

Оригинальный аторвастатин в комплексной терапии больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий

А.В.Руденко¹, Б.А.Руденко²

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Гиполипидемическая терапия занимает центральное звено в комплексной медикаментозной профилактике атеросклероза и его осложнений. Один из наиболее известных и широко применяемых препаратов этой группы оригинальный аторвастатин – Липримар® (Pfizer) доказал свою высокую эффективность как для первичной профилактики ишемической болезни сердца – ИБС (когда у пациента имеются только факторы риска ее развития), так и для вторичной (замедление прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и снижение риска осложнений). Такие крупные рандомизированные исследования, как ASCOT-LLA, TNT, CARDS, убедительно доказали, что благодаря эффективному достижению целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на терапии оригинальным аторвастатином в дозе 80 мг достоверно снижается риск развития ИБС и частота возникновения осложнений при этой патологии [1–3]. У больных очень высокого риска (например, при наличии коморбидной патологии – сахарного диабета) достоверное улучшение прогноза наблюдалось даже при изначально невысоком уровне холестерина ЛПНП – 2 ммоль/л. Это имеет важное клиническое значение, поскольку наглядно иллюстрирует, что положительное влияние препарата Липримар® на отдаленный прогноз не исчерпывается достижением целевых значений ЛПНП. Когда мы говорим об эффективности применения оригинального аторвастатина с целью снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, то не меньшую, а, может быть, даже большую роль отводим его плеiotропным – нелипидным механизмам действия. Эти свойства Липримара позволяют препятствовать атерогенезу, стабилизировать состояние атеросклеротической бляшки и в конечном счете – снизить риск развития серьезных осложнений у пациента [4–7].

Внимание исследователей к плеiotропным эффектам препарата Липримар® еще более возросло в последнее время в связи с бурным развитием эндоваскулярных технологий лечения ИБС и появившимися данными об улучшении результатов ангиопластики и стентирования на фоне лечения большими дозами этого средства. Так, целый ряд исследований продемонстрировал положительный эффект высоких доз аторвастатина при имплантации стентов в коронарные артерии: ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty), ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty – Acute Coronary Syndrome), ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty), STATIN STEMI (Efficacy of High Dose atorvaSTATIN Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction) [8–12]. Метаанализ 13 рандомизированных исследований по применению высоких доз статинов перед проведением коронарной ангиопластики показал 44% снижение частоты периоперационных инфарктов миокарда и серьезных сердечно-сосудистых

осложнений после вмешательства [13]. Безусловно, уменьшение частоты осложнений у пациентов, получивших высокие дозы Липримара перед проведением ангиопластики со стентированием, обусловлено не столько гиполипидемическим эффектом препарата, сколько его плеiotропными свойствами.

Таким образом, на сегодняшний день убедительно доказана способность препарата Липримар® снижать риск возникновения ИБС, улучшать прогноз при уже имеющейся ИБС, а также улучшать результаты эндоваскулярного лечения этого заболевания. В то же время эффективность гиполипидемической терапии (и, в частности, терапии аторвастатином) в профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий является менее изученной областью. Современные рекомендации по тактике ведения больных с транзиторной ишемической атакой (ТИА) или ишемическим инсультом указывают на важность назначения агрессивной гиполипидемической терапии [14]. К сожалению, в реальной клинической практике при лечении этой категории пациентов в нашей стране не уделяется должного внимания, т.е., несмотря на то, что цереброваскулярные осложнения занимают одну из лидирующих позиций среди причин смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых заболеваний, профилактические меры задействуются недостаточно. Целью настоящей работы является анализ роли и места статинов (и, в частности, аторвастатина) в профилактике инсульта у больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий.

Атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий является причиной 25% случаев ишемических инсультов, что в структуре всех причин этой патологии занимает второе место после тромбозомболических осложнений при мерцательной аритмии. Распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий достаточно высока. Около 5% людей в возрасте старше 65 лет имеют атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела сонных артерий со стенозированием просвета на 50% и более. У мужчин эта патология встречается практически в 2 раза чаще, чем у женщин [15–17]. Согласно результатам большого количества наблюдений, риск инсульта при стенозе более 50% составляет в среднем 5% в течение года наблюдения [17, 18]. При этом состоявшиеся ишемические эпизоды (ТИА или инсульт) увеличивают риск повторных цереброваскулярных осложнений до 15% в год.

Частота развития церебральных ишемических осложнений при стенозах брахиоцефальных артерий менее 50% составляет около 1% в год [17]. Тем не менее кроме величины бляшки на частоту развития неблагоприятных исходов влияют ее анатомо-морфологические особенности. Так, согласно консенсусу специалистов Американского общества по эхокардиографии, даже утолщение комплекса интима–медиа или наличие гемодинамически незначимой бляшки в сонной

артерии сопряжено с повышенным риском развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти или комбинации этих событий [19]. Богатые липидами структуры, некротизированные, имеющие повреждения фиброзного покрытия или признаки геморагий, повышают риск развития осложнений [20]. Таким образом, бляшки, не стенозирующие просвет каротидной артерии более 50%, при наличии эмбологенной структуры также могут иметь высокий риск развития ишемических церебральных событий. Существующие рекомендации профильных научных ассоциаций как в Европе, так и в Америке считают нецелесообразным проведение реваскуляризации при каротидных стенозах менее 50% [21–23]. И в этой ситуации существенная роль для профилактики церебральных осложнений отводится сбалансированной, оптимальной медикаментозной терапии. Несомненно, что для улучшения прогноза краеугольным камнем в этой терапии является лечение статинами.

Как было отмечено, статины проявляют свои положительные влияния на состояние бляшки посредством ЛПНП-независимого, плеiotропного действия. Снижение выраженности дисфункции эндотелия, торможение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, уменьшение агрегации тромбоцитов на поверхности бляшки – все эти механизмы препятствуют прогрессированию атеросклероза и в конечном счете противостоят риску развития сердечно-сосудистых осложнений [24–29]. Один из наиболее значимых эффектов – противовоспалительное действие статинов, которое было продемонстрировано в ряде исследований на примере уменьшения уровня маркеров системного воспаления [30–34].

В исследовании **ATHEROMA** (Effects of Atorvastatin on Macrophage Activity and Plaque Inflammation Using Magnetic Resonance Imaging) оценивалось влияние низко- и высокодозовой терапии Липримаром на воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке, диагностированный с помощью определения степени накопления в ней сверхмалых суперпарамагнитных частиц оксида железа (ССОЖ) [35]. Повреждение и дисфункция эндотелия вызывают и поддерживают реакцию воспаления в артериальной стенке и позволяют накапливаться в субэндотелиальном пространстве ЛПНП. Окисленные частицы ЛПНП поглощаются макрофагами, в результате чего образуются «пенистые» клетки. Частицы ССОЖ, близкие по размеру к ЛПНП, проникают в атеросклеротические бляшки с повышенной эндотелиальной проницаемостью. Макрофаги поглощают инородные структуры, что позволяет визуализировать эти клеточные медиаторы воспаления при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В исследовании **ATHEROMA** были включены 47 пациентов с выявленной методом ультразвукографии степенью стеноза сонных артерий более 40% и накоплением ССОЖ внутри бляшки. В группе терапии 80 мг препарата Липримар® было выявлено выраженное снижение уровня воспаления внутри бляшки. Изменений в группе терапии 10 мг аторвастатина выявлено не было. Помимо этого количество микроэмболий, оцененное с помощью транскраниального доплера, на фоне приема 80 мг Липримара было значительно меньше, чем при приеме 10 мг. Разница составила 79% по истечении 6 нед и 94% – по окончании 12 нед наблюдения. Эти результаты наглядно демонстрируют, что прием высоких доз аторвастатина оказывает реальное благоприятное действие на стабилизацию бляшки.

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, стенозирующее просвет сосуда более 50% по диаметру, является общепринятым показанием к проведению реваскуляризации. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта, проведение реваскуляризации це-

лесообразно при наличии стеноза 50–70% и неврологической симптоматики (так называемый симптомный стеноз). При выявлении стеноза более 70% наличие неврологической симптоматики уже не имеет определяющего значения и таких пациентов рекомендуется направлять на реваскуляризацию независимо от клинических проявлений атеросклероза [21]. Длительное время хирургическая операция эндартерэктомии оставалась «золотым стандартом» лечения у больных со стенозами брахиоцефальных артерий более 50%. Такая тактика во многом была основана на результатах крупных рандомизированных исследований NASCET и ACAS, проведенных в середине 1990-х годов. В исследовании **NASCET** (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) хирургическая эндартерэктомия достоверно снижала риск развития инсульта на 15% по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией у больных с симптомными каротидными стенозами, в исследовании **ACAS** (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) выполнение эндартерэктомии также сопровождалось достоверным снижением риска инсульта (5%) у бессимптомных пациентов [36, 37]. Тем не менее необходимо отметить, что понятие «оптимальная медикаментозная терапия» во время проведения этих исследований не подразумевало не только высокие дозы статинов, но и назначение этих препаратов вообще. В упомянутых исследованиях в группах с консервативным лечением обязательным являлось только назначение препаратов антиагрегантного типа действия.

Современная концепция первичной и вторичной профилактики атеросклероза подразумевает не противопоставление разных методов лечения, а использование их как взаимодополняющие в комплексном воздействии на данную патологию. Бурное развитие эндоваскулярных технологий и широкое внедрение метода в лечение атеросклероза брахиоцефальных артерий, с одной стороны, позволяют снизить травматичность инвазивного лечения, а с другой – открывают новые возможности для применения статинов, что убедительно доказано в нескольких последних исследованиях.

Длительное время стентирование сонных артерий не могло составить какую-либо конкуренцию хирургическому методу. Отсутствие унифицированных критериев по технике процедуры, виду стентов, применению дистальной защиты, требованиям к опыту оперирующего персонала и так далее делали результаты эндоваскулярного лечения непредсказуемыми. Рандомизированные исследования EVA-3S, SPACE вообще были преждевременно остановлены из-за явных различий в частоте осложнений между двумя методами [38, 39]. Тем не менее совершенствование технологий, накопление опыта и обязательное применение противоэмболических устройств привели к тому, что непосредственные результаты эндоваскулярного лечения в настоящее время сопоставимы с открытой операцией эндартерэктомии и достоверно не различаются по частоте развития острого нарушения мозгового кровообращения со стойкой неврологической симптоматикой. Более того, у пациентов с тяжелой коморбидной патологией каротидное стентирование демонстрирует явные преимущества. В исследовании **SAPHIRE** (Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) сравнивались результаты стентирования и эндартерэктомии у пациентов с высоким хирургическим риском [40]. В результате годичного наблюдения за больными после проведенного вмешательства отмечена сопоставимая частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых осложнений среди тех, кто исходно имел неврологическую симптоматику. У «бессимптомных» больных общее число осложнений к моменту окончания исследования было значительно меньше при проведении малоинва-

живного вмешательства, чем при эндартерэктомии (9,9% vs 21,5%; $p=0,02$).

По данным рандомизированного исследования **CREST**, частота выявления послеоперационных ишемических микроочагов на МРТ (как бессимптомных, так и с преходящим неврологическим дефицитом) выше после имплантации стента (4,1%) по сравнению с операцией эндартерэктомии (2,3%; $p<0,05$) [41]. Подобные находки могут быть обусловлены большей частотой микроэмболизации, связанной с эндоваскулярными манипуляциями в атеросклеротически измененных сосудах.

В то же время исследование **CREST** показало более высокую частоту развития инфаркта миокарда в периоперационном периоде после эндартерэктомии (2,3% в сравнении со стентированием (1,1%; $p<0,05$)). Согласно отдаленным результатам исследования **CREST**, смертность от любых причин в течение 4-летнего периода наблюдения после каротидного стентирования составляет 13,3%, после каротидной эндартерэктомии – 15% ($p<0,05$).

Одно из главных преимуществ эндоваскулярного лечения – малотравматичность, что может иметь большое значение в вопросах качества жизни после проведенного лечения. После операции эндартерэктомии происходит обширное повреждение интимы и более часто по сравнению со стентированием возникает рестеноз в области вмешательства (что требует повторных госпитализации и дополнительных вмешательств). Специфическое осложнение после каротидной эндартерэктомии – парез гортанного нерва, частота развития которого и его влияние на качество жизни недостаточно изучены. Дополнительное преимущество эндоваскулярной имплантации стента, которое игнорируется и не изучается должным образом – стойкое снижение артериального давления (АД) после процедуры вследствие воздействия на барорецепторы каротидного сплетения. При выполнении дилатации и имплантации стента во внутреннюю сонную артерию происходит ремоделирование стенки сосуда с расширением внешнего диаметра, что приводит к активации барорецепторов и рефлекторному снижению АД. Многие пациенты отмечают стабильное снижение АД после каротидного стентирования, тем не менее эти данные не систематизированы и не опубликованы в литературе.

В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии терапии статинами на прогноз пациентов, перенесших малоинвазивное лечение сонных артерий. К. Gröschel и соавт. провели ретроспективный анализ осложнений, развившихся при проведении стентирования у пациентов с выраженной неврологической симптоматикой [42]. У больных, получавших статины, сердечно-сосудистые осложнения возникали в 4% случаев, в то время как в группе без терапии этот показатель составил 15%. При этом частота развития инсульта составила соответственно, – 4 и 12%. Показатель развития инфаркта миокарда при выполнении каротидного стентирования у больных, не получавших статины, составил 2%, в то время как в группе терапии ни одного случая отмечено не было.

Перспектива улучшения прогноза пациентов, перенесших стентирование сонных артерий, на фоне применения терапии статинами требует более детального изучения проблемы. В исследовании **ARMYDA-9 CAROTID** (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) [43] оценивалась эффективность применения высоких доз оригинального аторвастатина у пациентов перед проведением каротидного стентирования. В исследование были включены 156 человек, в течение длительного времени принимавших статины. 76 больных стали получать Липримар® 80 мг за 12 ч до процедуры и 40 мг – за 2 ч до вмеша-

тельства, 80 пациентов составили контрольную группу. После вмешательства больные обеих групп получали оригинальный аторвастатин в дозе 40 мг. По истечении 30 дней наблюдения после проведения процедуры частота развития инсульта или ТИА в группе терапии составила 18,4%, а в группе контроля – 35%. Таким образом, назначение 80 мг препарата Липримар® перед проведением стентирования сонных артерий сопровождается снижением частоты церебральных осложнений даже у пациентов, длительно получавших ранее терапию статинами. В исследовании **ARMYDA-9 CAROTID** положительный эффект нагрузочной дозы Липримара не может быть обусловлен его гиполипидемическим действием, так как 12 ч, прошедшие между приемом препарата и процедурой, совершенно недостаточны для развития ЛПНП-зависимого действия. Вероятные пути нейропротекции – это уменьшение микроэмболизации и объема травматизации во время вмешательства. Предыдущие исследования продемонстрировали также, что статины снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера [44] с последующим уменьшением отека мозга [45] и его инфильтрации лейкоцитами [46]. Улучшение функции эндотелия и увеличение мозгового кровотока за счет увеличения выработки оксида азота способствуют снижению ишемического стресса клеток мозга [47].

Результаты исследования **ARMYDA-9 CAROTID** позволяют рекомендовать пациентам перед проведением каротидной ангиопластики со стентированием терапию Липримаром в дозе 80 мг с целью снижения риска развития церебральных осложнений.

Результаты, продемонстрированные в рассмотренных нами исследованиях, получены при применении оригинального препарата Липримар®. На сегодняшний день нет оснований полагать, что аналогичные эффекты стабилизации атеросклеротических бляшек будут получены при использовании генерических препаратов аторвастатина, даже если использовать их в высоких дозах. Мы можем отследить гиполипидемическое действие «неоригинального» препарата. Но для оценки эффекта стабилизации бляшки, влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Литература

1. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR 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
2. Sheperd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–6.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
4. Schulz R. Pleiotropic effects of statins: acutely good, but chronically bad? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1292–4.
5. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L et al. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2005; 111: 412–9.
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
7. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 4B–8B.
8. Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. 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 (6): 674–8.
9. Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes under-

- going early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (12): 1272–8.
10. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (6): 558–65.
11. Kim JS, Kim J, Choi D et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATINSTEMI trial. *JACC Cardiovasc Int* 2010; 3 (3): 332–9.
12. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2157–63.
13. Patti G, Cannon CP, Murphy SA et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011; 123: 1622–32.
14. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42 (1): 227–76.
15. Writing Group Members, Roger VL, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update. *Circulation* 2012; 125: e2–e220.
16. De Weerd M, Greving JP, De Jong AW et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis *Stroke*. *J Cereb Circul* 2009; 40: 1105–13.
17. Sander DDC, Eckstein HH et al. S3 Guideline Extracranial Carotid Stenosis, chapter 6: Epidemiology. *Gefäßchirurgie* 2012; 17: 497–501.
18. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. *Official J Eur Soc Vasc Surg* 2005; 30: 275–84.
19. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93–111.
20. Nigboghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005; 36: 2764–72.
21. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1002–44.
22. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.
23. Ricotta JJ, Aburabma A, Ascher E et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: e1–e31.
24. Negre-Aminou P, Van Vliet AK, Van Erck M et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345 (3): 259–68.
25. Hinoi T, Matsuo S, Tadebara F et al. Acute effect of atorvastatin on coronary circulation measured by transthoracic Doppler echocardiography in patients without coronary artery disease by angiography. *Am J Cardiol* 2005; 96: 89–91.
26. Wassmann S, Faul A, Hennen B et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003; 93: e98–e103.
27. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001; 88 (11): 1306–7.
28. Tannous M, Cbeung R, Vignini A, Mutus B. Atorvastatin increases eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost* 1999; 82 (5): 1390–4.
29. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
30. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clin Ther* 2008; 30 (12): 2298–313.
31. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. For PROVE IT-TIMI22 Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 20–8.
32. Wilson PWF, Pencina M, Jacques P et al. C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 92–7.
33. Sbiomi M, Ito T, Hirouchi Y, Enomoto M. Fibromuscular cap composition is important for the stability of established atherosclerotic plaques in mature WHHL rabbits treated with statins. *Atherosclerosis* 2001; 157: 75–84.
34. Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gomez-Hernandez A et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke* 2005; 36: 1796–800.
35. Tang TY, Howarth SP, Miller SR et al. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study. Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (22): 2039–50.
36. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1995; 325: 445–53.
37. Michael D, Walker MD, Jobn R et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1421–8.
38. Mas JL, Chatellier G, Beyssens B et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660–71.
39. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 (10): 893–902.
40. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P et al. SAPPHERE Investigators. Long-term results of carotid stenting vs endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1572–9.
41. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D et al. CREST Investigators The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010; 41 (Suppl. 10): S31–4.
42. Gröschel K, Ernemann U, Schulz JB et al. Statin therapy at carotid angioplasty and stent placement: effect on procedure-related stroke, myocardial infarction, and death. *Radiology* 2006; 240: 145–51.
43. Patti G, Tomai F, Melfi R et al. Strategies of Clopidogrel Load and Atorvastatin Reload to Prevent Ischemic Cerebral Events in Patients Undergoing Protected Carotid Stenting: Results of the Randomized ARMYDA-9 CAROTID (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (13): 1379–87.
44. Ijfergan I, Wosik K, Cayrol R et al. Statins reduce human blood-brain barrier permeability and restrict leukocyte migration: relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006; 60: 45–55.
45. Yang D, Knight RA, Han Y et al. Vascular recovery promoted by atorvastatin and simvastatin after experimental intracerebral hemorrhage: magnetic resonance imaging and histological study. *J Neurosurg* 2011; 114: 1135–42.
46. Jung KH, Chu K, Jeong SW et al. HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes sensorimotor recovery, suppressing acute inflammatory reaction after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 1744–9.
47. Endres M, Laufs U, Huang Z et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8880–5.

