

La riduzione del rischio di nuovi eventi dopo sindrome coronarica acuta: qual è il ruolo delle statine?

Stefano Urbinati, Graziana Labanti, Simona Gambetti

U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Bellaria, Bologna

Key words:

Acute coronary syndrome;
Cholesterol; Statins.

After 10 years of studies on statins in acute coronary syndromes what have we learned? 1) The use of statins in acute coronary syndromes reduces coronary events during follow-up; 2) an "intensive" strategy based on the use of potent high dosage statins is effective on 4 to 6 months prognosis, nevertheless side effects and drug withdrawal are frequent; 3) beyond the usual paradigm "the lower the better", the new paradigm of "long term sustainability" should be developed, adopting adequate strategies; 4) a target-oriented study on statins in acute coronary syndrome is desirable, to evaluate which LDL values should be achieved or maintained for the best prognostic benefit.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 3): 225-265)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Urbinati

U.O.C. di Cardiologia,
Ospedale Bellaria

Via Altura, 3
40139 Bologna

E-mail: stefano.urbinati@
ausl.bo.it

Fino alla fine degli anni '90 i trial realizzati con le statine prevedevano il loro utilizzo solo in pazienti con coronaropatia stabile e in questo contesto avevano documentato un beneficio prognostico che compariva tardivamente, in media dopo 1-2 anni. In quegli anni le statine erano usate in meno di un terzo dei pazienti dimessi dalle Cardiologie¹ e le motivazioni a supporto dell'uso delle statine dopo un ricovero per sindrome coronarica acuta (SCA) erano da ricercare nel fatto che i pazienti trattati con statine prima della dimissione avevano un'aderenza nel lungo termine con positive ricadute sulla prognosi².

In quegli stessi anni una serie di studi sperimentali ha ipotizzato che le statine potessero agire sulla funzione endoteliale³, sulla prevenzione della trombosi⁴ e sulla componente infiammatoria⁵, locale o sistemica, costituendo il razionale per il loro utilizzo anche nelle SCA. Negli anni successivi una serie di studi avrebbe testato questa ipotesi con risultati che hanno portato ad un utilizzo sistematico delle statine anche in questo contesto.

Le statine nelle sindromi coronariche acute: il ruolo della somministrazione "precoce"

Gli studi realizzati negli ultimi 10-15 anni nei pazienti con SCA possono essere classificati sulla base della precocità con cui è stata somministrata la statina dopo l'evento coronarico acuto (Tabella 1)⁶⁻⁸. Va innanzitutto sottolineato che quando si parla di somministrazione

"precoce" ci si riferisce ad una somministrazione entro i primi giorni dall'evento e mai nelle prime ore. A conferma di quest'assunto Saab et al.⁹ hanno dimostrato che non c'è nessun vantaggio prognostico nel somministrare una statina nelle prime 24h dopo una SCA.

Lo studio MIRACL⁶ è stato il primo grande trial che ha dimostrato come la somministrazione di una statina potente come atorvastatina, al dosaggio di 80 mg, entro 24-96h dall'evento, in media dopo 63h, sia in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza degli eventi che compongono l'endpoint primario (morte, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco non fatale e ischemia miocardica ricorrente che richiede la ospedalizzazione) dopo un follow-up di 4 mesi. È utile considerare che durante questo studio il livello medio di colesterolemia LDL nel gruppo di trattamento (osservato a 6 settimane, poi costante nel tempo) è sceso del 40%, da 124 mg/dl a 72 mg/dl, mentre le HDL erano rimaste sostanzialmente invariate. Se si considera il "peso" delle diverse componenti dell'endpoint combinato si osserva che la significatività si ragguaglia per l'ischemia ricorrente, cioè per l'endpoint *soft*, e non per gli endpoint *hard* (morte, infarto miocardico, arresto cardiaco). Tra gli endpoint secondari spicca la riduzione significativa dell'incidenza di ictus fatale e non fatale.

Successivamente al MIRACL è stato pubblicato lo studio AtoZ⁷ che ha utilizzato simvastatina al dosaggio di 40-80 mg. Rispetto al MIRACL era prevista una somministrazione più tardiva (entro 1 mese) ed un follow-up più

Tabella 1. Studi sul ruolo prognostico di una somministrazione precoce di statine dopo sindrome coronarica acuta⁶⁻⁸.

| |
|--|
| Inizio "precoce" |
| MIRACL ⁶ (24-96h, media 63h, poi per 4 mesi) |
| Inizio "tardivo" |
| A to Z ⁷ (<1 mese, poi per 2 anni) |
| PROVE-IT ⁸ (<10 giorni, media 7 giorni, poi per 2 anni) |

lungo, di 2 anni. Durante lo studio le LDL nel gruppo randomizzato a trattamento intensivo sono scese da 112 mg/dl a 69 mg/dl. Al termine del follow-up si è osservata una riduzione dell'11% degli eventi che componevano l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ischemia miocardica richiedente il ricovero e ictus) senza raggiungere la significatività statistica.

Nel 2006 Briel et al.¹⁰ hanno pubblicato una metanalisi, relativa ai 12 trial disponibili sulla somministrazione precoce di statine nella SCA (entro 1-10 giorni) per un totale di 13 024 pazienti, la maggior parte dei quali arruolati negli studi MIRACL (3086 pazienti) con atorvastatina 80 mg, PACT (3408 pazienti) con pravastatina 20-40 mg e AtoZ (4497 pazienti) con simvastatina 40-80 mg. Tutti gli studi erano contro placebo. La metanalisi non ha evidenziato una riduzione significativa degli endpoint primari né a 1 né a 4 mesi. Tra gli endpoint secondari risultava significativamente ridotta solo l'incidenza di angina instabile dopo 4 mesi.

Il caso del PROVE-IT: trattamento "intensivo" vs "moderato"

L'approccio al problema, dopo questi primi studi dal risultato non conclusivo, è stato modificato dallo studio PROVE-IT, una delle periodiche intuizioni di Eugene Braunwald⁸. Le evidenze accumulate sulle proprietà pleiotropiche o emoreologiche delle statine infatti suggerivano che nel trattamento dei pazienti con SCA il risultato non dipendesse dalla statina utilizzata e quindi dal livello di riduzione della colesterolemia LDL. In pratica si ipotizzava che le qualità antinfiammatorie e antitrombotiche delle statine fossero indipendenti dall'efficacia sulle LDL, sfidando l'assioma *the lower the better*. Questo è stato il rationale dello studio PROVE-IT TIMI-22 che ha arruolato oltre 4000 pazienti e che non va inteso come un confronto tra due farmaci, ma tra due diverse strategie: una "intensiva" basata sulla somministrazione di una statina potente come atorvastatina ad un dosaggio alto (80 mg), l'altra "moderata" basata sulla somministrazione di una statina meno potente come pravastatina ad un dosaggio più basso (40 mg). I pazienti venivano arruolati dopo la stabilizzazione clinica, entro 10 giorni dall'evento acuto e il *follow-up* previsto è stato di 2 anni.

Lo studio PROVE IT, durante il quale il dosaggio delle LDL era sceso da 106 a 62 mg/dl nel gruppo trattamento "intensivo" e a 95 mg/dl nel gruppo trattamento "moderato", ha evidenziato una riduzione significativa del 16% dell'endpoint combinato morte, infarto non fatale, ischemia che richiede ospedalizzazione, ictus e rivascolarizzazione coronarica. Le curve si separano in maniera da raggiungere la significatività dopo circa 4 mesi dall'evento acuto e, ri-

spetto al MIRACL, è interessante notare che la significatività è stata raggiunta anche per le componenti *hard* dell'endpoint primario, come morte o infarto miocardico.

Lo studio PROVE-IT si è rivelato fondamentale nella storia delle statine nelle SCA, perché ha bocciato l'ipotesi di una equivalenza di efficacia tra le statine quando somministrate precocemente dopo una SCA, confermando invece che anche in questo contesto è valido il paradigma *"the lower the better"*.

Successive metanalisi che, come quella di Hulten et al.¹¹, hanno considerato lo studio PROVE-IT con quelli tradizionali, non sono metodologicamente corrette, né concettualmente utili perché associano studi effettuati con diverse strategie. Più interessante è invece la metanalisi proposta da Cannon et al.¹², cioè dagli stessi autori del PROVE-IT TIMI-22, in cui il PROVE-IT è stato considerato insieme con AtoZ, TNT e IDEAL. Gli autori infatti hanno considerato studi in cui sono state confrontate due strategie, una "intensiva" e una "moderata", indipendentemente dal contesto clinico, cioè considerando sia studi come PROVE-IT e AtoZ, in cui le statine sono state somministrate in acuto, che altri come IDEAL e TNT in cui sono state testate nella coronaropatia stabile. Nell'IDEAL¹³, che ha arruolato 8888 pazienti stabili seguiti per un follow-up di 4.8 anni, la strategia "intensiva" era rappresentata da atorvastatina 80 mg e quella "moderata" da simvastatina 20 mg, mentre nel TNT¹⁴, che ha arruolato 10 000 pazienti seguiti per 4.9 anni, la strategia "intensiva" era ancora rappresentata da atorvastatina 80 mg e quella "moderata" da atorvastatina 10 mg. Nello studio IDEAL le LDL basali erano 122 mg/dl e sono scese a 81 mg/dl nel gruppo trattamento intensivo e a 104 mg/dl nel gruppo di controllo, mentre nel TNT le LDL basali erano 152 mg/dl e sono scese a 77 mg/dl nel gruppo intensivo e a 101 mg/dl nel gruppo di controllo. Nello studio TNT si era osservata una riduzione significativa dell'endpoint combinato, mentre dallo studio IDEAL non erano emerse differenze significative.

Nel complesso la *pooled analysis*, che riguardava più di 100 000 casi/anno, ha dimostrato che, partendo da un valore di LDL basale di 130 mg/dl, i trattamenti "intensivi" determinavano una riduzione media del 42% portando le LDL a 75 mg/dl, mentre i trattamenti "moderati" determinavano una riduzione media del 22% abbassando le LDL a 101 mg/dl. L'endpoint *hard*, morte coronarica o infarto miocardico, era ridotto significativamente in 1 studio su 4 (TNT) ed è risultato significativamente ridotto (-16%) nella *pooled analysis*, mentre l'endpoint morte coronarica o qualsiasi evento cardiovascolare era significativamente ridotto in 3 studi su 4 (eccetto l'AtoZ) ed è risultato significativamente ridotto anche nella *pooled analysis* (-16%). Inoltre, a fronte di una riduzione significativa degli ictus ottenuta nella metanalisi, solo il TNT aveva ottenuto una riduzione significativa. Questo risultato conferma precedenti osservazioni secondo le quali il paziente con SCA presenta spesso anche lesioni carotidiche in fase instabile, che possono essere potenziale causa di ischemia cerebrale durante un follow-up relativamente breve.

Infine Murphy et al.¹⁵ hanno pubblicato una metanalisi che tiene conto solo dei 2 studi in acuto, cioè il PROVE-IT e l'AtoZ, dimostrando una riduzione significativa sia della mortalità totale (-23%) sia della mortalità cardiovascolare (-24%) (Figura 1)¹⁵.

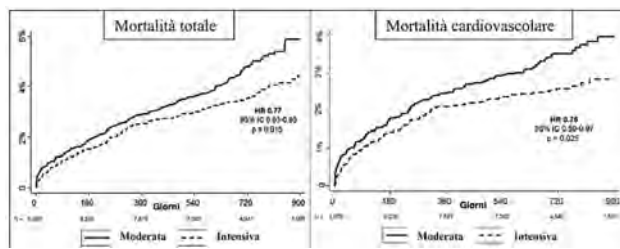


Figura 1. Metanalisi dell'effetto sulla prognosi di una strategia di terapia con statine "intensiva" vs "moderata" nelle sindromi coronariche acute.

HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.

Da Murphy et al.¹⁵, modificata.

In pratica gli insegnamenti di questa fondamentale analisi sono due:

- quando viene somministrata nei pazienti con SCA, la terapia con statine deve essere iniziata quando il paziente è già stabilizzato (le linee guida suggeriscono tra 1 e 4 giorni dall'evento coronarico acuto): per questo gli autori hanno ritenuto metodologicamente corretto associare nella loro *pooled analysis* anche studi effettuati in pazienti stabili;
- la *pooled analysis* conferma la teoria "the lower the better" e cioè che i risultati ottenuti sono in funzione dell'abbassamento delle LDL. L'ipotesi formulata dai *CTT collaborators* è che una riduzione di 1.8 mg/dl di LDL corrisponda ad una riduzione dell'1% degli eventi cardiovascolari¹⁶, confermata dalla *pooled analysis* (in cui a fronte di una riduzione prevista degli eventi del 14% si è osservata una riduzione del 16%). Kinlay¹⁷ nella sua metanalisi ha dimostrato che non c'è un effetto significativo e aggiuntivo della proteina C-reattiva, una volta che il risultato dei trial è stato corretto per il valore delle LDL, argomento sul quale è in corso un appassionante dibattito non ancora risolto¹⁸.

L'utilizzo delle statine dopo una sindrome coronarica acuta: il comportamento dei cardiologi italiani

Negli anni successivi alla pubblicazione degli studi che hanno supportato l'utilizzo delle statine nella SCA c'è stato un progressivo recepimento di questo messaggio e, attraverso diverse indagini effettuate nelle Cardiologie italiane, è stato possibile osservare (Tabella 2) come l'uso delle statine

Tabella 2. Prevalenza di utilizzo delle statine dopo sindrome coronarica acuta nei registri italiani.

Da Urbinati et al., dati non pubblicati.

| Studi | Prevalenza uso statine (%) |
|----------------------------|----------------------------|
| BLITZ 2, 2003 | 61 |
| BLITZ 3, 2006 | 77 |
| IN-ACS, 2007 | 74-76 |
| ICAROS ^a , 2009 | 68-89.5 |
| BLITZ 4, 2009 | 91.3 |

^ai dati dell'ICAROS si riferiscono ad un *setting* di Cardiologia Riabilitativa.

ne pre-dimissione sia passato dal 61% del BLITZ 2 del 2003 al sorprendente 91.3% del BLITZ 4 del 2009 (Urbinati et al., dati non pubblicati).

Nel BLITZ 4 atorvastatina è stata la statina più usata, nel 63.6% dei casi, seguita da simvastatina con il 13.5% e rosuvastatina nel 10.6%. Per quanto riguarda i dosaggi si segnala che atorvastatina viene utilizzata ad un dosaggio medio di 49.2 mg, sensibilmente minore, cioè, rispetto a quello utilizzato negli studi, simvastatina è stata usata ad un dosaggio medio di 30.7 mg e rosuvastatina ad un dosaggio medio di 15.4 mg. A tale proposito è interessante osservare che nel recente studio CENTAURUS¹⁹, che ha confrontato gli effetti di rosuvastatina 20 mg e atorvastatina 80 mg sulle diverse componenti lipidiche, in particolare sul rapporto tra le apolipoproteine B e A-I, i due trattamenti sono risultati sovrapponibili in termini di riduzione delle LDL e modificazione di tale rapporto (Figura 2)¹⁹.

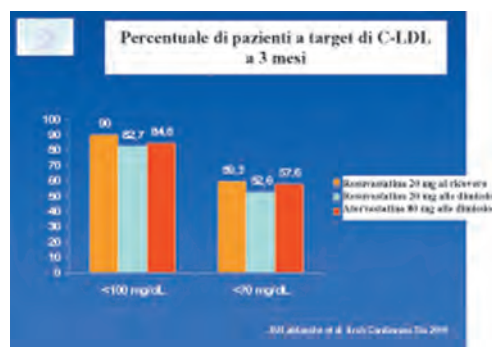


Figura 2. Confronto dell'efficacia di atorvastatina 80 mg vs rosuvastatina 20 mg sulla colesterolemia LDL nelle sindromi coronariche acute. C-LDL = colesterolo LDL.

Da Lablanche et al.¹⁹, modificata.

L'efficacia delle statine è connessa alla sostenibilità a lungo termine

Negli stessi anni in cui gli studi dimostravano l'efficacia delle statine nella SCA, il mondo cardiologico è stato scosso da una serie di studi che hanno dimostrato che alcune terapie, tra cui le statine, vengono inappropriatamente sospese precocemente nei pazienti dimessi dopo SCA. In particolare l'ampio studio americano PREMIER²⁰ ha dimostrato che circa il 30% dei soggetti sospende i principali trattamenti entro 3 mesi. Studi effettuati in realtà europee e italiane hanno confermato tale risultato.

Questi dati devono destare grande preoccupazione soprattutto alla luce di altri studi (Figura 3)²¹, che hanno confermato che i pazienti che interrompono la terapia con statine hanno un rischio di nuovi eventi coronarici molto elevato, nel complesso maggiore a quello dei pazienti che non le hanno mai assunte.

Alla luce di questi dati, è opportuno riconsiderare l'elevata percentuale di *drop-out* osservata nel PROVE-IT e nell'AtoZ, pari a circa il 30%, che è da considerarsi molto elevata se si considera che si è verificata nell'ambito di un trial controllato e non nel mondo reale, in cui la percentuale di sospensioni dei farmaci è più alta. Queste osservazioni sono in linea con quanto sostenevano già Cannon et al.⁸ nel-

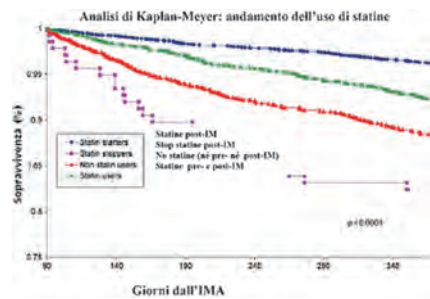


Figura 3. Effetto sulla sopravvivenza del mancato utilizzo o della precoce sospensione delle statine dopo sindrome coronarica acuta. IM = infarto miocardico; IMA = infarto miocardico acuto. Da Daskalopoulou et al.²¹, modificata.

la discussione dello studio PROVE-IT in cui si sottolineava l'importanza di garantire un'adeguata aderenza a lungo termine.

Morrissey et al.²² hanno recentemente esaminato questo problema rilevando che la probabilità di avere un valore di transaminasi triplicato era risultata significativamente maggiore nei pazienti arruolati a trattamento "intensivo" rispetto che "moderato" sia nel MIRACL (2.5 vs 0.6, OR 4.3-2.1-8.9), che nell'AtoZ (0.8 vs 0.3- OR 2.3-1-5.3) e nel PROVE-IT (3.3 vs 1.1, OR 3-1.8-4.8), mentre un aumento significativo delle creatinofosforinasi era risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con 80 mg di simvastatina nell'AtoZ (0.4 vs 0.04, OR 8.9-1.1-70) in cui sono stati osservati 53 casi di miopatia (contro i 3 casi osservati con simvastatina 20 mg) determinando praticamente una bocciatura definitiva di questo dosaggio nella pratica clinica. Le metanalisi che hanno confrontato una strategia "intensiva" con una "moderata" hanno evidenziato con la prima un aumento di 2-4 volte degli effetti collaterali epatici e muscolari con una probabilità elevata di sospensione del farmaco stesso^{23,24}.

Gli autori, nella loro analisi, arrivano a concludere che la necessità di garantire un'adeguata aderenza durante il medio-lungo termine è così importante che, se da un lato è fondamentale somministrare una statina a tutti i pazienti con recente SCA, indipendentemente dalle LDL basali, ponendosi come obiettivo quello di raggiungere una colesterolemia LDL *target* <70-75 mg/dl, dall'altro il timore di avere problemi di aderenza, potrebbe consigliare di evitare statine ad alto dosaggio in partenza, malgrado le evidenze disponibili, preferendo dosaggi più bassi più sostenibili a lungo termine (atorvastatina 40 mg oppure rosuvastatina 20 mg che secondo lo studio CENTAURUS è in grado di determinare una riduzione di LDL simile a quella di atorvastatina 80 mg).

Dal paradigma secondo il quale la terapia del paziente dopo SCA deve essere "intensiva", come dimostrato dal PROVE-IT, si potrebbe passare ad un nuovo paradigma, quello della "sostenibilità" che tenga conto della necessità di garantire un'aderenza a lungo termine.

Infine, riguardo ai *target* da raggiungere si deve lamentare il fatto che tutti i trial a disposizione hanno confrontato strategie farmacologiche basate su dosi fisse di statine e che nessuno ha finora realizzato uno studio *target-oriented*, cioè con dosaggi aggiustati in base ai valori di LDL (per esempio per stabilire se sia meglio raggiungere/mantenere

valori di colesterolemia LDL <80 mg/dl, <70 mg/dl o <60 mg/dl). Sebbene alcuni ricercatori esprimano dei dubbi sulla reale conoscenza dei *target* da raggiungere²⁵ la curva di regressione lineare che congiunge i risultati ottenuti nei trial di prevenzione primaria e secondaria fa ipotizzare che il valore di LDL "ottimale" da raggiungere potrebbe essere <40 mg/dl. Finora lo studio in cui si sono stati raggiunti in assoluto i valori di LDL più bassi, lo studio JUPITER²⁶, effettuato in un *setting* di prevenzione primaria, ha confermato la validità di questa impostazione.

Riassunto

A circa 10 anni dalla prima pubblicazione degli studi sulle statine nella sindrome coronarica acuta (SCA) possiamo così sintetizzarne lo stato dell'arte: 1) la somministrazione di statine nei primi giorni dopo una SCA riduce gli eventi coronarici nel follow-up a medio-lungo termine; 2) una strategia "intensiva", basata sull'utilizzo di statine potenti ad alto dosaggio, che ha permesso di raggiungere valori di LDL <70 mg/dl si è dimostrata più efficace sulla prognosi, con risultati che diventano visibili dopo 4-6 mesi, a prezzo di una percentuale non irrilevante di effetti collaterali e di sospensione dei farmaci; 3) accanto al paradigma *the lower the better*, deve essere tenuto in gran conto il tema della "sostenibilità" della terapia a medio-lungo termine, con l'adozione di strategie che vadano in questa direzione; 4) infine, sarebbe auspicabile uno studio sulle statine nella SCA che sia *target-oriented* per valutare quali siano i valori di LDL da raggiungere/mantenere per avere il massimo beneficio prognostico.

Parole chiave: Colesterolo; Sindrome coronarica acuta; Statine.

Bibliografia

1. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al, for the National Registry of Myocardial Infarction-4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005; 96: 611-16.
2. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.
3. Tamai O, Matsukoa H, Itabe H, et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76-82.
4. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995; 92: 3172-7.
5. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191-3.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
7. 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: 1307-16.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the PROVE-IT/TIMI 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
9. Saab FA, Eagle KA, Kline-Rogers E, Fang J, Otten R, Mukher-

- jee D, for the Michigan Cardiovascular Outcomes Research and Reporting Program of the University of Michigan Cardiovascular Center. Comparison of outcomes in acute coronary syndromes in patients receiving statins within 24 hours of onset versus at later times. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1166-8.
10. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JAMA* 2006; 295: 2046-56.
 11. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villness TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1814-21.
 12. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-45.
 13. 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: 2437-45.
 14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al, for the TNT Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
 15. Murphy SA, Cannon CP, Braunwald E, 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: 1047-51.
 16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al, for the 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: 1267-78.
 17. Kinlay S. Low-density lipoprotein dependent and independent effects of cholesterol lowering therapies on C-reactive protein. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2003-9.
 18. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, for the PROVE-IT TIMI 22 Investigators. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8.
 19. Lablanche JM, Leone A, Merkely B, et al, for the CENTAURUS Investigators. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 160-9.
 20. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Int Med* 2006; 166: 1842-6.
 21. Daskalopoulou SS, Delaney JAC, Filion KB et al. Discontinuation of statin therapy following acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2083-91.
 22. Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. Statins in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1425-33.
 23. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 26-35.
 24. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007; 93: 914-21.
 25. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Arch Intern Med* 2006; 145: 520-30.
 26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.