

アトルバスタチンとプラバスタチン前投与が 経皮的冠動脈インターベンションに伴う 心筋逸脱酵素の上昇に及ぼす影響

Impact of Atorvastatin and Pravastatin on Creatine Kinase Elevation after Elective Percutaneous Coronary Intervention

世良 英子^{1,*} 南都 伸介^{1,2} 上松 正朗¹ 両角 隆一¹ 渡部 徹也¹ 栗田 政樹¹ 大西 俊成¹ 飯田 修¹
小谷 順一² 永田 正毅¹

Fusako SERA, MD^{1,*}, Shinsuke NANTO, MD, PhD, FJCC^{1,2}, Masaaki UEMATSU, MD, PhD, FJCC¹,
Takakazu MOROZUMI, MD, PhD¹, Tetsuya WATANABE, MD, PhD¹, Masaki AWATA, MD¹, Toshinari ONISHI, MD¹,
Osamu IIDA, MD¹, Jun-ichi KOTANI, MD, PhD², Seiki NAGATA, MD, PhD, FJCC¹

¹ 関西労災病院循環器科, ² 大阪大学医学系研究科先進心血管治療学講座

要 約

目的 待機的経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後のクレアチンキナーゼ (CK) の上昇は、予後不良因子と報告されている。スタチン系薬剤は、脂質低下作用以外に多面的作用を有しており、PCIに伴う心筋障害を抑制することが報告されている。今回我々は、PCIに伴う心筋障害抑制効果におけるスタチン系薬剤間での差異を検討した。

方法 待機的PCIに成功し、術前4週間以上、プラバスタチンあるいはアトルバスタチンのいずれかを服用し、術後24時間以内に採血にて心筋逸脱酵素を評価し得た33症例を対象とした (プラバスタチン14例, アトルバスタチン19例)。スタチン系薬剤により2群に分け、PCIに関わる合併症 (冠解離, 血流低下, 塞栓症の出現など) につき比較, 検討を行った。

結果 術前の血清脂質値 (総コレステロール値, LDLコレステロール値) に有意な差は認めなかった (199 ± 39 mg/dl vs. 197 ± 51 mg/dl, n.s., 122 ± 38 mg/dl vs. 126 ± 53 mg/dl, n.s.)。患者背景, 病変背景, 治療手技に関しても有意な差はなく, 冠解離, 血流低下の出現に関しても同等であった。病変長および初期獲得径においても有意な差はなかったが (9.2 ± 4.8 mm vs. 12.4 ± 9.8 mm, n.s., 2.2 ± 0.4 mm vs. 2.4 ± 0.7 mm, n.s.), アトルバスタチン群では, 術後CK-MB値が正常上限を超えた症例が有意に少なかった (43% vs. 11% $p=0.047$)。また, 術後のCK-MB値は, アトルバスタチン群にて有意に低値であった (23.4 ± 14.7 IU/l vs. 11.6 ± 6.4 IU/l, $p=0.006$)。

結論 スタチン系薬剤の選択は, PCIに関連した心筋逸脱酵素の上昇に影響を与えた。

<Keywords> Coronary artery disease Angioplasty
Cholesterol lowering drugs (pravastatin, atorvastatin)
Creatine kinase

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 19–25

はじめに

待機的経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) 後のクレアチンキナーゼ (creatinine kinase: CK) の上昇は、予後不良因子とされている¹⁾。主要な側枝閉塞等による胸痛や新たな異常Q波の出現を伴うCKの著明な上昇のみならず、基準値の1倍から3倍の範

囲における無症候性の軽度なCKの上昇もまた長期予後へ影響することが報告されている²⁾。CK-MB分画 (CK-MB) は、心筋障害をより特異的に反映する指標であり、PCI後のCK-MBの上昇は、CKと同様に長期予後へ影響する³⁻⁴⁾。PCI後のCKおよびCK-MBの上昇は、側枝の閉塞や末梢塞栓による心筋壊死を反映している⁵⁾。このようなPCIに伴う心筋逸脱酵素の上昇に関与する因子としては、ステント留置やアテレクトミーといった手技の影響のみならず、プラーク量やプラークの脆弱性、局所の炎症反応等が考えられている⁶⁻⁹⁾。スタチン系薬剤はコレステロール合成経路の律速段階である

* 関西労災病院循環器科
660-8511 尼崎市稲葉荘 3-1-69
E-mail: sera@kanrou.net

2008年2月15日受付, 2008年3月11日改訂, 2008年3月13日受理

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A 還元酵素を阻害することにより血清コレステロール低下作用を有する。大規模臨床試験より、スタチン系薬剤の冠動脈イベント発症予防や予後改善効果が明らかとなり¹⁰⁻¹³、虚血性心疾患の治療においてスタチン系薬剤によるコレステロール低下療法の重要性が認識されるようになった。一方で、プラーク伸展抑制、抗炎症作用など、スタチン系薬剤には、コレステロール低下作用以外の多面的効果も報告されている¹⁴⁻¹⁶。近年、アトルバスタチンによるPCI時の心筋障害抑制効果を検討した無作為試験によって、アトルバスタチン内服によりプラセボ群に比し、PCI後のCK-MB上昇、すなわち心筋壊死が有意に抑制されることが報告された¹⁷。しかしながら、待機的PCIに伴う心筋障害の抑制効果に関し、スタチン系薬剤間での違いは明らかではない。そこで我々は、異なるスタチン系薬剤によるPCI時の心筋障害抑制効果を比較検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は2004年2月から2005年3月までに当院にて待機的PCIを施行された患者のうち、術前4週間以上、アトルバスタチン(10 mg/日)あるいはプラバスタチン(10 mg/日)のいずれかを服用し、PCI施行後10-24時間後に採血にて心筋逸脱酵素を評価し得た33症例とした。全例において文書にて研究への参加の同意を得た。発症1週間以内の心筋梗塞症例、不安定狭心症症例のうち術前より血清CK値の上昇(基準値168 IU/l以上)を認めた症例、アテレクトミー(ローターブレード、定方向性冠動脈粥腫切除術)施行症例、一期的多枝治療症例、PCI不成功症例は、本検討より除外した。最終造影における標的血管の血流をTIMIフローグレードにて評価し、グレード3をPCI成功と定義した。高血圧症の診断基準は、降圧薬の服用者、または収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上とした。糖尿病は、経口血糖降下薬あるいはインスリン治療を受けている者、またはHbA1c 6.5%以上と定義した。

2. 方法

PCI前より内服していたスタチン系薬剤の違いにより、アトルバスタチン内服群(19症例)およびプラバスタチン内服群(14症例)の2群に分け、PCIに関連した合併症を比較検討した。評価項目は、冠動脈造影上の冠解離、冠破裂、一過性造影遅延、側枝消失の有無、術後採血でのCK-MB値

Table 1 Patient characteristics.

	Pravastatin	Atorvastatin	<i>p</i>
Patients, <i>n</i>	14	19	
Age, years	66 ± 11	58 ± 11	0.051
Male gender	9 (64)	14 (74)	0.7
Unstable angina	1 (7)	1 (5)	1.0
Multivessel disease	4 (29)	8 (42)	0.5
Prior MI	5 (36)	12 (63)	0.2
Prior CABG	1 (7)	1 (5)	1.0
Prior PCI	10 (71)	10 (53)	0.3
Hypertension	11 (79)	17 (89)	0.6
Diabetes mellitus	4 (29)	11 (58)	0.2
Smoking	7 (50)	9 (47)	1.0
Total cholesterol, mg/dl	199 ± 39	197 ± 51	0.9
LDL-cholesterol, mg/dl	122 ± 38	126 ± 53	0.8
HDL-cholesterol, mg/dl	50 ± 5	44 ± 10	0.053
Triglyceride, mg/dl	144 ± 68	148 ± 66	0.9

Values are *n* (%) or mean ± SD. MI indicates myocardial infarction. CABG: coronary artery bypass graft, PCI: percutaneous coronary intervention, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein.

とした。33症例中20症例(アトルバスタチン内服群11例、プラバスタチン内服群9例)にて、心筋トロポニンT値の測定も行った。

定量的冠動脈造影は、コンピューターによる自動辺縁描出法を用い、病変部位の対照血管径、最小血管径、%狭窄率および病変長を計測した。

統計解析は、StatView 5.0を用いて行った。連続変数は、平均 ± 標準偏差にて示し、t検定を使用した。名義変数は、 χ^2 検定を行った。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

結果

1. 患者背景

患者背景、冠危険因子においては、2群間に有意な差を認めず、PCI前の血清脂質値も、2群間に有意な差を認めなかった(**Table 1**)。PCI前の併用内服薬に関しては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用が、プラバスタチン内服群に比べアトルバスタチン内服群にて有意に多く認められた(**Table 2**)。

2. 病変および手技背景

病変背景および手技背景を**Table 3**に示す。ステント再狭窄病変は、プラバスタチン内服群に4例(29%)、アトルバ

Table 2 Pre-procedural medicine.

	Pravastatin (n = 14)	Atorvastatin (n = 19)	p
ACEI or ARB	6 (43)	16 (84)	0.02
β -blocker	4 (29)	4 (21)	0.7
Calcium-antagonist	7 (50)	11 (58)	0.7
Aspirin	13 (93)	19 (100)	0.4
Ticlopidine	4 (29)	12 (63)	0.08
Cilostazol	2 (14)	0 (0)	0.2
Warfarin	0 (0)	3 (16)	0.2

Values are n (%) or mean \pm SD. ACEI indicates angiotensin converting enzyme inhibitor.
ARB: angiotensin receptor blocker.

Table 3 Lesion and procedural characteristics.

	Pravastatin (n = 14)	Atorvastatin (n = 19)	p
Target vessel (LAD/LCX/RCA)	7/3/4	6/3/10	0.4
In-stent restenosis	4 (29)	4 (21)	0.7
Stent implantation	11 (79)	16 (84)	1.0
Maximum balloon diameter (mm)	3.3 \pm 0.4	3.3 \pm 0.5	0.7
Maximum stent diameter (mm)	3.1 \pm 0.4	3.4 \pm 0.4	0.7
No. of stents, n	0.9 \pm 0.5	1.4 \pm 0.9	0.06
Total stent length (mm)	16 \pm 11	26 \pm 19	0.09

Values are n (%) or mean \pm SD. LAD indicates left anterior descending artery.
LCX: left circumflex artery, RCA: right coronary artery.

Table 4 Quantitative coronary angiography.

	Pravastatin (n = 14)	Atorvastatin (n = 19)	p
Pre-procedural			
Reference vessel diameter (mm)	2.4 \pm 0.6	2.6 \pm 0.6	0.4
Minimal lumen diameter (mm)	0.7 \pm 0.3	0.9 \pm 0.5	0.3
Diameter stenosis (%)	69 \pm 13	65 \pm 19	0.5
Lesion length (mm)	9.2 \pm 4.8	12.4 \pm 9.8	0.3
Post-procedural			
Minimal lumen diameter (mm)	2.2 \pm 0.4	2.4 \pm 0.7	0.3
Diameter stenosis (%)	20 \pm 6	21 \pm 13	0.8
Balloon-to-artery ratio	1.4 \pm 0.2	1.3 \pm 0.3	0.5

Values are mean \pm SD.

タチン内服群に8例(42%)含まれており、2群間に有意差はなかった。両群ともに、約8割の症例においてステント留置が施行された。最大のバルーン径、ステント径、ステント数、総ステント長において2群間に有意な差はないものの、アトルバスタチン内服群において、ステント数が多く、ステント長が大きい傾向があった。定量的冠動脈造影結果を**Table 4**に示す。PCI前およびPCI後における対照血管径、最小血管径、病変長、狭窄率はいずれも、両群間に有意な差はなかった。PCI前後における狭窄率の変化量に関しても、プラバスタチン内服群にて48 \pm 17%、アトルバスタチン内服群にて44 \pm 16%と有意な差は認めなかった ($p = 0.5$)。

3. 合併症

冠穿孔および標的血管の血流低下は、いずれの群においても認められなかった。冠動脈造影にて確認される冠解離および主要側枝閉塞の頻度は、両群間で同等であった。術

後採血にて、CK-MB値が基準値の上限を超えた症例は、アトルバスタチン内服群にて有意に少なく、術後CK-MB値は、アトルバスタチン内服群にて有意に低値であった (**Table 5, Fig. 1**)。術後トロポニンT値に関しても、アトルバスタチン内服群にて有意に低値であった (**Fig. 2**)。PCI終了より採血施行までの時間は、プラバスタチン内服群にて19 \pm 3時間、アトルバスタチン内服群にて18 \pm 3時間と2群間に有意な差はなかった ($p = 0.7$)。

考 察

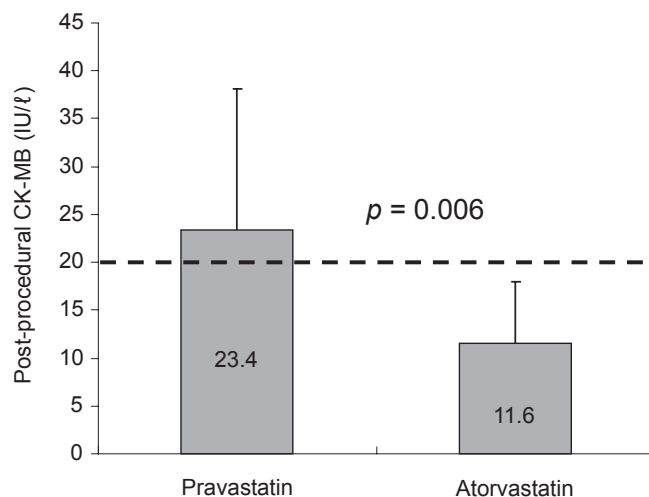
本検討において、異なる2種類のスタチン系薬剤、プラバスタチンとアトルバスタチンの間で、PCIに伴う心筋障害の程度に違いを認め、アトルバスタチン内服下にて、有意に心筋逸脱酵素の上昇が抑えられた。スタチン系薬剤による心筋障害抑制効果は、これまでも報告があるが、いずれもスタチ

Table 5 Complications.

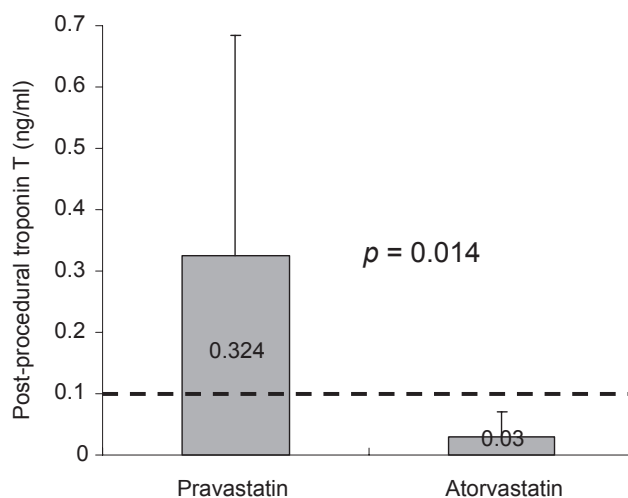
	Pravastatin (n = 14)	Atorvastatin (n = 19)	p
Dissection	3 (21)	5 (26)	1.0
Perforation	0 (0)	0 (0)	—
Transient slow-flow	0 (0)	0 (0)	—
Occlusion of side branches	2 (14)	2 (11)	1.0
Elevation of post-procedural CK-MB	6 (43)	2 (11)	0.047

CK-MB indicates creatine kinase MB, elevation of post-procedural CK-MB was defined as elevation above the upper normal limit (20 IU/ℓ).

ン系薬剤の内服の有無あるいはプラセボとの比較におけるスタチン系薬剤内服の有効性の報告であり、スタチン系薬剤間での効果の違いは明らかではなかった^{17,18)}。本検討で比較検討を行った2種類のスタチン系製剤、プラバスタチンおよびアトルバスタチンはいずれも、大規模臨床試験にて虚血性心疾患における有効性が示されてきた代表的なスタチン系薬剤である¹¹⁻¹³⁾。急性冠症候群を対象とした大規模試験において、プラバスタチンによる標準的脂質低下療法に比べ、アトルバスタチンによる強力な脂質低下療法は、心血管イベントの発症を有意に抑制することが報告され、強力な脂質低下療法が急性冠症候群の予後改善に有効であることが認識されるようになってきている¹⁹⁾。しかしながら、安定型狭心症に対する待機的PCIにおいて、アトルバスタチン内服による心筋障害抑制効果を報告したARMYDA研究¹⁷⁾では、術前の内服期間が7日間と短く、術前の血清脂質コントロールは、プラセボ群との間で有意な差を認めなかった。現在、スタチン系薬剤は多数臨床採用されているが、その効果は脂質低下作用に留まらず、内皮細胞機能の改善²⁰⁾、プラークの安定化や伸展の抑制^{14,21)}、抗炎症作用^{15,16)}など、多岐にわたっており、これらはスタチン系薬剤の多面的効果として注目されている。特に、抗炎症作用に関しては、スタチンが接着分子の中に入り込み、炎症細胞の活性化を抑制することが報告されている²²⁾。また、心筋梗塞の急性期では、接着分子の発現が増加し、炎症細胞と様々な細胞の接着が生じ、微小血管の閉塞 (microvascular obstruction) を来し得ることも報告されており²³⁾、スタチンは細胞接着を抑制することにより微小循環障害を軽減し得る薬剤と考えられている。本検討は、低用量での比較であり、血清脂質コントロールにも改善の余地があるが、プラバスタチン群、アトルバスタチン群の2群間に血清脂質値の違いは認められず、血清脂質コ

**Fig. 1 Post-procedural CK-MB value.**

Post-procedural CK-MB value, which reflects myocardial injury, was significantly lower in the atorvastatin group than the pravastatin group. Black dotted line indicates the upper normal limit (20 IU/ℓ).

**Fig. 2 Post-procedural troponin T value.**

Post-procedural troponin T value was also significantly lower in the atorvastatin group than the pravastatin group. Black dotted line indicates the upper normal limit (0.10 ng/ml)

ントロール以外の要因が関与している可能性が考えられた。待機的PCIに伴う無症候性のCKあるいはCK-MB上昇の頻度は、10%から40%と報告されている^{3,24-25)}。心筋障害の検出に優れている遅延造影核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) を用いた検討において、術後にCK-MBの上昇を認めた症例では、標的血管の灌流域あるいは側枝領域に心筋障害を認め、その範囲とCK-MB値との

相関が報告され、CK-MBの上昇は、側枝閉塞あるいは末梢塞栓による心筋障害であることが明らかとなった⁵⁾。関与因子としては、病変のプラーク量や不安定性などの病変背景⁸⁾、ローターブレードの使用やステントの過拡張などの手技背景⁶⁻⁷⁾、抗凝固療法や炎症反応などの患者背景^{9,26)}が挙げられている。本検討で比較した2種類のスタチン系薬剤の多面的効果に関して、アトルバスタチンは、プラバスタチンに比べ、血清C反応性蛋白値の低下作用が強いことや²⁷⁾、プラーク伸展抑制効果^{28,29)}を有することが報告されている。いずれの効果もPCIに伴う心筋障害抑制効果に寄与する可能性があるが、短期間の内服での効果が報告されていることから、抗炎症作用の違いが、心筋障害抑制効果の差に影響した可能性が考えられる。また、接着分子を介した抗炎症作用に関する報告では、接着分子の結合部位の疎水性により、脂溶性スタチンのほうが水溶性スタチンよりも強い効果が認められたと報告されており²²⁾、水溶性のプラバスタチンと脂溶性のアトルバスタチンの効果の違いに影響している可能性がある。PCI術前の炎症反応と予後の検討において、術前の高感度C反応性蛋白値が高いほど、PCIに伴う心筋逸脱酵素の上昇をきたし易く、スタチンの術前からの内服により、高感度C反応性蛋白値の有意な低下とPCIに伴う心筋障害の出現率の有意な低下を認め、炎症反応と心筋障害との関連が報告されている³⁰⁾。

PCIに伴う心筋逸脱酵素上昇が予後に影響する機序としては、心筋障害領域内のマイクロリエンテリ回路による心室性不整脈の出現、微小末梢塞栓の側副血行障害による心筋虚血耐性の低下など、心筋障害そのものに起因する機序以外に、心筋逸脱酵素の上昇が、いわゆる不安定宿主(vulnerable patient)と呼ばれる心血管イベントを来たしやすき患者背景を反映しており、PCI後の心筋逸脱酵素上昇の程度が、その患者の不安定性(vulnerability)の指標として、その後の予後に影響している可能性も考えられる。スタチン系薬剤の内服は、PCI時の標的病変に局限した作用のみならず、PCI後の患者背景の安定化にも寄与しているのかもしれない。

近年、薬剤溶出性ステントの登場により、ステント内再狭窄の頻度が著しく低下し^{31,32)}、PCI治療の適応が拡大されつつある。その一方で、狭心症患者に対するPCI治療は、内服治療単独との比較において、予後改善効果がなかったとの報告もある³³⁾。心筋虚血の解除のみならず長期予後を視野

に入れた治療の追求において、血清脂質値の正常化に留まらず、多面的効果も考慮したスタチン系薬剤の選択および術前からの投薬の有効性が示唆された。

最後に本検討の限界としては、スタチン製剤の選択において無作為化がなされていないことが挙げられる。患者背景、病変および手技背景において有意な違いは認められなかったが、血清LDLコレステロール値は、アトルバスタチン群にて126 mg/dl、プラバスタチン群にて122 mg/dlであり、血清脂質コントロールには両群ともに改善の余地があった。本検討は、アトルバスタチン、プラバスタチンともに10 mg/日と、本邦における常用量での比較であり、これまで報告されている大規模臨床試験に比べ低用量である。投与量が十分ではない可能性があるため、スタチンの多面的効果の関与を明らかにするためには、十分な血清脂質コントロールを行える投与量での比較検討がさらに必要と考える。併用内服薬においてアンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用に差を認めたが、これまでにこれらの薬剤による心筋障害抑制効果に関する報告はなく、本検討結果には影響しないものと考えられる。

結 論

スタチン系薬剤の選択は、PCIに関連した心筋逸脱酵素の上昇に影響を与えた。

文 献

- 1) Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, Tauke JT, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA* 1997; 277: 461-466.
- 2) Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tchong JE, Ellis SG, Kleiman NS, Ivanhoe RJ, Wang AL, Miller DP, Anderson KM, Califf RM. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin β_3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997; 278: 479-484.
- 3) Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996; 94: 1528-1536.
- 4) Ioannidis JPA, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention: *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1406-1411.
- 5) Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ,

- Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103: 2780-2783.
- 6) Harrington RA, Lincoff AM, Califf RM, Holmes DR Jr, Berdan LG, O'Hanesian MA, Keeler GP, Garratt KN, Ohman EM, Mark DB, Jacobs AK, Topol EJ. Characteristics and consequences of myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT). *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1693-1699.
 - 7) Iakovou I, Mintz GS, Dangas G, Abizaid A, Mehran R, Kobayashi Y, Lansky AJ, Aymong ED, Nikolsky E, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Increased CK-MB release is a "trade-off" for optimal stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1900-1905.
 - 8) Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000; 101: 604-610.
 - 9) Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Association of systemic inflammatory state with troponin I elevation after elective uncomplicated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 89: 981-983.
 - 10) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
 - 11) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
 - 12) 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.
 - 13) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (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: 1711-1718.
 - 14) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, Daida H. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061-1068.
 - 15) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
 - 16) Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-1935.
 - 17) Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G; ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674-678.
 - 18) Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107: 1750-1756.
 - 19) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
 - 20) Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation*. 2001; 103: 113-118.
 - 21) Tahara N, Kai H, Ishibashi M, Nakaura H, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N, Imaizumi T. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1825-1831.
 - 22) Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, Cottens S, Takada Y, Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7:687-692.
 - 23) Kawamura A, Miura S, Murayama T, Iwata A, Nishikawa H, Matsuo Y, Tsuchiya Y, Matsuo K, Tsuji E, Saku K. Changes in the expression of leukocyte adhesion molecules throughout the acute phase of myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11:29-34.
 - 24) Klein LW, Kramer BL, Howard E, Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 621-626.
 - 25) Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Topol EJ. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2002; 23: 869-876.
 - 26) Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite

- clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1122-1126.
- 27) Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
- 28) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071-1080.
- 29) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
- 30) Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107: 1750-1756.
- 31) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
- 32) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent versus standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
- 33) 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, Gosselin 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* 2007; 356: 1503-1516.