

# Оригинальный аторвастатин в комплексной терапии больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий

А.В.Руденко<sup>1</sup>, Б.А.Руденко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ 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. K.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. Shepherd 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.

