

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A JUPITER-VIZSGÁLAT ÖSSZEFOGLALÓJA

A GYULLADÁSOS BIOMARKER HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (HS-CRP) EMELKEDETT SZINTJE NÖVELI A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK KOCKÁZATÁT. A HS-CRP SZINTJÉT A STATINTERÁPIA CSÖKKENTI. A JUPITER EGY OLYAN RANDOMIZÁLT KLINIKAI VIZSGÁLAT, AMELY 20 MG ROSUVASTATIN KEZELÉS (N=8901) HATÁSÁT VIZSGÁLTA PLACEBÓHOZ VISZONYÍTVA (N=8901) PILLANATNYILAG EGÉSZSÉGES, NORMÁL LIPIDSZINTEKKEL, DE MÉRSÉKELTEN EMELKEDETT HS-CRP RENDELKEZŐ EGYÉNEKEN. A ROSUVASTATIN AZ LDL-KOLESZTERINSZINTJÉT 50%-KAL, A HS-CRP SZINTET 37%-KAL CSÖKKENTETTE. AZ 5 ÉVRE TERVEZETT VIZSGÁLATOT ÁTLAGOSAN 1,9 ÉVES KÖVETÉS UTÁN LEZÁRTÁK A ROSUVASTATIN CSOPORTBAN JELENTKEZŐ EGYÉRTELMŰEN KEDVEZŐBB HATÁSOK MIATT. A PLACEBOCSOPORTHOZ KÉPEST A ROSUVASTATIN AZ ÖSSZETETT PRIMER VÉGPONTOK ESETÉN 44%-KAL CSÖKKENTETTE A RELATÍV KOCKÁZATOT, A MIOKARDIÁLIS INFARKTUS ESETÉN 54%-OS, A STROKE ESETÉN 48%-OS, A REVASZKULARIZÁCIÓS BEAVATKOZÁSOK ÉS INSTABIL ANGINA MIATTI HOSPITALIZÁCIÓK ESETÉN 47%-OS, A MAJOR KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK (MIOKARDIÁLIS INFARKTUS, STROKE ÉS HALÁLOZÁS) ESETÉN 47%-OS, A BÁRMELY OKBÓL BEKÖVETKEZETT HALÁL ESETÉN 20%-OS RELATÍV KOCKÁZATCSÖKKENÉST TAPASZTALTAK A ROSUVASTATIN CSOPORTBAN. AZ EGYETLEN MELLÉKHATÁS A BELGYÓGYÁSZOK ÁLTAL TAPASZTALT GYAKORIBB DIABÉTESZ ELŐFORDULÁS VOLT A ROSUVASTATIN CSOPORTBAN A PLACEBOCSOPORTHOZ KÉPEST. EZ A VIZSGÁLAT AZT MUTATJA, HOGY 20 MG ROSUVASTATIN CSÖKKENTI A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK ELŐFORDULÁSÁT, BELEÉRTVE AZ ÖSSZMORTALITÁST IS, NEM HYPERLIPIDAEMIÁS, DE EMELKEDETT HS-CRP SZINTEKKEL RENDELKEZŐ EGÉSZSÉGES EGYÉNEKBN.

Kulcsszavak: hs-CRP, rosuvastatin, kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás

SUMMARY OF THE JUPITER STUDY. INCREASED LEVELS OF THE INFLAMMATORY BIOMARKER HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (HS-CRP) PREDICT CARDIOVASCULAR EVENTS. THE INCIDENCE OF THESE EVENTS CAN BE REDUCED BY STATIN THERAPY. JUPITER IS A RANDOMISED CLINICAL TRIAL THAT COMPARES THE EFFECTS OF ROSUVASTATIN 20 MG (N=8901) AND PLACEBO (N=8901) IN APPARENTLY HEALTHY INDIVIDUALS, WITHOUT HYPERLIPIDAEMIA, BUT WITH MODERATELY ELEVATED HS-CRP LEVELS. ROSUVASTATIN REDUCED LDL CHOLESTEROL BY 50% AND HS-CRP BY 37%. THE TRIAL, WHICH SHOULD HAVE BEEN LASTED FOR 5 YEARS, WAS STOPPED AFTER A MEDIAN FOLLOW-UP OF 1.9 YEARS BECAUSE OF AN IMBALANCE IN FAVOUR OF THE ROSUVASTATIN GROUP. WHEN COMPARED TO PLACEBO, ROSUVASTATIN WAS ASSOCIATED WITH A RELATIVE RISK REDUCTION IN THE COMPOSITE PRIMARY ENDPOINT OF 44%, IN MYOCARDIAL INFARCTION OF 54%, IN STROKE OF 48%, IN REVASCULARIZATION PROCEDURES OR HOSPITALISATIONS FOR UNSTABLE ANGINA OF 47%, IN MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS (MYOCARDIAL INFARCTION, STROKE AND DEATH) OF 47% AND IN DEATHS FROM ANY CAUSE OF 20%. THE ONLY ADVERSE EVENT WAS A HIGHER INCIDENCE OF PHYSICIAN-REPORTED DIABETES IN THE ROSUVASTATIN GROUP COMPARED TO THE PLACEBO GROUP. THIS STUDY DEMONSTRATES THAT ROSUVASTATIN 20 MG REDUCES THE INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS, INCLUDING TOTAL MORTALITY, IN APPARENTLY HEALTHY PERSONS WITHOUT HYPERLIPIDAEMIA, BUT WITH ELEVATED HS-CRP.

Keywords: hs-CRP, rosuvastatin, cardiovascular mortality and morbidity

Korábbi primer prevenció vizsgálatok azt igazolták, hogy az alacsony kockázatú, közel normális koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél alkalmazott statinkezelés kedvező hatást gyakorol a kardiovaszkuláris eseményekre. A korábban elvégzett AFCAPS/TextCAPS vizsgálat részlemezései hívták fel arra a figyelmet, hogy

a magasabb C-reaktív fehérjével (CRP-vel) rendelkező egyéneknél a simvastatin kedvezőbb hatást fejtett ki azokhoz képest, akiknek a CRP eredménye a normál tartományban mozgott. Ez vetette fel azt a kérdést, hogy vajon olyan egyéneknél, akiknek a kiindulási koleszterinszintje alacsony, vagy normális, de magasabb CRP ér-

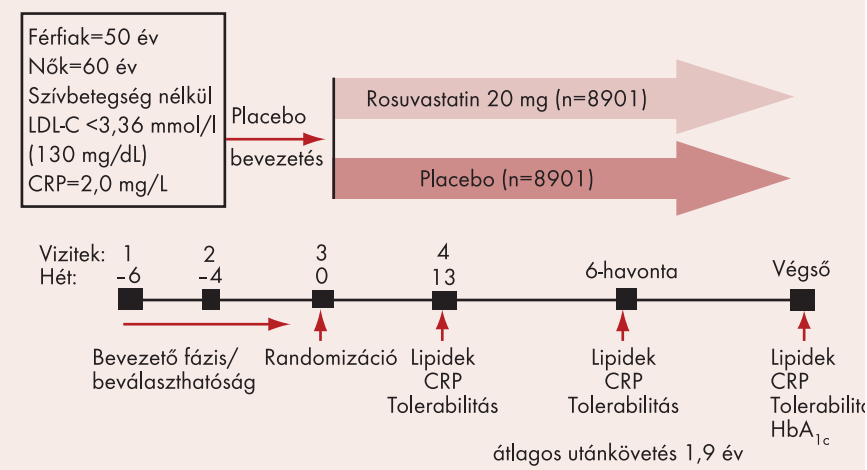
téssel rendelkeznek, a tartós statinkezelés milyen hatást gyakorol a kardiovaszkuláris végpontokra. A JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) vizsgálat erre a kérdésre kereste a választ. Az eredmények arra utalnak, hogy ilyen betegeknek alkalmazott statinkezelés

biztonságos és kedvező hatást fejt ki mind a major kardiovaszkuláris eseményekre, mind az összhalálózásra.

STATINKEZELÉS PRIMER PREVENCIÓS VIZSGÁLATOKBAN

Az átlagos életkorral és alacsony low-density lipoprotein (LDL)-koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél primer prevenciós vizsgálatokban is körülbelül a betegek felénél fordult elő kardiovaszkuláris esemény (1). Mind az AFCAPS/TexCAPS, mind a WOSCOPS primer prevenciós tanulmány azt bizonyította, hogy a statinkezelés csökkenti a koronária esemény kockázatát (2, 3). Ennek ellenére a statinok primer prevencióban való használata széles körben nem terjedt el, annak ellenére, hogy a koronária események 50%-a olyan egyéneken fordul elő, akiknek nincs nyilvánvaló hyperlipidaemiája (4). Ez részben azal magyarázható, hogy jelentős számú egyént kellene kezelni, és a kezelés költsége nagymértékben növelné az egészségügyi kiadásokat (5). Egy korábbi vizsgálat magas CRP-szinttel rendelkező nem hyperlipidaemiás, magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező egyéneket kezelt statinterápiával. A statinterápia a lipidszintektől függetlenül csökkentette a CRP szintet. *Ridker és munkatársai* 5742 beteget 5 évig vizsgáltak ebben a randomizált prospektív multicentrikus tanulmányban. A betegek lovastatin kezelésben részesültek, és azt nézték, hogy a lovastatin mennyiben képes megelőzni az akut koronária eseményeket. A lovastatin kezelés 14,8%-kal csökkentette a CRP-szintet, és nem változtatta szignifikánsan a lipidszinteket. A lovastatin csökkentette a kardiovaszkuláris eseményeket azon betegeknél, akiknél a koleszterin/high-density lipoprotein (HDL)-koleszterin arány magasabb volt, mint az átlag és azoknál, akiknél a koleszterin/HDL-koleszterin arány alacsonyabb volt, mint az átlag, de a CRP-szint az átlag feletti volt, szemben azon csoportba tartozó egyéneknél, akiknél a koleszterin/HDL-koleszterin arány is alacsonyabb és a CRP-arány is alacsonyabb volt, mint az átlag (6). Annak érdekében, hogy a primer prevencióban jobban megítéljék a magas kockázatú

1. ÁBRA: A JUPITER-VIZSGÁLAT FELÉPÍTÉSE. LDL-C: LOW-DENSITY LIPOPROTEIN KOLESZTERIN; CRP: C-REAKTÍV FEHÉRJE; HbA_{1c}: GLIKÁLT HAEMOGLOBIN



egyéneket, több korábbi vizsgálatban mérték a CRP-szinteket, amely független rizikófaktora a kardiovaszkuláris eseményeknek (1, 7–9). Korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a statinok csökkentik a high-sensitivity CRP-(hs-CRP) szintet (6, 10–21). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a kardiovaszkuláris eseményekre történő kedvező hatása részben a hs-CRP-szintre gyakorolt hatásával magyarázható. Korábban nem volt prospektív multicentrikus tanulmány arra vonatkozóan, hogy magas hs-CRP-vel, de vaszkuláris eseménnyel, diabéteszel, vagy hyperlipidaemiával nem rendelkező egyéneknél a statinterápia milyen hatást gyakorol a vaszkuláris eseményekre.

A JUPITER-TANULMÁNY CÉLJA

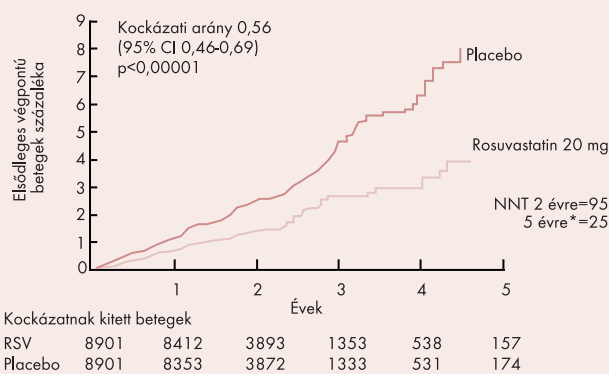
A JUPITER-tanulmányban azt vizsgálták, hogy tartós 20 mg/nap rosuvastatin, placebóval történő összehasonlítása során, milyen hatást gyakorol a kardiovaszkuláris eseményekre, a kardiovaszkuláris halálózásra, a miokardiális infarktusra, a stroke-ra, az instabil anginára, valamint a hospitalizációra olyan egészséges férfi, vagy nő betegeknél, akiknek az LDL-koleszterinszintje 3,4 mmol/l-nél kisebb, és akik 2 mg/dl-nél magasabb CRP-szinttel rendelkeznek (1. ábra) (22). A tanulmány másodlagos végpontja a hosszú távú rosuvastatin kezelés biztonságosságának megítélése a placebóhoz képest, összehasonlítva az összhalálózást, a nem kardiovaszkuláris halálózást, a diabétesz inci-

denciáját, a vénás tromبózis események gyakoriságát és a csonttörések gyakoriságát.

A TANULMÁNYBA BEVONT EGYÉNEK

2003. február – 2006. december 15. között 26 országból vontak be betegeket, a férfiak átlagos életkora 50 év felett, a nőké 60 év felett volt. Az anamnézisükben kardiovaszkuláris esemény nem szerepelt és a kiindulási LDL-koleszterinszint 3,4 mmol/l-nél kisebb volt, a CRP 2 mg/l-nél nagyobb, a triglycerid szint 5,65 mmol/l-nél kisebb volt. Kizáró kritérium volt lipidcsökkentő terápia alkalmazása, hormonpótló kezelés és májfunkciós enzimek emelkedése, diabetes mellitus, nem kontrollált hipertónia-, hypothyreosis és az elmúlt 5 évben malignus betegség. Emellett kizárták azokat a betegeket is, akik anamnézise krónikus gyulladós betegségre utalt (reumatoid arthritis, SLE, gyulladós bélbetegség), valamint az immunszuppresszív (cyclosporin, tacrolimus, azathioprine, vagy glucocorticoid) kezelésben részesült egyéneket. 90.000 egyént szűrtek le, akiknek 53%-a nem felelt meg az LDL-koleszterin alapján és 37%-a a CRP érték alapján. Végül 17802 egyént randomizáltak. A 26 országból származó egyének 4 kontinens országaiból kerültek bevonásra, beleértve Európát és Afrikát. Az átlagos életkor 66,3 év volt, testtömeg-index 28,4 kg/m², a vérnyomás 134/80 Hgmm. 38,2%-a a vizsgálatba bevont egyéneknek nő, 15,8%-a dohányos volt. A betegek 11,5%-

2. ÁBRA: A JUPITER-VIZSGÁLAT EREDMÉNYE: A ROSUVASTATIN KEZELÉS HATÁSA AZ ELSŐDLEGES VÉGPONTOKRA (KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS, NEM-FATÁLIS STROKE, NEM-FATÁLIS MI, INSTABIL ANGINA VAGY A REVASZKULARIZÁCIÓ ELSŐ ELŐFORDULÁSÁIG ELTELT IDŐ). RSV: ROSUVASTATIN, NNT: AZ ELSŐ KEZELÉSIG ELTELT IDŐ



ának a családjában volt koronária betegség, 32,1%-a metabolikus szindrómás volt. A bevontak 14%-a profilaktikus aspirin kezelésben részesült. Az átlag LDL-koleszterinszint 2,7 mmol/l, a hs-CRP átlagértéke 4,3 mg/l volt. A korábbi primer prevenció tanulmányokban a WOSCOPS és az AFCAPS/TexCAPS tanulmányban alkalmazott statinkezelés azt mutatta, hogy a kardiovaszkuláris események, rizikó, jelentős mértékben csökkent (2, 3). Az AFCAPS/TexCAPS tanulmány arra is felhívta a figyelmet, hogy azoknál a betegeknél akiknek a kiindulási CRP szintje magasabb volt kedvezőbb hatást értek el a statinkezeléssel (6). A kiindulási LDL-koleszterin szintje a JUPITER-tanulmányban 2,7 mmol/l, a WOSCOPS-tanulmányban 5 mmol/l, az AFCAPS/TexCAPS tanulmányban 3,9 mmol/l volt, ami azt mutatja, hogy a JUPITER-tanulmányban volt a legalacsonyabb kiindulási LDL-koleszterinszint. A JUPITER-tanulmány lehetőségét ad arra is, hogy értékeljük nőkben a statinok szerepét primer prevencióban, hiszen 6801 nőt vontak be a tanulmányba, míg a korábbi primer prevenció tanulmányok közül csak az AFCAPS/TexCAPS tanulmányba vontak be jóval kisebb számú, 997 nőt. Mivel a JUPITER-tanulmányban 2225 fekete és 2258 hispanic egyén is bevonásra került, ez lehetőséget ad az egyes etnikumok közötti különbségek megítélésére. A JUPITER-tanulmányban 5557 – az AHA kritérium alapján – metabolikus szindrómás egyént vontak be. Ez lehetővé teszi, hogy egy kettős placebo kontrollált tanulmányban értékeljük a rosuvastatin metabolikus szindrómában gyakorolt hatását is. Ez különösen azért

érdekes, mert számos tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy a CRP nemcsak a kardiovaszkuláris eseményekkel mutat szoros korrelációt, hanem a diabetes mellitus és a metabolikus szindróma gyakoriságával is (23, 24). A JUPITER-tanulmány lehetővé teszi azt is, hogy jobban megértsük a gyulladás és a vaszkuláris események közötti kapcsolatot. A tanulmány segítségével megítélhetjük az LDL-koleszterin csökkentés biztonságosságát 1,3 mmol/l-es tartós LDL-koleszterin értékénél alacsonyabb szint esetén.

A JUPITER-VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

A 20 mg rosuvastatin alkalmazása az előző tanulmányokhoz képest nagyobb mértékű LDL-koleszterinszint csökkentést és hs-CRP csökkenést hozott létre. A 20 mg-os rosuvastatin al-

kalmazása mellett 50%-os LDL csökkenést és 37%-os CRP csökkenést értek el (25). A tanulmány azt igazolta, hogy az elsődleges végpont tekintetében (kardiovaszkuláris halálozás, nem halálos stroke, nem halálos miokardiális infarktus, instabil angina, vagy revaszkularizáció első előfordulása) a 20 mg rosuvastatin 46%-kal szignifikánsan csökkentette az eseményeket a placebo-csoporthoz képest (2. ábra) (26). Amennyiben az elsődleges végpont egyes paramétereit vizsgáljuk, megállapítható, hogy külön vizsgálva is szignifikánsan csökkentek a 20 mg rosuvastatin hatására (3. ábra) (26). A rosuvastatin hatása különböző életkorban, különböző neműeknél, a hipertóniásoknál, metabolikus szindrómában szenvedőknél és a pozitív családi anamnézissel rendelkező egyéneknél is szignifikánsan, kedvezőbb volt a placebohoz képest (26). Az összhálaózás is 20%-kal csökkent a rosuvastatin alkalmazása mellett a placebo-csoporthoz képest (4. ábra) (26). Ebben jelentős szerepet játszhatott az 50%-os LDL-koleszterin, 17%-os triglicerid és 37%-os hs-CRP-szint csökkenése, valamint a 4%-os HDL-koleszterinszint emelkedése (26).

A TANULMÁNY SORÁN ÉSZLELT MELLÉKHATÁSOK

Ezen dózisok mellett a placebohoz képest az újonnan felismert diabetesben találtak szignifikáns eltérést. A hemoglobin A_{1c} a nagy betegszám miatt szig-

3. ÁBRA: A JUPITER-VIZSGÁLAT EREDMÉNYE: A ROSUVASTATIN KEZELÉS HATÁSA AZ ELSŐDLEGES VÉGPONTOKRA AZ EGYES VÉGPONTOKRA TÖRTÉNŐ LEBONTÁSBAN. HR: KOCKÁZATI ARÁNY; CI : KONFIDENCIA INTERVALLUM

	Placebo (n=8901) n (arány**)	Rosuvastatin (n=8901) n (arány**)	HR	95% CI	p-érték
Elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halálozás, nem-fatális stroke, nem-fatális MI, instabil angina vagy revaszkularizáció első előfordulásáig eltelt idő)	251 (1,36)	142 (0,77)	0,56	0,46-0,69	<0,001*
Nem-fatális MI	62 (0,33)	22 (0,12)	0,35	0,22-0,58	<0,001*
Fatális vagy nem-fatális MI	68 (0,37)	31 (0,17)	0,46	0,30-0,70	0,0002
Nem-fatális stroke	58 (0,31)	30 (0,16)	0,52	0,33-0,80	0,003
Fatális vagy nem-fatális stroke	64 (0,34)	33 (0,18)	0,52	0,34-0,79	0,002
Revaszkularizáció	131 (0,71)	71 (0,38)	0,54	0,41-0,72	<0,0001
Instabil angina***	27 (0,14)	16 (0,09)	0,59	0,32-1,10	0,09
CV halálozás, stroke, MI	157 (0,85)	83 (0,45)	0,53	0,40-0,69	<0,001*
Revaszkularizáció vagy instabil angina	143 (0,77)	76 (0,41)	0,53	0,40-0,70	<0,001*

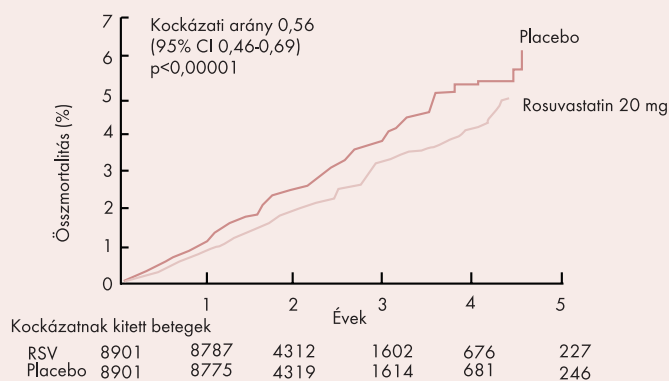
*A teljes p-érték <0,00001 volt. **Arányok per 100 betegév ***Instabil angina miatti hospitalizáció

nifikánsan, ám klinikai szempontból nem jelentősen, 5,8% vs. 5,9%, azaz 0,1%-kal magasabb volt a rosuvastatinnal kezelt csoportban, míg az éhgyomri vércukor és a glicosuria esetén nem volt szignifikáns különbség a placebo-csoporthoz képest. A statinkezelés vércukorháztartásra gyakorolt hatása hasonló volt néhány korábbi nagy multicentrikus tanulmány eredményéhez (27, 28). Egyéb mellékhatások (izomgyengeség, merevség, myopathia, rhabdomyolysis, újonnan felismert daganatos betegség, daganatos halálozás, gasztrointesztinális panaszok, veseelégtelenség, vérzések, hepatopathia) tekintetében nem találtak szignifikáns eltérést (26).

KÖVETKEZMÉNY

Összefoglalva megállapítható, hogy a JUPITER-vizsgálat alacsony, vagy normál tartományban lévő LDL-koleszterinnel rendelkező, de emelkedett CRP

4. ÁBRA: A JUPITER-VIZSGÁLAT EREDMÉNYE: A ROSUVASTATIN KEZELÉS HATÁSA AZ ÖSSZMORTALITÁSRA



szint miatt magas kardiovaszkuláris kockázati csoportba tartozó betegeknél igazolta azt, hogy a 20 mg rosuvastatin adása a major kardiovaszkuláris esemény 44%-os szignifikáns csökkenését hozta létre a placebo-csoporthoz képest, emellett az összhalálozás is szignifikánsan 20%-kal csökkent. A csaknem 9000 vizsgálatba bevont egyén tartós, 20 mg rosu-

vastatin szedése mellett sem észleltek szignifikáns eltérést az izomeredetű, daganatos-, vérképzőszervi-, gyomor-, bél-, máj-, illetve veseeredetű mellékhatások tekintetében a betegek jól tolerálták a gyógyszert. Ez a vizsgálat is alátámasztja a statinok jelentőségét, a magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegek primer prevenció kezelésében.

IRODALOM

- Ridker PM, et al. Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–1565.
- Downs JR, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- Shepherd J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
- Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360–1369.
- Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW. Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1991; 265: 1145–1151.
- Ridker PM, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959–65.
- Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2129–2138.
- Ridker PM, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611–19.
- Pearson TA, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
- Ridker PM, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230–235.
- Ridker PM, et al. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191–1193.
- Albert MA, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64–70.
- Jialal I, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933–1935.
- Ridker PM, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839–44.
- Nissen SE, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29–38.
- Kent SM, et al. Usefulness of lowering low-density lipoprotein cholesterol to <70 mg/dl and usefulness of C-reactive protein in patient selection. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1224–27.
- Horne BD, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1774–80.
- Ridker PM, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–28.
- Ridker PM, et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/L: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1644–1648.
- Mega JL, et al. Cholesterol, C-reactive protein, and cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 71–6.
- Morrow DA, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006; 114: 281–288.
- Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292–2297.
- Ridker PM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–97.
- Laaksonen DE, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004; 47: 1403–1410.
- Jones PH, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
- Ridker PM, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
- Sever PS, et al. 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: 1149–58.
- Collins R, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.