták a statinok, diéta, ioncserélő gyanta és a műtét hatá-

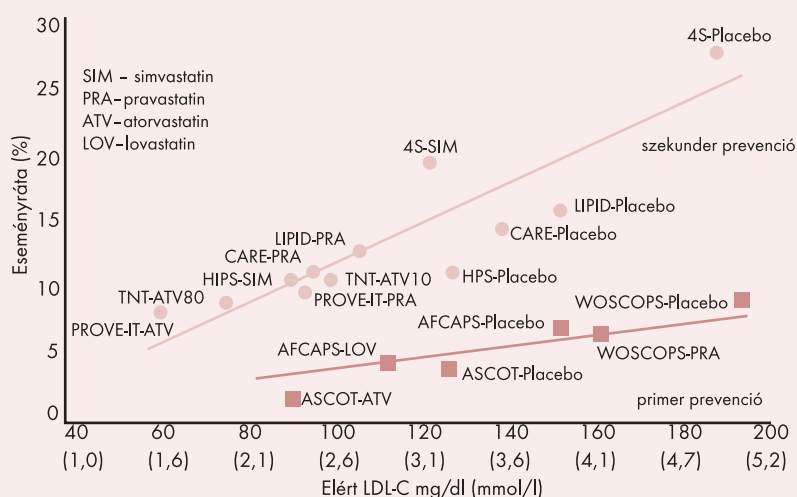
sára létrejött LDL-csökkentés mértékét és azt, hogy ez milyen hatást fejtett ki a nem-halálos AMI, vagy koronária-halálozás előfordulási gyakoriságára. 9 statintanulmány adata alapján vizsgálták a statinok által kiváltott LDL-koleszterinszint-csökkentés hatását a halálos és nem-halálos stroke rizikójára is. Vizsgálataik alapján azt találták, hogy a nem statinnal végzett intervenciós vizsgálatok és a statinnal végzett intervenciós vizsgálatok azonos módon csökkentették a kardiovaszkuláris esemény kockázatát. A csökkenés mértéke az LDL-koleszterinszint-csökkenésének mértékével volt arányos. Ez a tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy a statinok pleiotróp hatása nem járul hozzá szignifikánsan a kardiovaszkuláris esemény csökkenéséhez (4, 5).

### A REGRESSZIÓS VIZSGÁLATOK ÜZENETE

A korábbi vizsgálatok során a REVERSAL-tanulmány is felhívta a figyelmet arra, hogy az 50%-nál nagyobb mértékű LDL-koleszterinszint-csökkenés nemcsak az ateroszklerózis progresszióját hozza létre, hanem regressziót vált ki (6). Az ASTEROID-vizsgálatban rosuvastatin hatására létrejött LDL-koleszterinszint-csökkenés szintén regressziót váltott ki (7). A METEOR-vizsgálatban középkorú, aszimptomatikus mérsékelten emelkedett koleszterinszinttel és alacsony kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegeknél alkalmazott 40 mg rosuvastatin 49%-os LDL-csökkenést

váltott ki, amelynek eredményeként az arteria carotis communis intima-media vastagsága szignifikáns regressziót mutatott (8). A nagy dózisú atorvastatin alkalmazása stroke, vagy átmeneti agyi keringészavar (TIA) után az 5 éves követés során szignifikánsan csökkentette a halálos és nem-halálos stroke kockázatát. A kezelt csoportban 53%-kal csökkent az LDL-koleszterinszint és abszolút értékben 1,9 mmol/l-es LDL-koleszterinértéket értek el (9). Ez felveti annak a lehetőségét, hogy az LDL-koleszterin-csökkentés során törekedjünk a kiindulási érték 50%-nál nagyobb mértékű csökkentésére. A REVERSAL, ACTIVATE, CAMELOT, ASTEROID-vizsgálat elemzése arra utalnak, hogy önmagában az 50%-os LDL-csökkenés nem elégséges kritérium a plakk-regresszióknak (7). A PROVE-IT, MIRACL, ASCOT, HPS, ALLIANCE, REVERSAL, LIPID, AFCAPS, 4S, WOSCOPS-tanulmányok kiindulási és az elért LDL-koleszterinértékeket megvizsgálva megállapítható az, hogy a tanulmányok jelentős részében 50%-os LDL-koleszterinszint-csökkenés jött létre, de csak azokban a tanulmányokban tudtak kimutatni plakk-regressziót, ahol az elért LDL-szint 2 mmol/l alatt volt (7). Leeper és mtsai 6107 olyan iszkémiás szívbetegségben szenvedő beteget vizsgáltak, akik kiindulási LDL-koleszterinszintje 1,5 mmol/l alatt volt. A betegek 47%-a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedett. Átlagosan 2 éves követés után azt mutatták ki, hogy a statint szedők túlélési aránya szignifikánsan magasabb a statint nem szedőkhöz képest, ami szintén megerősíti azt a megfigyelést, hogy az LDL-koleszterin minél alacsonyabb abszolút értéke a kardiovaszkuláris rizikó csökkenését eredményezi. Ezt bizonyítja a vizsgálatok során az is, hogyha a bevonáskor már statint szedett az illető egyén és extrém alacsony 1 mmol/l alatti kiindulási LDL-koleszterinszinttel rendelkezett, az a kardiovaszkuláris események terén további előnyt jelentett a beteg számára (10). 2 mmol/l-es abszolút LDL-koleszterinértéknél kezdődik a plakk-regresszió és az ezt követő alacsonyabb értékeknél 10%-os LDL-koleszterinszint-csökkenés további 1%-os plakk-regressziót vált ki (11). Mivel hazánkban az átlagos összkole-

1. ÁBRA: LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉS LINEÁRIS ÖSSZEFÜGGÉSE A CV-ESEMÉNYEKSEL

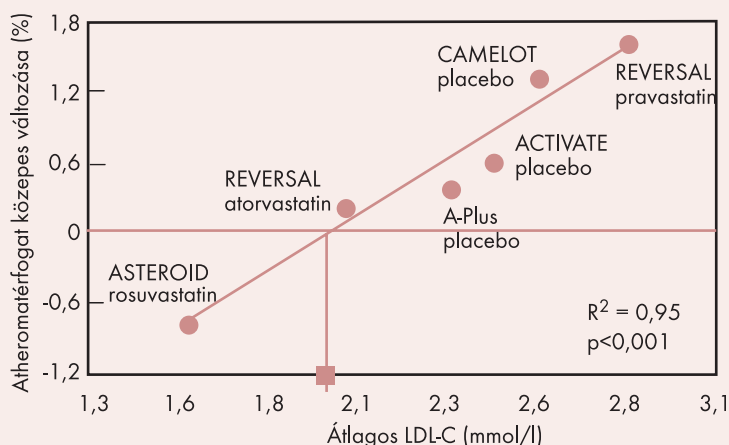


leszterinszint 5,7 mmol/l, ehhez az értékhez körülbelül 3,7 mmol/l-es LDL-koleszterinérték tartozik. Ebben a tartományban az 50%-os LDL-koleszterin-csökkentés azt jelenti, hogy a betegek elérik azt az abszolút LDL-koleszterin-értéket, amelynél már nemcsak az ateroszklerózis progressziója csökken, hanem a regressziója is bekövetkezik (2. ábra).

### KORAI LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUS ÉS AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA ESETÉN

A COURAGE-vizsgálat eredményei arra hívták fel a figyelmet, hogy a miokardiális infarktus kockázata optimális gyógyszeres kezelésben részesülő koronáriabetegekben hasonló, mint az elektív perkután koronária-angioplasztikával kezelt csoportban (12). Az akut koronária szindrómában szenvedő betegek kardiovaszkuláris halálozásának csökkentése érdekében a koronária-angioplasztika nagy jelentőséggel bír. Fontos kérdés az, hogy az ezen betegeknél alkalmazott korai koleszterinszint-csökkentés mennyiben javíthatja a betegek életkilátásait. A MIRACLE-vizsgálat eredményei arra mutattak, hogy az ezen betegeknél alkalmazott korai, nagy dózísú statinkezelés a kardiovaszkuláris kimenetel szempontjából jelentős előnyökkel járt (13). A PROVE-IT TIMI-vizsgálat, valamint az IDEAL-vizsgálat szintén azt erősítette meg, hogy az akut koronária szindrómában alkalmazott nagy dózísú statinkezelés további előnyökkel jár. A PROVE-IT-tanulmányban a 40 mg pravastatinhoz képest a 80 mg atorvastatin 16%-kal csökkentette rövidtávon, az IDEAL-vizsgálatban a 20-40 mg simvastatinhoz képest a 80 mg atorvastatin 18%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris események számát (14, 15). Az akut koronária szindrómában alkalmazott intenzív statinkezelés hatását vizsgálták Hultén és mtsai a korábbi tanulmányok metaanalízisével. Vizsgálati eredményük alapján megállapítható, hogy a lipidcsökkentő kezelés kedvező hatása már a 4. hónaptól megfigyelhető, a 6. hónaptól a kardiovaszkuláris események száma 24%-kal csökkent. Az al csoport-vizsgálatok azt

2. ÁBRA: AZ LDL-KOLESZTERIN ÉS A PROGRESSZIÓ KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS



mutatták, hogy 24 hónap elteltével is megfigyelhető a kardiovaszkuláris halálozás 24%-os csökkenése, míg az iszkémia előfordulása 32%-kal csökkent. Megfigyelésük alapján ennek egyik magyarázata az lehet, hogy a korai intenzív statinkezelésben részesülőknél szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent az LDL-koleszterin szintje a kontrollhoz képest (16). Ezek az eredmények is arra hívják fel a figyelmet, hogy az akut koronária szindrómában észlelt kedvező eredmények nemcsak a korai lipidcsökkentő kezeléssel, hanem annak mértékével is összefüggött.

### A STATINOK DÓZISA ÉS A MELLÉKHATÁSOK

A nagymértékű LDL-koleszterinszint-csökkentés eléréséhez gyakran szükséges a statinok dózisének titrálása. Ami azt jelenti, hogy közepes, vagy maximális dózisban kell alkalmazni ezeket a szereket a megfelelő hatás eléréséhez (17). Silva és mtsai 27.548 beteg bevonásával végzett vizsgálat során azt igazolta, hogy a nagy dózísú statinkezelés szignifikánsan, 3,4%-kal növelte a nem kívánt mellékhatások kockázatát. A májenzim-emelkedés, kreatinin-kináz (CK) emelkedés szignifikánsan nagyobb volt az intenzíven kezelt csoportban. Az elemzésük alapján kimutatták azt, hogy minden megelőző kardiovaszkuláris esemény 8-cal több adverz eseményt eredményezett, melyből 5 potenciálisan súlyos, 3 pedig májenzim-emelkedéssel járt (18). LaRosa és mtsai vizsgálata arra hívták fel a figyelmet, hogy 80

mg atorvastatin mellett szignifikánsan több gyógyszerfüggő mellékhatás jelentkezett és 6-szor több transzamináz-emelkedést észleltek a 10 mg-mal kezelt betegcsoporthoz képest (19). Alsheikh és mtsai azt mutatták ki, hogy az LDL-koleszterinszint-csökkentésének mértéke nem befolyásolta szignifikáns mértékben a májenzim-emelkedés és rhabdomyolysis gyakoriságát (17). Elemzésükben rámutattak arra, hogy a mellékhatások elsősorban a statinok dózisének emelésével függnek össze, bár az egyes statin készítmények között a mellékhatás tekintetében lehetnek különbségek (17). Az előbb említett tanulmány arra is felhívta a figyelmet, hogy az LDL-koleszterin csökkentésének mértéke nem befolyásolja szignifikánsan, míg az LDL-koleszterin szintje szignifikánsan befolyásolja a tumoros megbetegedések gyakoriságának előfordulását. Meg kell azonban jegyezni azt, hogy ezek az állítások azért sem helytállóak, mert a tumoros sejtek fokozott anyagcseréjük miatt nagyobb mértékben használnak koleszterint, és ez önmagában az LDL-koleszterinszint csökkenéséhez vezethet. Emellett tanulmányukban nem zárták ki azokat a betegeket, akiknek latens daganatos elváltozásai lehettek. Más tanulmányok ezzel ellentétben arra hívták fel a figyelmet, hogy a statinok alkalmazása mérsékli a tumor incidenciáját, amelynek hátterében az állhat, hogy a sejt differenciálódásában és proliferációjában szerepet játszó fehérjék aktivitása csökkenhet a statinkezelés során azáltal, hogy a prenilizált fehérjék mennyisége csökken (21, 22, 23).

Ezek a tanulmányok is bizonyítják, hogy az LDL-koleszterincsökkentés fontos, de nem mindegy az, hogy hogyan érjük el ezt az LDL-koleszterinszintet. Erdemesebb olyan statinkészítményeket választani, amelyek kis dózisban, mellékhatás nélkül, nagymértékű LDL-koleszterinszint-csökkentést hoznak létre.

## A KOMBINÁCIÓS KEZELÉS JELENTŐSÉGE – KETTŐS GÁTolás

A statinok titrálása során minden dózisduplázás csak további 6%-os LDL-csökkentést eredményez. Ennek az az oka, hogy a statin, gátolva az endogén koleszterinszintézist, fokozza a gasztrointesztinális traktuson keresztül történő felszívódást, és így a koleszterincsökkentés határfoka jelentős mértékben romlik. Ezért, ha olyan szerrel kombináljuk a statinokat, amelyek ezt a kompenzatórikus, fokozott felszívódást gátolják, jelentős mértékben elősegíthetjük az LDL-koleszterincsökkentést. Ilyen, pl. az ezetimib, amely szelektíven gátolja a koleszterin bélből történő felszívódását, és ezáltal a statin legkisebb dózisával együtt alkalmazva olyan mértékű LDL-koleszterinszint-csökkentést hoz létre, mintha a statint maximális dózisban alkalmaztuk volna. Így mellékhatás fokozása nélkül a betegek nagyobb százaléka érheti el a terápiás célértéket és fokozódhat a gyógyszerelésbe vetett hitük.

Amennyiben a célértékek eléréséhez szükséges hatóanyagokat nem két külön gyógyszer alkalmazásával, hanem egy gyógyszeren belül alkalmazzuk, tovább fokozhatjuk a betegek terápia iránti hűségét. Gyakran a hipertónia, hypercholesterinaemia együttes előfordulása észlelhető, mely jelentős mértékben növeli a kardiovaszkuláris rizikót. Az ASCOT-tanulmányban amlodipin bázisú antihipertenzív kezelés mellett a kis dózisú atorvastatin a nemhalálos AMI és a halálos ISZB rizikóját 36%-kal, az össz kardiovaszkuláris esemény rizikóját 25%-kal és a stroke rizikóját 25%-kal csökkentette. Ez felveti annak lehetőségét is, hogy a statin+antihipertenzív kezelés fix kombinációjával a terápiahűség növelésén túl hatékonyabb kardiovaszkuláris rizikócsökkentés is elérhető (24, 25).

## TERÁPIAHŰSÉG

Ez azért is fontos, mert a korábbi kanadai vizsgálat során a betegek 16%-a szedte 5 évig a lipidcsökkentő kezelést, míg Hollandiában végzett vizsgálat során a második év végén már csak a betegek 46,5%-a folytatta a kezelést (21, 26). Benner és mtsai vizsgálatai alapján az első év végére a betegek 50%-a abbahagyja a kezelést (27). Pedig a kardiovaszkuláris események csökkenése szempontjából fontos a tartós lipidcsökkentő kezelés, hiszen Law és mtsai is kimutatták azt, hogy legalább 1 évig tartó 1 mmol/l

LDL-csökkentés szükséges az iszkémiás szívbetegség incidenciájának 11%-os csökkenéséhez. Amennyiben 2 évig tart ez a csökkenés akkor 24%-kal, 3-5 évig tartó 1 mmol/l-es csökkenésnél 33%-kal, és 5 évnél tovább tartó kezelésnél 36%-kal csökken az iszkémiás szívbetegség rizikója (28). Ez is arra hívja fel a figyelmet, hogy a lipidcsökkentő kezelésen kívül törekedni kell arra, hogy a gondozás során rendszeresen megerősítsük a beteget abban, hogy a lipidcsökkentő kezelés folytatása fontos, hiszen csak a tartós kezelés hozza meg a kívánt eredményt.

## KÖVETKEZTETÉS

Az utóbbi évek eredményei megváltoztatták a lipidcsökkentő kezelés szemléletét. Jelenlegi ismereteink alapján az LDL-koleszterin szintjének csökkentése indokolt minden olyan beteg esetén, ahol klinikailag szignifikáns ateroszklerózis mutatható ki, függetlenül az LDL-koleszterinszinttől. A kezelés során kívánatos legalább 50%-os LDL-koleszterinszint-csökkentés, amely a leghatékonyabb statinokkal elérhető, de a biztonságossági szempontokat is figyelembe véve a kombinált kezelés az esetek egy részében kedvezőbb lehet.

Az LDL-koleszterinszint-csökkentése lényegesebb szempont, mint az, hogy ezt az eredményt milyen kezeléssel érjük el (5).

## IRODALOM

1. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 747–752.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. 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: 1267–1278.
3. Gould AL, Davies GM, Alemá E, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007; 29: 778–794.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
5. Robinson JG, Smith BJ, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
8. John R. Rouse, Joel S. Raichlen, Ward A. Riley, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. *JAMA* 2007; 97 (12): 1344–1353.
9. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3<sup>rd</sup>, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355: 6.
10. Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, et al. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation* 2007; 116: 613–618.
11. Nissen SE. Halting the progression of atherosclerosis with intensive lipid lowering: results from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 12A): 22–27.
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Co-Principal Investigators and Study Coordinators. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the

- United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 208–212.
13. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004; 110: 386–391.
14. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of Intensive Lipid-Lowering Therapy on Mortality After Acute Coronary Syndrome (a Patient-Level Analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 Trials). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1047–1051.
15. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
16. Hultén E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1814–1821.
17. Alsheikh AA, et al. *Am J Cardiol* 2007; 50: 409–18.
18. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29: 253–260.
19. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
20. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998; 83 (5): 490–500.
21. Catalan VS, LeLorier J. Predictors of long-term persistence on statins in a subsidized clinical population. *Value Health* 2000; 3: 417–426.
22. Paragh Gy, Fóris G, Paragh Gy Jr, et al. Different anticancer effects of fluvastatin on primary hepatocellular tumors and metastases rats. *Cancer Letters* 2005; 222: 17–22.
23. Paragh Gy, Furis G, Kovács P, et al. HMG CoA reductase inhibitor fluvastatin arrests the development of implanted hepatocarcinoma in rats. *Anticancer Research* 2003; 23: 3949–3954.
24. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LIA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
25. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, ASCOT Steering Committee Members: Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *European Heart Journal* 2006; 27: 2982–2988.
26. Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, et al. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart* 2004; 90: 1065–1066.
27. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455–461.
28. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423.