

## НОВЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО ИЗ ГРУППЫ РИСКА СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Д.А. Затейщиков

ФГУ "Учебно-научный медицинский центр" УД Президента РФ, Москва

На основании результатов последних исследований статинов (JUPITER и др.) обсуждаются потенциальные позитивные лечебные эффекты (противовоспалительные, антитромботические) этой группы лекарственных средств, которые могут стать основанием для пересмотра рекомендаций по их применению. Подчеркивается важность воздействия статинов на С-реактивный белок (СРБ) с учетом того, что последний является активным участником атеротромбоза. Указывается, что у относительно здоровых людей, имеющих повышенный уровень СРБ, назначение активного статина приводит не только к снижению риска инфаркта миокарда или инсульта, но и к уменьшению частоты тромбоэмбологических осложнений и смерти от онкологических заболеваний. По мнению автора, при назначении статинов нормализация уровня СРБ должна стать еще одним фактором, отслеживаемым во время лечения, в дополнение к уровню липопротеидов низкой плотности.

**Ключевые слова:** осложнения атеросклероза, статины, розувостатин, С-реактивный белок, липопротеиды низкой плотности

Публикация результатов исследования JUPITER заставила вновь вспомнить о том, что статины кроме воздействия на липиды обладают выраженным нелипидным действием. Современные данные позволяют существенно повысить эффективность использования статинов. Появились основания для пересмотра рекомендаций по их применению.

Настоящая статья посвящена рассмотрению того, как сегодня, очевидно, следует формулировать цели назначения статинов.

### С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) был открыт в 1930 г. Tillett W. и Francis T. в университете Рокфеллера.

СРБ – негликозилированный белок массой 118000 Да, состоящий из 5 симметричных нековалентно связанных протомеров. Ген СРБ картирован в 1-й хромосоме. Основным регулятором синтеза СРБ считается интерлейкин-6 (ИЛ-6); показано, однако, и влияние на него фактора некроза опухолей и ИЛ-1. Установлено, что стимулом, запускающим продукцию СРБ, могут быть окисленные липопротеиды. До недавнего времени считалось, что СРБ синтезируется гепатоцитами, однако в последнее время обнаружено, что он может синтезироваться и в атеросклеротических бляшках, в первую очередь в гладкомышечных клетках

и моноцитах. Кроме того, этот белок может продуцироваться в почках, нервной ткани и альвеолярных макрофагах.

СРБ является лигандом для Fc $\gamma$ -рецепторов фагоцитов, активирующим удаление клеток, подвергшихся апоптозу.

В организме синтезируется несколько форм СРБ. Существует его мономерная форма, которая экспрессируется в стенке сосудов.

Есть основания считать, что СРБ не только маркер воспалительного процесса при атеросклерозе, но и активный участник атеротромбоза.

В свете сказанного термин "атеротромбоз" является не вполне корректным, поскольку в нем отсутствует "воспалительная" составляющая (очевидно, термин должен звучать несколько по-другому, например "атеровоспаторомбоз").

Воздействие СРБ на клетки эндотелия приводит к снижению активности эндотелиальной НО-синтетазы, уменьшению синтеза простациклина, увеличению продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, эндотелина-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, некоторых молекул клеточной адгезии, провоцирующих миграцию макрофагов в субэндотелиальный слой.

Потенциально проатерогенное действие СРБ на гладкомышечные клетки проявляется в ускорении их пролиферации, увеличении экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину,

возрастанию уровня индуцибелльной НО-синтетазы. Последняя синтезирует оксид азота, расходуемый в основном на образование весьма агрессивного радикала – пероксинитрита.

Наконец макрофаги под действием СРБ более активно продуцируют свободные радикалы, цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей), тканевой фактор и т. п. [1].

Итак, все перечисленные наблюдения свидетельствуют, что СРБ – непосредственный участник процессов атерогенеза. Поэтому снижение его уровня – одна из ключевых целей патогенетического лечения атеротромбоза.

### СРБ – биомаркер высокого риска сосудистых осложнений

Первые данные, указывающие на то, СРБ можно использовать в качестве маркера высокого риска, получены в исследовании MRFIT (the Multiple Risk Factor Intervention Study). В этой работе впервые была обнаружена ассоциация повышенного уровня СРБ с фатальными осложнениями атеросклероза в группе высокого риска.

Следующее исследование, PHS (the Physicians Health Study), проведенное в США и включившее здоровых мужчин, показало, что уровень СРБ был повышен у тех участников исследования, у которых впоследствии развивался инфаркт миокарда или инсульт. Было показано, что этот фактор является независимым. В том же исследо-

вании было впервые установлено, что уровень СРБ может быть предиктором и результатов лечения. Так, профилактическое действие аспирина оказалось выше среди лиц с повышенным уровнем СРБ.

Именно это исследование заложило доказательную основу представлений о роли воспаления в патогенезе атеросклероза и его осложнений.

На основании результатов крупных эпидемиологических исследований уровень СРБ предложено разделить на три диапазона: низкий – менее 1,0 мг/л, средний – 1,0–3,0 мг/л и высокий – более 3,0 мг/л. В то же время, если уровень СРБ превышает 10 мг/л, это свидетельствует о наличии причин для системной воспалительной реакции, связанной с инфекцией, травмой и т. п. Для оценки риска атеросклероза анализ уровня СРБ следует повторить через 2 недели после купирования этих состояний.

Итак, есть основания для того, чтобы стандартную схему оценки риска осложнений атеросклероза дополнить измерением уровня СРБ. Это касается пациентов, у которых риск по стандартной шкале оценивается как промежуточный. Количество таких людей может достигать 30 %, именно у них повышение уровня СРБ является основанием для отнесения к группе высокого риска.

#### **Статины – не только гиполипидемические средства**

Значительное число эффектов статинов, не связанных со снижением атерогенных липопротеидов, заставляет всерьез обсуждать вопрос о том, что важнее их действие на синтез холестерина или другие последствия блокады метаболизма мевалоновой кислоты.

Среди этих нелипидных эффектов – воздействие на функцию эндотелия. Группа протеинов, подвергающихся посттрансляционной модификации продуктами метаболизма мевалоната, – это небольшие G-белки семейства Ras/Rho. Эти белки вовлечены в процессы пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза, миграции клеток, сокращения и регуляции транскрипции генов. Активация этих белков – компонент каскада, результатом кото-

рого является увеличение синтеза NO. На фоне применения статинов зарегистрировано снижение синтеза эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора.

Наиболее внимание, однако, привлекает противовоспалительное действие статинов, т. к. участие реакций воспаления в атерогенезе на сегодняшний день считается доказанным.

В ряде исследований показана зависимость действия статинов от исходного уровня СРБ. Так, в исследовании

Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin).

В исследование включили мужчин старше 50 лет и женщин после 60 лет. Они не должны были иметь клинические признаки атеросклероза и уровень холестерина ЛПНП выше 3,4 ммоль/л, но уровень СРБ у них должен был превышать 2 мг/л. Больные не должны были получать гиполипидемическую терапию, заместительную гормонотерапию, иметь признаки дисфункции

#### **Есть основания считать, что С-реактивный белок не только маркер воспалительного процесса при атеросклерозе, но и активный участник атеротромбоза.**

CARE (Cholesterol and Recurrent Events), в котором изучали эффективность 40 мг правастатина в сравнении с плацебо у 1283 больных в возрасте 65–75 лет с инфарктом миокарда в анамнезе, уровнем общего холестерина в крови < 6,2 ммоль/л и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) от 3,0 до 4,5 ммоль/л, обнаружена зависимость эффективности терапии статинами от исходного уровня СРБ [2]. В том же исследовании показано, что на фоне применения правастатина уровень СРБ длительно сохраняется на достоверно более низком уровне.

Есть, однако, и исключения. В исследовании PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), в котором эффективность 40 мг правастатина оценивалась у 5804 больных в возрасте от 70 до 82 лет, не отмечена зависимость эффекта от исходного уровня СРБ.

Назначение розувастатина (20 мг) за неделю до операции на коронарных артериях приводило по сравнению с плацебо к достоверно меньшему повышению биомаркеров некроза миокарда во время операции (тропонин I и масса фракции МБ креатинфосфокиназы) и ассоциировалось с меньшим увеличением уровня СРБ [3].

Гипотеза о том, что розувастатин может предотвращать неблагоприятные исходы атеросклероза у больных с повышенным уровнем СРБ, была проверена в исследовании JUPITER (the Justification for the Use of Statins in

печени и почек. Из 89 890 человек, прошедших скрининг, были отобраны 17 802 участника исследования. Пациенты были рандомизированы в две группы, получавшие розувастатин 20 мг/сут или плацебо. Все исходные расчеты строились исходя из предположения, что без лечения (т. е. в группе плацебо) частота развития неблагоприятного исхода составит около 1,5 % в год. При этом чтобы зарегистрировать снижение риска на 25 %, срок наблюдения должен был, по расчетам авторов протокола, составлять около 3,5 лет. Первичной конечной точкой в исследовании было первое “большое” сосудистое событие: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, процедура реваскуляризации или смерть от сердечно-сосудистой причины.

В группе плацебо частота развития неблагоприятного исхода оказалась чуть ниже ожидаемой и составила 1,3 % в год. Однако результат в группе лечения превзошел все расчеты! Частота неблагоприятных исходов составила всего 0,77 % в год (отношение шансов – 0,56; 0,46–0,69;  $p < 0,00001$ ). Степень снижения риска оказалась столь высокой, что исследование пришлось преждевременно остановить, и средний срок наблюдения составил 1,9 года (вместо планируемых 3,5). Для предотвращения одного эпизода в течение 5 лет лечения оказалось необходимым лечить 25 человек. Это небывало низкий показатель для первичной профи-

лактики. Для сравнения: при использовании "старых" статинов в группе лиц с гиперлипидемией (без учета уровня СРБ) этот показатель составляет 50–60 человек, при применении диуретиков – 80–100, а аспирина 220–330(!).

Отмечено высокодостоверное снижение частоты каждого компонента первичной конечной точки и, что очень важно, частоты смерти от всех причин.

На фоне приема розувастатина в дозе 20 мг/сут достигнуто выраженное снижение уровня ЛПНП на 50 %, при том что исходный уровень ЛПНП не был повышен. Степень снижения уровня СРБ также оказалась достаточна высокой и составила 37 %.

Анализ параметров безопасности показал, что в целом частота неблагоприятных эффектов не различалась между группами лечения и контроля.

Несколько чаще (хотя и достоверно) в группе розувастатина регистрировались новые случаи сахарного диабета при одинаковом среднем уровне глюкозы, отмечены минимальные (но достоверные) различия в уровне гликозилированного гемоглобина (5,9 % в группе розувастатина против 5,8 % в группе плацебо).

Ранее этот эффект уже был отмечен при лечении высокими дозами аторвастатина. Так, в исследовании PROVE-IT, в котором у больных, перенесших ОКС, сопоставлялось действие аторвастатина в максимальной дозе (80 мг) и правастатина (40 мг), риск повышения уровня гликозилированного гемоглобина более 6 % составил на фоне аторвастатина 1,85.

Механизм реализации этого побочного эффекта не вполне ясен. Согласно одной из гипотез, он определяется способностью статинов в некоторых случаях уменьшать уровень убихинона (коэнзима Q10) в плазме крови. Это снижение является следствием того, что мевалонат, синтез которого ингибируется статинами, является предшественником в т. ч. и убихинона. Одна из функций убихинона – участие в работе митохондриальной дыхательной цепи. Снижение его концентрации может приводить к ослаблению продукции АТФ в  $\beta$ -клетках подже-

лудочной железы и как следствие – к снижению выработки инсулина [4].

Особое внимание уделялось частоте развития геморрагических инсультов. Это связано с тем, что при изучении возможностей интенсивной гиполипидемической терапии с использованием аторвастатина во вторичной профилактике инсультов (в исследовании SPARCL – The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) были получены неоднозначные результаты. Всего в это исследование был включен 4731 больной, перенесший в течение последних 6 месяцев инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имевший уровень ЛПНП от 2,6 до 4,9 ммоль/л. Не включались больные с ишемической болезнью сердца в анамнезе, клинически значимым периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией, митральным стенозом, неконтролируемой артериальной гипертензией. Аторвастатин в дозе 80 мг/сут был назначен 2365, плацебо – 2366 больным.

Средний срок наблюдения составил 4,9 года. В исследовании удалось получить выраженное снижение частоты коронарных эпизодов (на 35 %). Частота повторных инсультов и транзиторных ишемических атак в результате лечения снизилась на 22 %, но частота геморрагических инсультов в группе леченных аторвастатином оказалась выше: 55 эпизодов против 33 в группе плацебо ( $p = 0,02$ ) [5].

В исследовании JUPITER не регистрировалось увеличения частоты геморрагических инсультов на фоне розувастатина, а риск ишемических инсультов высокодостоверно снизился.

При анализе безопасности применения розувастатина также обнаружена меньшая частота смертей от онкологических заболеваний (35 против 58 в группе плацебо;  $p = 0,02$ ). Следует отметить, что подобное действие статинов отмечено и в других исследованиях, однако оно не достигло достоверных значений.

### Антитромботическое действие розувастатина

В принципе антитромботическое действие статинов довольно хорошо

изучено. По крайней мере это касается экспериментальных данных.

Выявлено, что эти лекарственные средства могут обладать своеобразным антитромбоцитарным действием. Его механизм не вполне ясен, но может состоять из нескольких компонентов. Во-первых, под действием статинов меняется липидная структура мембран тромбоцитов. Во-вторых, они могут приводить к увеличению экспрессии NO-синтетазы и как следствие – к снижению агрегации по действию NO. В-третьих, статины ингибируют синтез изопростаноидов, обладающих проагрегантным действием.

Вторая составляющая антитромботического действия статинов – угнетение под их влиянием синтеза тканевого фактора, третья – воздействие на систему фибринолиза, которое сдвигает баланс в сторону его активации. Статины угнетают экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, увеличивают активность тканевого активатора плазминогена [6].

Все эти эффекты потенциально должны иметь и клинические последствия. Наиболее очевидным из них является уже упоминавшееся некоторое увеличение частоты геморрагических инсультов в исследовании SPARCL.

С другой стороны, до настоящего времени нет полной ясности и в том, за счет чего статины предотвращают развитие ишемических инсультов. Поскольку в их развитии тромботический компонент весьма существен, то вполне вероятно, что и в целом благоприятное действие статинов в плане профилактики ишемических инсультов связано с их антитромботической эффективностью.

### Исследование PRISM: возможное антитромботическое действие статинов при остром коронарном синдроме

Исследование эффективности тиофебана при остром коронарном синдроме (PRISM) показало его преимущество перед гепарином при наблюдении в течение 30 дней. База данных была подвергнута дополнительному анализу. Изучали влияние статинов на эффективность терапии

тирофibanом и последствия их отмены в стационаре [7]. В исследование были включены 3232 пациента, страдавших ишемической болезнью сердца и поступивших в стационар в связи с развитием ангинозного приступа, причем для 1616 (808 – в группе гепарина и 808 – в группе тиофibана) больных имелись исчерпывающие данные по поводу их предшествующего лечения, в т. ч. и сведения о терапии статинами. Исходные клинические характеристики не различались между 1151 больным, не получавшим статины, и 465 пациентами, получавшими их в течение полугода до госпитализации. У 86 больных, перед госпитализацией получавших статины, при поступлении в стационар они были отменены. Эти пациенты также не различались по клиническим характеристикам как от основной группы больных, так и от тех, кто продолжил прием статинов.

Симвастатин получали 50 % пациентов, ловастатин – 24,1 %, правастатин – 20,4 %, фluвастатин – 5,5 %. Основная часть больных получала средние дозы статинов, менее 10 % – малые или высокие дозы.

Средний уровень холестерина был на 10 % ниже у тех, кто получал статины до поступления. При 30-дневном наблюдении продолжение приема статинов ассоциировалось со снижением риска коронарной смерти и развития нефатального инфаркта на 51 % ( $p = 0,004$ ). При этом предваритель-

ное лечение статинами должно было составлять не менее 6 месяцев.

Поскольку исследование было посвящено изучению эффекта тиофibана, проводился анализ взаимодействия двух лекарств. Он показал, что статины и тиофiban снижали количество неблагоприятных исходов независимо друг от друга. Эффект отмены статинов не сопровождался достоверным повышением атерогенных фракций плазмы крови.

Сопоставление количества коронарных смертей и нефатальных инфарктов миокарда показало их достоверно большую долю в группе тех, кому статины были отменены, по сравнению с продолжившими прием этих препаратов (относительный риск – 2,93;  $p = 0,005$ ). У 165 больных терапия статинами была начата в стационаре, и уже через 30 дней наблюдения имелаась тенденция к снижению риска коронарных событий ( $p = 0,22$ ).

Таким образом, продемонстрировано, что статины могут усиливать антитромботическое действие других лекарств, а их отмена – провоцировать тромботические эпизоды при остром коронарном синдроме.

В нескольких обсервационных исследованиях показано уменьшение частоты тромбоэмболий при применении статинов, однако до последнего времени подобные данные, полученные в контролируемых исследованиях, отсутствовали.

## Исследование JUPITER: новые доказательства антитромботического действия статинов

В дополнение к сосудистым конечным точкам в исследовании JUPITER оценивалась и частота тромбоэмбологических осложнений. Все ситуации делили на неспровоцированные (диагностированный тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии, не связанные с травмой, госпитализацией, хирургической операцией или онкологическим заболеванием) и спровоцированные эпизоды, если указанные состояния у больного в момент развития тромботического эпизода имели место [8].

Всего в исследовании зарегистрировано 94 случая симптоматических тромбозов глубоких вен и эпизодов тромбоэмболии. При этом в группе леченных розувастатином таких эпизодов оказалось 34, а в группе плацебо – 60. Степень снижения риска тромбоэмбологических осложнений составила 43 % ( $p = 0,007$ ). При этом если различия в неспровоцированных эпизодах не достигли достоверного уровня, то частота спровоцированных тромбоэмбологических осложнений оказалась в группе леченных розувастатином достоверно более низкой. Обращает на себя внимание значительное, сопоставимое с частотой инфарктов миокарда и инсультов количество тромбоэмбологических эпизодов в обследованной группе и весьма эффективное снижение риска тромбоэмбологических осложнений.

07-08 сентября 2009 г., г. Москва

научно-практическая конференция с международным участием  
“Достижения клинической фармакологии в России”

07 сентября 2009 г.

Центральный Дом ученых РАН (г. Москва, ул. Пречистенка, 16) ММА им. И.М. Сеченова (г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2)

08 сентября 2009 г.

### Научная тематика:

- Клинические исследования лекарственных средств
- Клиническая фармакокинетика: прикладные аспекты для врача
- Клиническая фармакокинетика и фармакоэпидемиология
- Новые отечественные лекарства-альтернатива импорту
- Клинико-фармакологическая служба в России
- Преподавание клинической фармакологии
- Безопасность лекарств и фармаконадзор
- Клиническая фитофармакология и биофармация

### Приглашены к участию:

- Академик РАМН Кукес В.Г.
- Академик РАМН Петров В.И.
- Академик РАМН Игнатов Ю. А.
- Профессор И. Каскосри (Германия) и др.

### Информационные партнеры:



### Тематические симпозиумы, посвященные памяти:

академика РАМН Л.И. Ольбинской  
академика РАМН А.П. Арзамасцева  
члена-корреспондента РАМН Л.С. Страчунского  
профессора А.А. Зайцева

### Техническая поддержка ООО “Фармацевтическая Промышленность”

Тел.: +7 (495) 915-58-01, 915-30-04, 915-56-82, факс (495) 915-30-04, E-mail: elmed@yandex.ru  
Тел.: +7 (495) 231-42-53, факс: +7(495)231-42-54, E-mail: arfp@arfp.ru

### Регистрация заявок:

тивное профилактическое действие статинов.

Если суммировать благоприятное влияние розувастатина на сосудистые конечные точки, общую смертность и частоту тромбоэмбологических осложнений, то показатель “число леченых

уровни достигнуты не были. Причем настоящее утверждение справедливо как для больных ИБС, в т. ч. при остром коронарном синдроме (исследование PROVE-IT), так и для первичной профилактики (исследование JUPITER). При этом у отно-

зации СРБ и ЛПНП), то степень снижения риска оказалась равной 65 %. Ужесточение целевого уровня СРБ до 1 мг/л, в том случае если одновременно удавалось снизить уровень ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, приводило к еще более значимому снижению риска – 79 %(!) [9].

Очевидно, кардиология стоит перед необходимостью пересмотра имеющихся рекомендаций по поводу оценки риска сосудистых эпизодов и того, что нормализация уровня СРБ должна стать еще одним фактором, отслеживаемым во время лечения в дополнение к уровню ЛПНП. Этот пересмотр может существенно расширить круг лиц, которым необходимо назначение активного статина. По оценкам Michos [10], для популяции США около 2,6 млн мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет имеют показатели ЛПНП и СРБ, которые использовались как критерии включения в исследование JUPITER. Еще 6,7 млн имеют повышенные уровни СРБ в добавление к повышенному уровню ЛПНП. Суммарно эта цифра составляет около 4 % популяции США. Экстраполируя ее на нашу страну, 5,6 млн ее жителей имеют показания к интенсивной терапии статинами. Такое лечение за 5 лет могло бы предотвратить около 300 тыс. инфарктов миокарда, инсультов, смертей от рака и тромбоэмбологических эпизодов.

## **После публикации данных исследования JUPITER перед нами всерьез встает вопрос о добавлении еще одной цели лечения при назначении статинов – профилактики тромбоэмбологических осложнений.**

больных для предотвращения одного неблагоприятного исхода” становится рекордно низким для исследований первичной профилактики. Этот показатель составляет 18(!) человек за 5 лет.

Итак, после публикации данных исследования JUPITER перед нами всерьез встает вопрос о добавлении еще одной цели лечения при назначении статинов – профилактики тромбоэмбологических осложнений.

### **“Чем меньше, тем лучше”: не только липопротеиды низкой плотности, но и С-реактивный белок**

Итак, если под действием статинов удается снизить уровень ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, а уровень СРБ – менее 2 мг/л, то такие больные выживают существенно лучше по сравнению с теми, у кого указанные целевые

сительно здоровых людей, имеющих повышенный уровень СРБ, назначение активного статина приводит не только к снижению риска инфаркта миокарда или инсульта, но и к уменьшению частоты тромбоэмбологических осложнений и смерти от онкологических заболеваний. Хотя исследование JUPITER было спланировано таким образом, чтобы лечению статинами подверглись исключительно люди с повышенным уровнем СРБ, в его рамках удалось проследить, насколько важным было достижение целевого уровня ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л). Оказалось, что в этом случае риск развития сосудистых эпизодов на фоне приема 20 мг розувастатина снизился на 55 %, а при достижении целевого уровня СРБ менее 2 мг/л – на 62 %. Если же у одного больного удавалось достичь сразу двух целей (нормали-

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-Reactive protein: risk marker or mediator in atherosclerosis? *Hypertension* 2004;44(1):6–11.
2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer A, et al. Inflammation, Pravastatin, and the Risk of Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels. *Circulation* 1998;98:839–44.
3. Mannacio VA, Iorio D, De Amicis V, et al. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:1541–48.
4. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler* *Thromb* 2006;13(3):123–29.
5. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–59.
6. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225–48.
7. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446–52.
8. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, et al. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851–61.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, 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* 2009; 373(9670):1175–82.
10. Michos ED, Blumenthal RS. Prevalence of Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein in the U.S.: Implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:931–35.