

Kolejna ocena wartości statyn: badanie SATURN

Przegląd dokonany przez Rikesh Patel, MD, Roberta J. Chiltona, DO, FACC

Badanie

Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE: Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 365:2078–2087, 2011.

Streszczenie

Cel badania. Celem Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin (SATURN) było porównanie wpływu dwóch sposobów intensywnego leczenia statyną na progresję choroby wieńcowej, a także ocena ich bezpieczeństwa i profilu działań niepożądanych.

Projekt i metody. Seryjnej oceny za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej dokonano u 1039 pacjentów z chorobą wieńcową na początku obserwacji oraz po 104 tygodniach leczenia atorwastatyną w dawce 80 mg na dobę lub rozuwastatyną w dawce 40 mg na dobę. Głównym punktem końcowym w analizie skuteczności leczenia była procentowa objętość blaszek miażdżycowych (percent atheroma volume, PAV), a drugorzędowym punktem końcowym w analizie skuteczności leczenia była łączna objętość blaszek miażdżycowych (total atheroma volume, TAV).

Wyniki. Po 104 tygodniach leczenia w grupie rozuwastatyny uzyskano mniejsze stężenie cholesterolu LDL (62,6 vs 70,2 mg/dl, $p < 0,001$) oraz większe cholesterolu HDL (50,4 vs 48,6 mg/dl, $p = 0,01$) niż w grupie atorwastatyny. Oba sposoby leczenia spowodowały podobne zmniejszenie PAV, natomiast rozuwastatyna miała korzystniejszy wpływ na TAV. Oba leki spowodowały regresję miażdżycy u większości chorych: PAV zmniejszyła się u 63,2% w grupie atorwastatyny oraz u 68,6% w grupie rozuwastatyny ($p = 0,07$), natomiast TAV zmniejszyła się u odpowiednio u 64,7 i 71,3% ($p = 0,02$). Oba leki charakteryzowały się możliwym do zaakceptowania profilem działań niepożądanych.

Wniosek. Maksymalne dawki rozuwastatyny i atorwastatyny spowodowały istotną regresję miażdżycy tętnic wieńcowych. Chociaż leczenie rozuwastatyną umożliwiło uzyskanie mniejszego stężenia cholesterolu LDL i większego chole-

sterolu HDL, oba sposoby leczenia spowodowały podobne zmniejszenie PAV.

Komentarz

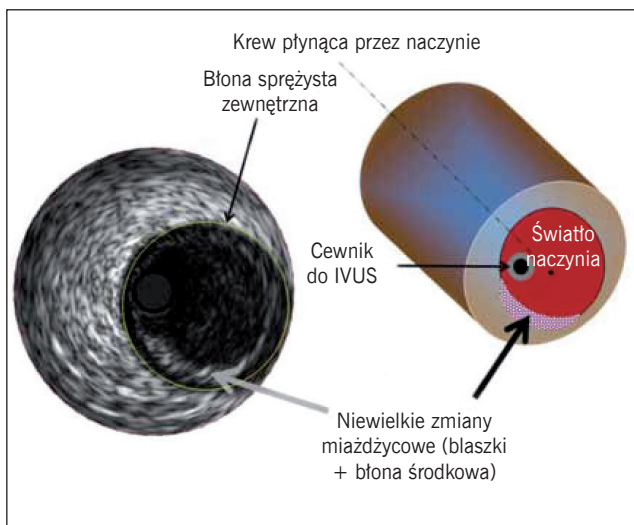
Zanim skomentujemy wyniki badania SATURN, trzeba krótko omówić patofizjologię miażdżycy oraz jej ocenę za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (intravascular ultrasound, IVUS). Wraz ze starzeniem się człowieka rozwój miażdżycy jest niemal nieunikniony. Szybkość progresji tego procesu jest jednak bardzo zmienna i zależy od wielu innych czynników, między innymi predyspozycji genetycznych, oddziaływań środowiskowych oraz innych indywidualnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe).¹

Miażdżycą jest przewlekłą chorobą, która może pozostawać bezobjawowa przez dekady, ale z czasem zmiany miażdżycowe mogą niepostrzeżenie ewoluować od stadium blaszki stabilnej do niestabilnej, co sprzyja pękaniu blaszek, które jest z kolei przyczyną jawnych klinicznie incydentów naczyniowych. Stabilne zmiany miażdżycowe u pacjentów bez objawów charakteryzują się zwiększoną ilością macierzy pozakomórkowej i komórek mięśni gładkich, natomiast w blaszkach niestabilnych stwierdza się zwiększoną liczbę makrofagów (elementów zapalnych) i komórek piankowatych w obrębie cienkiej otoczki włóknistej.^{2,4} Te komórki stanowią ogniwo wiążące hiperlipidemię z patogenezą miażdżycy, ponieważ makrofagi pochłaniają duże ilości utlenionych lipoprotein, które gromadzą się w ścianach naczyń, a następnie w znajdujących się w nich komórkach piankowatych, co prowadzi do powstania makroskopowych pasm tłuszczowych w obrębie ściany naczyniowej.⁵

Wprowadzenie IVUS miało zasadnicze znaczenie dla lepszej wizualizacji i oceny powstawania, a następnie progresji zmian miażdżycowych, a także poznania korzystnego wpływu na miażdżycę zmian stylu życia i interwencji farmakologicznych. Mimo że IVUS nie pozwala na odróżnienie blaszek miażdżycowych od błony środkowej na poziomie błony sprężystej wewnętrznej ze względu na ograniczenia wynikające z rozdzielczości metody (170 μm), wielkość obszarów zajmowanych łącznie przez blaszki miażdżycowe i błonę środkową (plaque plus media) w obrębie błony sprężystej zewnętrznej jest akceptowana jako miara nasilenia miażdżycy (ryc. 1).

W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem IVUS stwierdzono zmniejszenie adaptacyjnej przebudowy zmian miażdżycowych u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy.⁸ Co więcej, badania histopatologiczne

Rikesh Patel, MD, odbywa szkolenie specjalizacyjne w kardiologii, a Robert J. Chilton, DO, FACC, jest profesorem medycyny i kierownikiem pracowni ceownikowania serca w University of Texas Health Science Center w San Antonio w Teksasie.



RYCINA 1. Wielkość obszarów zajmowanych przez blaszki miażdżycowe i błonę środkową w obrębie błony sprężystej zewnętrznej jest akceptowanym parametrem służącym do oceny nasilenia miażdżycy za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS).

wykonywane podczas autopsji wykazały, że w porównaniu z osobami bez cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się istotnie większą powierzchnię blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, a także większe nasilenie zmian miażdżycowych w dystalnych odcinkach naczyń.⁹ W sumie IVUS zwiększa możliwości charakteryzowania procesu tworzenia się blaszek miażdżycowych, a także oceny odpowiedzi na modyfikację czynników ryzyka oraz farmakoterapię.

W badaniu SATURN (sponsorowanym przez firmę AstraZeneca Pharmaceuticals) porównano wpływ maksymalnych dobowych dawek atorwastatyny (80 mg) i rozuwastatyny (40 mg) na PAV (oceniają za pomocą IVUS) po 104 tygodniach, zwracając uwagę nie tylko na regresję blaszek, ale również wyniki biochemiczne oraz bezpieczeństwo leczenia dużymi dawkami statyn. W tej prospektywnej randomizowanej podwójnie ślepej próbie klinicznej u około 70% badanych występowało nadciśnienie tętnicze, 15% chorowało na cukrzycę, wskaźnik masy ciała (BMI) wynosił przeciętnie 29 kg/m², a stężenie cholesterolu HDL 45 mg/dl, natomiast mediana stężenia glukozy we krwi na czczo wyniosła 97 mg/dl. Prawie spełnione zostały więc kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego, a populacja oceniana w tej próbie klinicznej odzwierciedlała powiększającą się populację Amerykanów zagrożonych otyłością i zespołem kardiometabolicznym.

Autorzy badania donieśli, że oba sposoby leczenia spowodowały istotne zmniejszenie objętości zmian miażdżycowych u ponad 60% chorych, a także u większości zmniejszyły stężenie cholesterolu LDL do ≤ 70 mg/dl. Dodatkowo w obu grupach wykazano zwiększenie stężenia cholesterolu HDL, chociaż było ono nieco większe w grupie rozuwastatyny (45,3-50,4 vs 44,7-48,6 mg/dl w grupie atorwastatyny, $p=0,01$). Warto zauważyć, że u chorych w obu grupach leczenia zaobserwowano jednocześnie zmniejszenie stężenia białka C-reak-

tywnego oraz apolipoproteiny B. Chociaż leczenie dużymi dawkami statyn spowodowało istotną poprawę pod względem wielu głównych i drugorzędowych punktów końcowych, kliniczne znaczenie oraz korzyści z regresji miażdżycy oraz wspomnianych wyżej liczbowych rezultatów leczenia pozostają niejasne.

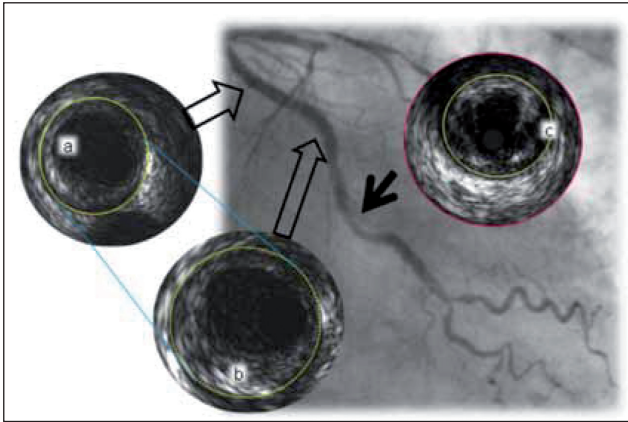
To badanie nie zostało zaprojektowane do oceny „twardych” klinicznych punktów końcowych (np. zgonów lub zawałów mięśnia sercowego). Jednocześnie miało ono ograniczenia nieodłączne dla badań opartych na wykorzystaniu IVUS. Jak wspomniano wyżej, ograniczenia rozdzielczości i charakteryzowanie blaszek miażdżycowych. Co istotniejsze, nie ma zbyt wielu danych klinicznych, które bezpośrednio wiązałyby wykrywane za pomocą IVUS zmiany dotyczące blaszek miażdżycowych z modyfikacjami leczenia zachowawczego i klinicznymi wynikami leczenia.^{10,11} Mimo że podawanie chorym placebo byłoby, rzecz jasna, nieetyczne, być może uwzględnienie grup leczonych statyną w małej lub pośredniej dawce umożliwiłoby lepsze określenie zależnego od dawki wpływu leczenia na blaszki miażdżycowe w ocenie za pomocą IVUS. Wreszcie, co być może najtrudniejsze do przezwyciężenia, próby kliniczne oparte na wykorzystaniu IVUS pozostają kosztowne i narażają chorych na realne zabiegowe ryzyko (0,14-3%) niepomyślnych incydentów klinicznych w zależności od sytuacji klinicznej.¹²⁻¹⁵

U 25% chorych uczestniczących w badaniu SATURN z niewyjaśnionych przyczyn nie ukończono obserwacji za pomocą IVUS. Koszty, praktyczne trudności oraz możliwe ryzyko badania, które miałyby wystarczającą moc statystyczną, aby można było w nim ocenić zarówno blaszki miażdżycowe za pomocą IVUS, jak i związane z tym kliniczne wyniki leczenia, mogą ostatecznie okazać się zbyt duże.

Rola dodatniej przebudowy oraz złożoność celów terapeutycznych w aterogenezie wciąż wymagają dokładniejszego określenia, co być może przyczynia się do niejasności w kwestii zależności między regresją miażdżycy a incydentami klinicznymi. Chociaż w badaniu SATURN posłużono się TAV jako zastępczym wskaźnikiem miażdżycy, zjawisko Głagova (dodatnia przebudowa) również może odgrywać rolę w regresji miażdżycy.¹⁶ Tętnice wieńcowe ulegają przebudowie, aby pomieścić blaszki miażdżycowe bez wpływu na wielkość światła naczynia, co umożliwia opóźnienie czynnościowego istotnego zwężenia światła do czasu, aż blaszki miażdżycowe zajmą około 40% obszaru ograniczonego błoną sprężystą wewnętrzną (ryc. 2).

Wykazano, że statyny powodują korzystne zmiany przebudowy tętnic wieńcowych.⁴ U chorych na cukrzycę ta adaptacyjna dodatnia przebudowa często zawodzi, ale pozostaje niejasne, czy leczenie statyną może temu przeciwdziałać i powodować poprawę klinicznych wyników leczenia.⁹

Jak opisano wyżej, aterogeneza jest złożonym, wieloetapowym procesem obejmującym różne typy komórek i szlaki biochemiczne. Statyny zmniejszają liczbę cząsteczek LDL, ograniczając w ten sposób zawartość lipidów w makrofagach (które tworzą martwicze jądro blaszki miażdżycowej) oraz stres oksydacyjny, a to ostatecznie prowadzi do zmniejszenia objętości zmian miażdżycowych i stabilizacji niestabilnych blaszek, być może przez wzrost grubości otoczki włóknistej.^{17,18} Obecność blaszek miażdżycowych z cienką otoczką



RYCINA 2. Dodatnia przebudowa tętnicy wieńcowej (zjawisko Glasgow). Żółty pierścień odpowiada błonie sprężystej zewnętrznej (wewnętrzna granica przydanki) obrazowanej za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS). Wewnętrzna wyściółka ściany naczyń krwionośnych (a), zmiany miażdżycowe w obrębie ściany nacyniowej (b) oraz tkanka łączna pokrywająca zewnętrzną powierzchnię naczyń (c) są echogenne. Skorelowanie obrazu angiograficznego z obrazem IVUS dowodzi względnego zwężenia drugiego segmentu w porównaniu z segmentem położonym najbardziej proksymalnie. Dodatnia przebudowa powoduje jednak, że zewnętrzna średnica naczyń jest zwiększona, dzięki czemu pomimo wytworzenia się zmiany miażdżycowej światło naczyń pozostaje zachowane. Ciemna strzałka wskazuje miejsce zwężenia światła, wynikającego z niemożności dalszej dodatniej przebudowy naczyń. Blaszki wywołujące dodatnią przebudowę zawierają duże jądro martwicze i są wykrywane w miejscach, w których często dochodzi do pęknięć blaszek.

włóknistą (thin-cap fibroatheroma), rozległość zmian miażdżycowych >70% przekroju ściany naczyń oraz zwiększone jądro martwicze zostały dodatkowo zidentyfikowane jako niezależne wskaźniki predykcyjne przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych (wśród innych czynników) w przypadku obecności zmian miażdżycowych niepowodujących istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (ryc. 3). Na niestabilną blaszkę miażdżycową wpływa jednak wiele czynników genetycznych, naprężenie ściany nacyniowej, a także parametry hematologiczno-biochemiczne, w tym stężenie glukozy, innych lipidów oraz czynniki zapalne i prozakrzepowe.²⁰ Te inne czynniki są klinicznie ważne w ocenie miękkich blaszek miażdżycowych, ponieważ dane kliniczne wskazują, że tylko 14% zawałów mięśnia sercowego jest spowodowanych zamknięciem tętnicy w miejscu występowania blaszki miażdżycowej, która przed pęknięciem i zamknięciem naczyń była przyczyną zwężenia jego światła w $\geq 75\%$.^{21,22}

Oprócz objętości zmian miażdżycowych i czynników hematologiczno-biochemicznych również przylegający śródbłonek odgrywa zasadniczą rolę w miażdżycy jako element pośredniczący między martwiczym jądrem niestabilnej blaszki miażdżycowej, produktami krwi, naprężeniem ściany, a także komórkowymi szlakami sygnałowymi odpowiedzialnymi za ostre i przewlekłe zmiany następujące w naczyniach. Na najbardziej podstawowym poziomie dysfunkcja śród-



RYCINA 3. Wiele cech charakteryzujących blaszkę miażdżycową pozwala przewidywać ryzyko przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych (sięgające 22% w przypadku blaszek miażdżycowych o dużej objętości i ze zwiększonym jądrem martwiczym). Wykazano, że statyny zmniejszają objętość zmian miażdżycowych i powodują wzrost grubości otoczki włóknistej.¹⁷⁻¹⁹

błonka i wytwarzanie tlenu azotu wiążą się ze stresem oksydacyjnym, który jest jednym z głównych źródeł aterogenezy.³

Wykazano, że statyny powodują istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów klinicznych i leki te pozostają jednymi z najbardziej przydatnych w zwalczaniu choroby wieńcowej. Ta klasa leków powodowała jednak zmniejszenie bezwzględnego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o co najwyżej 1-2% w próbach klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej oraz o 4-5% w próbach klinicznych dotyczących prewencji wtórnej. Nawet w przypadku leczenia zachowawczego w obecnie stosowanej formie podawanie statyn nie pozwala na uniknięcie >70% incydentów sercowo-naczyniowych.²³⁻²⁸ Rzecz jasna stosowanie statyn odgrywa rolę jako element zachowawczego leczenia miażdżycy i ograniczania aterogenezy. Łączna częstość występowania incydentów wskazuje jednak, że wiele innych czynników omówionych wyżej stanowi potencjalne cele terapeutyczne, które również zasługują na dalsze badania.

Na koniec trzeba zauważyć, że badanie SATURN dostarczyło unikatowych danych na temat bezpieczeństwa leczenia dużymi dawkami statyn. Ma to szczególne znaczenie w związku z niedawnym ostrzeżeniem wydanym przez Food and Drug Administration (FDA), aby ograniczać stosowanie dużej dawki symwastatyny ze względu na ryzyko miopatii.²⁹ W niedawnej retrospektywnej łącznej analizie, obejmującej

ponad 14 000 chorych leczonych różnymi dawkami atorwastatyny,³⁰ nie uzyskano danych wskazujących na zależność między dawką atorwastatyny a częstością występowania miopatii. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania małej (10 mg) i dużej (80 mg) dawki atorwastatyny był podobny.³⁰ Wstępne dane z prób klinicznych III fazy z użyciem dużych dawek rozuwastatyny (40-80 mg) nasunęły pewne obawy w związku z zależnym od dawki leku wzrostem częstości występowania białkomoczu, którego nie obserwuje się w tak oczywisty sposób w przypadku innych statyn.³¹

Mimo że badanie SATURN nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnic częstości występowania zdarzeń niepożądanych ani nie miało odpowiedniej do tego mocy statystycznej, w kwestii bezpieczeństwa leczenia uzyskano w nim godne uwagi wyniki, obserwując nieco częściej zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i kinazy kreatynowej w grupie atorwastatyny, natomiast częstsze występowanie białkomoczu w grupie rozuwastatyny. W sumie częstość występowania zdarzeń niepożądanych była uspokajająco mała i podobna w obu grupach. Brak odpowiedniej grupy kontrolnej (leczonej małą dawką statyny) oraz mocy statystycznej powoduje jednak, że potrzebne są dalsze badania.

Podsumowując, badanie SATURN rozszerzyło obecną wiedzę na temat morfologicznego wpływu leczenia dużymi dawkami statyn na objętość zmian miażdżycowych w ocenie za pomocą IVUS, zwracając zarazem uwagę na potrzebę lepszego skorelowania klinicznych punktów końcowych z wynikami badań obrazowych i oceną biomarkerów, a także wyjaśnienia obaw dotyczących leczenia dużymi dawkami statyn.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Clinical Diabetes*, Vol. 30, No. 3, 2012, p. 115: Another Telescope for Examining Statins: the SATURN Trial. Reprinted with permission from The American Diabetes Association

Piśmiennictwo

- Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801-809, 1993
- Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R: Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:1282-1292, 2010
- Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 295:1556-1565, 2006
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Cayatte AJ, Mowery J: Atherosclerosis: potential targets for stabilization and regression. *Circulation* 86 (Suppl. 6):III117-III123, 1992
- Peters RJ, Kok WE, Havenith MG, Rijsterborgh H, van der Wal AC, Visser CA: Histopathologic validation of intracoronary ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 7:230-241, 1994
- Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG: American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS): a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 37:1478-1492, 2001
- Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, Hong MK, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Bucher TA, Leon MB: Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol* 81:1298-1304, 1998
- Virmani R, Burke AP, Kolodgie F: Morphological characteristics of coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *Can J Cardiol* 22 (Suppl. B):81B-84B, 2006
- Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, Uno K, Tuzcu EM, Nissen SE: Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 55:2399-2407, 2010
- von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R: Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or= 12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation* 108:2757-2762, 2003
- Batkoff BW, Linker DT: Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 38:238-241, 1996
- Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boksch W, Caracciolo E, Cohn JM, Culp SC, Daniel WG, De Scheerder I, DiMario C: The safety of intracoronary ultrasound: a multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 91:623-630, 1995
- Guedes A, Keller PF, L'Allier PL, Lesperance J, Gregoire J, Tardif JC: Long-term safety of intravascular ultrasound in nontransplant, nonintervened, atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 45:559-564, 2005
- Garcia-Garcia HM, Brugaletta S, Diletti R, Secco GG: Coronary Stenosis Imaging, Structure and Physiology: Intravascular Ultrasound in the Assessment of Coronary Stenosis. Toulouse, France, PCR Publishing, 2010
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettsis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316:1371-1375, 1987
- Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S, Ishikawa M, Kawai T, Ohta M, Kawai H, Hashimoto T, Takagi Y, Ishii J, Serruys PW, Narula J: Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:169-177, 2012
- Takarada S, Imanishi T, Kubo T, Tanimoto T, Kitabata H, Nakamura N, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T: Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 202:491-497, 2009
- Moreno PR, Kini A: Resolution of inflammation, statins, and plaque regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:178-181, 2012
- Sparrow CP, Olszewski J: Cellular oxidation of low density lipoprotein is caused by thiol production in media containing transition metal ions. *J Lipid Res* 34:1219-1228, 1993
- Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V: Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 7:472-478, 1986
- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 78:1157-1166, 1988
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group: Rosuvastatin to prevent vascular events in protein. *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008
- Pedersen TR, Wilhelmssen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, Kristianson J, Berg K, Cook TJ, Haghfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Olsson AG, Pyörälä K, Wedel H: Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 86:257-262, 2000
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008
- Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM: Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 357:1477-1486, 2007
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Goslin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356:1503-1516, 2007
- S Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1994
- U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury, 2011 [article online]. Available from <http://www.fda.gov/safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258384.htm> 30Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E: Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 97:61-67, 2006
- U.S. Food and Drug Administration: Review: FDA advisory committee briefing document NDA 21-366 for the use of CRESTOR, 2003 [article online]. Available from www.fda.gov/ohrtms/dockets/ac/03/briefing/3968B1_02_A-FDA-Clinical%20Review.pdf