

Actualización

Estatinas: una revolución terapéutica en movimiento para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular **Statins: a therapeutic revolution underway for the treatment of cardiovascular disease**

Dr. Raúl Pisabarro.

Profesor Agregado de Clínica Médica.
Profesor Agregado Endocrinología y
Metabolismo. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo

RESUMEN: Arch Med Interna 2010 - XXXII (2-3):36-40

Ningún medicamento hasta la fecha ha reducido tanto la enfermedad cardiovascular (ECV) tanto en prevención primaria como secundaria como las estatinas. En esta revisión se subraya la evolución permanente de los objetivos terapéuticos en base a nuevos estudios, particularmente en prevención secundaria. La evidencia actual señala que en éste momento no existe un objetivo claro de LDL-C y señala que la decisión de tratar con estatinas va más allá de los niveles iniciales de LDL-C y debe basarse en el riesgo cardiovascular (RCV) global del paciente. En prevención secundaria, el tratamiento intensivo ha demostrado seguridad y control de aterosclerosis, determinando más beneficio en la reducción del riesgo de ECV y de hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento intensivo iniciado durante los 10 días previos al evento coronario agudo reduce rápida y significativamente el RCV. La revisión de los efectos adversos severos señala su excepcionalidad.

Palabras clave: Estatinas, LDL-C, Enfermedad cardiovascular, Riesgo cardiovascular.

SUMMARY: Arch Med Interna 2010 - XXXII (2-3):36-40

No other drugs to date have demonstrated better reductions of cardiovascular disease than statins. This review underlines the continuous evolution of thresholds of LDL-C based on the data of new relevant studies. The actual evidence suggests that the concept of individual cardiovascular risk is likely to dictate the decision on initiating statins treatment rather than simply basing it on individual LDL-C levels. It has also been suggested that there may be no therapeutic threshold for LDL-C reduction beyond which cardiovascular benefit may not be achieved. For secondary prevention intensive therapy is safe and arrests atherosclerosis and provides further clinical benefit with CV risk reduction and hospitalizations for heart failure. In the early phase of acute coronary syndromes (first 10 days), high-doses of statins provide an early and significant reduction in the CV risk. A review of severe side effect of statin underlines their extreme rareness.

Keywords: Statins, LDL-C, Cardiovascular disease, Cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

Seis perlas para el clínico

- La decisión del tratamiento hipolipemiente con estatinas debe considerar el riesgo RCV global del paciente, independiente del nivel previo de dislipemia.
- El tratamiento hipolipemiente con estatinas confiere la mayor reducción del RCV en pacientes con factores de riesgo o enfermedad aterosclerótica ya establecida.
- Los beneficios se asocian al descenso absoluto del LDL-

C, independiente del nivel previo.

- En prevención secundaria, el tratamiento intensivo y prolongado detiene la aterosclerosis, reduce significativamente el RCV y la hospitalización por falla cardíaca
- En un síndrome coronario agudo, el tratamiento precoz e intenso (dosis altas) con estatinas –iniciado en los 10 días previos al evento agudo– reduce rápida y significativamente la morbimortalidad.
- La seguridad con estatinas, tanto en tratamiento estándar como intensivo, es muy alta. Los efectos adversos

severos son excepcionales y parecen depender de otras interacciones.

La ECV es la principal causa de muerte en el mundo globalizado, signado por grandes urbes y un estilo de vida "occidental", y caracterizado por stress crónico, sedentarismo extremo y alimentación excesiva en grasas saturadas, colesterol y azúcares. La universalización de la dislipemia – causa mayor de arteriosclerosis y sus consecuencias: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad vascular periférica– es resultado de éste cambio reciente y progresivo en la vida del ser humano, principalmente urbano, que interacciona con su genética evolutivamente ahorradora^(1,2).

A pesar de que en los Estados Unidos de Norteamérica la ECV ha disminuido sigue siendo la principal causa de morbimortalidad entre los adultos de mediana edad⁽³⁾. En Uruguay la ECV es principal causa de morbimortalidad y ha presentado la misma tendencia a disminuir⁴. Sin embargo se espera un aumento de de eventos anuales en pocos años por las epidemias de obesidad y envejecimiento. La hipercolesterolemia y el descenso de HDL-C son causas mayores de incremento RCV y constituyen, junto a la hipertrigliceridemia, una pandemia en las grandes urbes del mundo desarrollado y de los países subdesarrollados⁽⁵⁾.

Multitud de grandes estudios clínicos randomizados y controlados han demostrado inequívocamente que el descenso de LDL-C determina una predecible reducción del eventos coronarios y que, aparentemente (Figura 1), no hay un límite bajo más allá del cual no se obtenga beneficio⁽⁶⁾. Estos hallazgos han determinado una revolución en el tratamiento de la aterosclerosis y enfermedad coronaria. Los fármacos responsables de ésta revolución en movimiento son las estatinas, inhibidores de la 3-hidroxy-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, clave en la síntesis intracelular del colesterol. Las estatinas actuales en el mercado, aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) son: la simvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina y rosuvastatina. La cerivastatina fue retirada del mercado por alta incidencia de rabiomiolisis.

PRIMERAS EVIDENCIAS DEL USO DE ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE ECV

Los primeros grandes ensayos con estatinas, de los cuales son referentes: en prevención secundaria –el estudio 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study⁽⁷⁾ y, en prevención primaria, el estudio WOSCOPS: The West of Scotland Coronary Prevention Study⁽⁸⁾– demostraron importantes descensos del riesgo CV. Estos estudios involucraron individuos con niveles de LDL-C promedios de 188 mg/dl para el 4S y 192

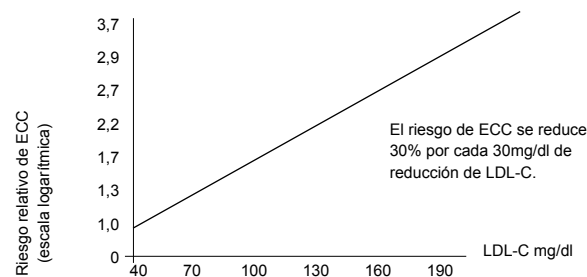


Fig. 1. La reducción de LDL-C, desde cualquier nivel previo, baja el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC). Recientes estudios no identifican un objetivo LDL-C bajo el cual no ocurra más reducción del riesgo de ECC⁽⁶⁾.

mg/dl para el WOSCOPS, cifras consideradas de alto riesgo en la actualidad. Los beneficios del tratamiento con estatinas –simvastatina para el 4S y lovastatina para el WOSCOPS– fueron contundentes, hubo un descenso del riesgo relativo de evento cardiovascular relacionado al descenso de LDL-C de 34% y 29% respectivamente.

Los resultados de estos estudios, y los que siguieron publicándose en la última década del siglo XX I, llevaron a los expertos norteamericanos a difundir nuevas guías en el tratamiento de las dislipemias, focalizadas en descender el LDL-C a ≤ 100 mg/dl, posicionando a las estatinas en primera línea terapéutica (ATP III 2001) (Tabla I).

Pero, apenas tres años después, cinco estudios publicados desde las últimas guías ATP III 2001, el Heart Protection Study Collaborators⁽⁹⁾ (HPS), PROspective Pravastatin en individuos añosos con RCV⁽¹⁰⁾ (PROSPER), el estudio de tratamiento para descender la HTA y descender lípidos para prevenir el ataque cardíaco⁽¹¹⁾ (ALLHAT-LLT), el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial –la rama descenso de lípidos con atorvastatina⁽¹²⁾ (ASCOT-LLA), Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy –Thrombolysis in Myocardial Infarction 22⁽¹³⁾ (PROVE-IT TIMI 22)– determinaron una nueva reunión de expertos, donde se ajustaron las guías del ATP III, 2004b (Tabla II). En prevención secundaria, con enfermedad CV o equivalente, por ejemplo diabetes, el objetivo de LDL bajó ≤ 70 mg/dl con estatinas como tratamiento único o combinado, sumado a cambio a un estilo de vida saludable. Las nuevas guías si-

Tabla I. Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Elevado en Sangre de Adultos⁽¹⁶⁾.

Puntos de corte y objetivos para tratar LDL-C	
Riesgo CV del paciente y objetivo LDL-C mg/dl	
Sin ECC, <otros 2 factores de riesgo	< 160 mg/dl
Sin ECC ≥ 2 factores de riesgo	< 130 mg/dl
Con ECC o EEC riesgo equivalente*	< 100 mg/dl

*aterosclerosis no coronaria; diabetes. ECC: enfermedad cardíaca coronaria.

Tabla II. Tratamiento basado en niveles de LDL-C: ATP III 2004b. Revisión del las guías del ATP III.

Categoría de riesgo	LDL-C objetivo	Adultos	
		Droga terapéutica	Estilo de vida saludable
Muy alto riesgo	<70 mg/dl*	Sin objetivo	Sin objetivo.
Enfermedad cardíaca aterosclerótica más uno de los siguientes FRV: (a) múltiples factores de riesgo, (b) diabetes mellitus, (c) factor único mal controlado, (d) síndrome coronario agudo, (e) síndrome metabólico.			

ATP III: Panel de expertos para el tratamiento del colesterol en adultos⁽¹⁶⁾.

guen posicionando a las estatinas como primera línea.

A MENOR NIVEL DE LDL-C, MAYOR DISMINUCIÓN DE EVENTOS CV. COMIENZO DE LAS DOSIS ALTAS DE ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

La demostración de que por cada 1 mg de descenso de LDL-C bajaba en paralelo 1% el riesgo de evento CV^(14,15), llevó al desarrollo de nuevos estudios con niveles inferiores iniciales de LDL-C y al uso de dosis altas de estatinas, tanto en prevención secundaria como primaria en pacientes de alto riesgo (Figura 2). Actualmente no existe certeza sobre cuál es el límite bajo del LDL-C en beneficio de ECV⁽⁶⁾. El actual ATP III 2004b promueve como objetivo un nivel de LDL-C \leq 70 mg/dl en individuos de alto riesgo cardiovascular⁽⁶⁾, pero también relativiza un objetivo fijo⁽¹⁶⁾.

El concepto del riesgo individual global del paciente, más que sus niveles particulares de colesterol, es el que debe dictar la decisión de iniciar tratamiento hipolipemiante, independiente de su nivel de LDL-C inicial.

EFICACIA DE LAS ESTATINAS EN EL DESCENSO DEL RCV. NUEVOS CONCEPTOS: MÁS ALLÁ DE LOS NIVELES INICIALES DE COLESTEROL

Prevención primaria. Importantes estudios en prevención primaria han cambiado nuestro pensamiento acerca del abordaje de la enfermedad cardiovascular. La rama de tratamiento hipolipemiante del ASCOT⁽¹²⁾ – un estudio donde se compararon dos diferentes terapias antihipertensivas, con un número de 19 342 individuos que involucró 10.305 individuos randomizados con atorvastatina o placebo. El tope de colesterol fue 250 mg/dl o menos. Dada su eficacia, el estudio diseñado para 5 años, fue interrumpido a los 3.3 años, lo interesante fue que independiente del nivel de colesterol, los individuos hipertensos sin enfermedad coronaria conocida tratados con atorvastatina 10 mg presentaron un 36% de reducción del RR para eventos primarios (infarto de miocardio fatal y no fatal) comparados con placebo.

Estos hallazgos subrayan, otra vez, que el tratamiento debe ser global y no mediante la numérica del colesterol inicial.

Prevención secundaria. En prevención secundaria también hemos aprendido a independizarnos de la numérica en cuanto a niveles de colesterol. El Heart Protection Study Collaborators (HPS)⁽⁹⁾ demostró, utilizando 40 mg de simvastatina, en un amplio rango etario, 40-80 años, de individuos en prevención secundaria - enfermedad coronaria, otras enfermedades oclusivas arteriales, o diabetes - que los individuos con LDL-C < 100 mg/dl, media 97 mg/dl, obtuvieron la misma reducción del riesgo CV que los individuos con LDL-C elevado. Cinco años con 40 mg simvastatina diaria, redujeron los promedios de infarto de miocardio, stroke, y revascularización en 24%.

En el estudio HPS la magnitud del beneficio se relacionó a la disminución absoluta del LDL-C, independiente del nivel inicial, aún en individuos con LDL-C menor de 100 mg/dl. El beneficio fue independiente de la presencia en EC, diabetes, género y edad.

Un hecho importante del HPS, es la prácticamente inexistencia de eventos adversos con respecto a grupo control.

Debido a los resultados que demostró el HPS, las guías del ATP III relativizaron el concepto de “valor objetivo de LDL-C” en pacientes con cardiopatía isquémica (ATPIII 2004b).

MÁS INFORMACIÓN SOBRE EL DESCENSO ABSOLUTO DE LOS NIVELES DE LDL-C: META-ANÁLISIS THE CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS COLLABORATORS (CTT)

En línea con los hallazgos del HPS, el meta-análisis CTT⁽¹⁷⁾ tuvo como objetivo examinar los beneficios de las estatinas en los estudios más recientes y relevantes en prevención secundaria mediante un meta-análisis de la mortalidad y morbilidad. Los estudios debían ser randomizados y publicados desde el año 2004. Se estableció un mínimo de 1000 participantes y 2 años de tratamiento, como criterio de inclusión. El CTT meta-análisis incluyó 14 estudios bien reglados con 90.056 individuos. El CTT analizó una población de alto RCV en prevención secundaria, con ECV conocida o con alto riesgo de desarrollarla. Los resultados del CTT señalaron que el descenso de 38.6 mg/dl de LDL-C se relacionaba a una disminución significativa del 12% en mortalidad global, 19% de mortalidad coronaria, 24% de revascularización, 17% de STROKE y 21% de cualquier evento mayor cardiovascular.

La reducción del RCV que señala el meta-análisis CTT aparece relacionando a la cuantía del descenso de LDL-C y es independiente del perfil lipídico inicial y otras características de base. Otro hallazgo interesante del meta-análisis CTT es que no hubo evidencia de que las estatinas aumentaran la incidencia de cualquier forma de cáncer (HR 1.0, IC 0.95-1.06, p= 0.9).

TRATAMIENTO INTENSIVO (ALTAS DOSIS) CON ESTATINAS EN PACIENTE CON EVENTO CORONARIO AGUDO (ECA)

Durante los primeros 6 meses que siguen a un ECA es mayor el riesgo de efectos adversos. Los primeros estudios con estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica estable (4S y LIPID⁽¹⁸⁾) señalaron que el beneficio de las estatinas se objetivaba pasados 1-2 años de tratamiento. En cambio el estudio MIRACL (The Myocardial Ischemic Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) demostró la primera evidencia de que, comparado con placebo, la terapia con altas dosis de estatinas (atorvastatina, 80 mg/dl) iniciada inmediatamente después del evento CVA redujo los efectos adversos durante los 4 primeros meses post infarto, un espacio de alta mortalidad⁽¹⁹⁾

Pero el tiempo breve del MIRACL sembró la duda de que pasaría en tratamientos intensivos prologados en cuanto a prevención y seguridad.

TRATAMIENTO INTENSIVO Y PROLONGADO POST-ECA

El PROVE IT-TIMI 22 ($n = 4162$)⁽¹³⁾, demostró la importancia del tratamiento intensivo (80 mg atorvastatina) precoz vs estándar (40 mg pravastatina), antes de los 10 días siguientes al evento CVA, con disminución significativa del riesgo CV durante 2 años, confirmando la sugerencia del estudio MIRACL. Ya en los primeros 15 días en la rama 80 mg de atorvastatina disminuyó el riesgo relativo compuesto, alcanzando una reducción del 28% del RR a los 30 días ($p = 0.046$). Desde los seis primeros meses siguientes al ECA el RR disminuyó 28% y se mantuvo hasta el final del estudio⁽²⁰⁾. El end point primario fue compuesto para muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio, angina inestable documentada que requirió re-hospitalización, revascularización realizada al menos 30 días después de la randomización y stroke. La media de LDL-C fue de 95 mg en el grupo control vs 62 mg/dl en el grupo de altas dosis ($p < 0.001$). No hubo

casos de rabdomiolisis durante el estudio, otro subraye de seguridad⁽²¹⁾.

Se piensa que el descenso del RCV con 80 mg de atorvastatina está ligado al descenso de la inflamación objetivado por el C reactiva (PCR) más que al descenso de las cifras de LDL-C. Al respecto, es interesante destacar que éste efecto antiinflamatorio (pleiotrópico) presentó buen rendimiento en los primeros días del ECA. El estudio A to Z⁽²²⁾, iniciado después de los 30 días del ECA, con simvastatina a dosis altas, demostró menor beneficio que el PROVE-IT en los primeros 4 meses –con menor descenso inicial PCR–, tendiendo a igualar el beneficio pasados los 4 primeros meses hacia el final del estudio.

Estos dos estudios demuestran que el tratamiento precoz con altas dosis de estatinas –asociado a revascularización, si es necesario– en pacientes que sufren un evento coronario agudo, baja significativamente el RCV.

También subrayan el beneficio antiinflamatorio –disminución de PCR– del inicio de estatinas a altas dosis durante los 10 primeros días al ECA.

DOSIS ALTAS DE ESTATINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLE Y EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CV

Los resultados del PROVE IT demostraron seguridad y beneficio durante un tratamiento intensivo (altas dosis de estatinas) por un período de 2 años, iniciado luego de un ECA. Pero persistía la interrogante del beneficio y la seguridad del tratamiento intensivo durante largo tiempo en pacientes con ECV estable.

Para ello se diseñaron los estudios: TNT -The treat to new targets⁽²³⁾ - y el IDEAL - Incremental decrease in endpoints through aggressive lipid lowering⁽²⁴⁾.

El TNT comparó en pacientes con cardiopatía isquémica estable – pacientes con IAM previo, angina estable o evidencia objetiva de enfermedad aterosclerosa (espesor de íntima media carotídea aumentado) o pacientes revascularizados – un tratamiento estándar con atorvastatina 10 mg vs. un tratamiento intensivo con 80 mg de atorvastatina. Se estudiaron 10.001 paciente con cardiopatía isquémica estable durante más de 5.5 años. El end pointl primario fue IAM fatal y no fatal, así como Stroke fatal y no fatal. Los beneficios clínicos se pudieron medir a partir de los 6 meses de iniciado el tratamiento intensivo. El tratamiento intensivo vs estándar demostró una reducción del riesgo del end point primario de 22% (HR 0.78, CI: 0.69-0.89).1.03). El estudio presentó escasos

efectos adversos que no fueron importantes.

Estos datos soportan el tratamiento intensivo prolongado en pacientes con cardiopatía isquémica estable.

TRATAMIENTO INTENSIVO EN PACIENTES CON ECV Y EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC) PREVIA: REDUCCIÓN DE EVENTOS CV E INTERNACIONES POR ICC

Para valorar la eficacia del tratamiento intensivo vs estándar en prevención de ECV y también sus efectos sobre la ICC previa –sobre éste último punto había estudios observacionales, no bien reglados, que señalaban un aumento de la falla cardíaca y ECV asociado al descenso de LDL-C en pacientes con ICC previa– se realizó un meta-análisis²⁵ de los más importantes estudios prolongados bajo tratamiento intensivo con estatinas: PROVE IT-TIMI 22, TNT, A to Z y IDEAL. El meta-análisis involucró 27.548 pacientes y señaló que, más allá de los beneficios obtenidos con el tratamiento estándar, el tratamiento intensivo suma una reducción del 16% del riesgo de ECV fatal o no fatal o cualquier evento mayor CV, así como disminución de hospitalización por ICC (OR 0.73, CI: 0.62-0.84 and p < 0.001).

ESTATINAS Y STROKE

En varios estudios con estatinas se demostró la reducción de STROKE⁽⁹⁾. El estudio SPARCL es el primer estudio que exploró la reincidencia de STROKE o accidente vascular transitorio (AIT) en los 6 meses siguientes a un evento cerebrovascular agudo. El estudio randomizaó a 4731 pacientes que padecieron un STROKE o AIT hasta 6 meses atrás de reclutados El tratamiento fue. 80 mg atorvastatina vs placebo. La rama intensiva obtuvo significancia pero también presentó un aumento significativo de STROKE hemorrágicos, hallazgo que todavía no está bien aclarado.

SEGURIDAD EN EL USO DE ESTATINAS. EFECTOS ADVERSOS SEVEROS

El sistema de reportes adversos de la FDA sobre la prescripción nacional de Estados Unidos de estatinas, señala rabdomiolisis fatal en 1,5 muertes por 10 millones de prescripciones, en un informe sobre cerivastatina-estatina retirada del mercado por sus efectos adversos⁽²⁶⁾. En el HPS⁽⁹⁾ los episodios de mialgia o debilidad muscular inexplicables ocurrieron en 32,9% en el grupo simvastatina versus 33% en el grupo placebo. El metaanálisis CTT analizó los 14 estudios randomizados más importantes en prevención secundaria dónde no hubo referencias de rabdomiolisis severa. En una revisión sistemática de datos registrados⁽²⁷⁾, se estimaron que el riesgo de rabdomiolisis (no fatal) de 3/100.000 individuos tratados con estatinas por año, de miopatía fue 11/100,000 individuos/año neuropatía periférica 12/100,000 individuos/año y muy raro enfermedad hepática. Se observó que los efectos secundarios fueron raros y probablemente asociados a co-administración de drogas que bloquean el CYP3A4. Esta importante seguridad en el tratamiento bajo estatinas se ve refrendada en los estudios de tratamiento intensivo en prevención secundaria.

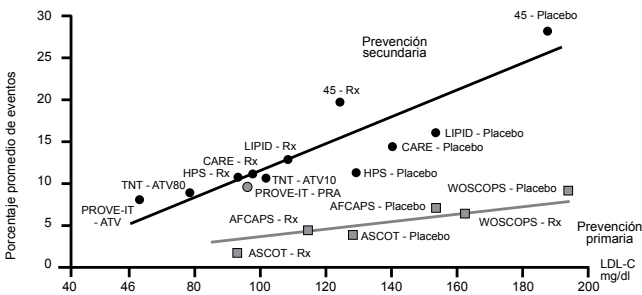


Fig. 2 Principales estudios en prevención primaria y secundaria. Es claro que el beneficio en la prevención de eventos cardiovasculares depende directamente del nivel de LDL-C alcanzado sin avizorar un límite bajo de LDL-C. Adaptado de: Rosensen RS. Exp Opin Emerg Drugs 2004; 9:269-279 y de La Rosa JC.

EN SUMA

Ningún otro fármaco ha reducido tanto la morbimortalidad CV como las estatinas. Las estatinas siguen siendo el tratamiento de elección para reducir el RCV. En el momen-

to actual, no existe un objetivo numérico a alcanzar con el descenso del LDL-C. Más que considerar niveles previos de colesterol, se debe valorar el riesgo global del paciente en la decisión de indicar estatinas, el beneficio se asocia al descenso absoluto del LDL-C. Los efectos precoces en tratamiento post-ECA se relacionan con sus efectos antiinflamatorios, además de descender el colesterol. El tratamiento intensivo (altas dosis) debe iniciarse en los primeros 10 días siguientes al evento ECA. Los tratamientos intensivos prolongados en pacientes con alto RCV han demostrado seguridad y eficacia en reducción del RCV.

Finalmente, los efectos adversos severos son excepcionales y probablemente se asocien a una interacción farmacológica no recomendada. La seguridad de estas drogas, tanto en prevención primaria como secundaria es muy alta.

BIBLIOGRAFÍA

- Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 Suppl 3: S2-9.
- US Department of Health and Human Services. Physical activity and health: report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 1996.
- Ford ES, Ajani UA., Croft JB, Critchley JA, Phil D, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WS and Capewell S. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *NEJM* 2007; 356: 2388-2398
- Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Área de Epidemiología y Programación. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Uruguay (1999). Estudio comparativo de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio. Uruguay y doce países de América y Europa. Montevideo: CHSCV, 2002: 1-156.
- World Health Organization. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Geneva: WHO, 1993.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB; Brewer HB, Clark JLT; Hunninghake DB; Pasternak RC; Smith SC, Stone JNJ, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. *Circulation*. 2004;110:227-239
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 344 (8934):1383-1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333(20):1301-1307.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Kulbertus H, Scheen AJ. The PROSPER Study (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk). *Rev Med Liege*. 2002; 57(12):809-813.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs. Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, O' Stergren J, for the 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-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. (Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) study) *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
- O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2142-2146.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent-clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. 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.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405-1410.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1411-1416.
- De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-1316.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. 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.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcome trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 82: 438-445.
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *NEJM* 2002; 346, 539-540
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006, 97 (8A) 52C-60C.