

Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi

Dyslipidemia, atherosclerosis, and vulnerable plaques:
the effect of atorvastatin on atherosclerosis and plaque structure

Dr. Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Aterosklerotik damar hastalığı, başta dislipidemi olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin vasküler yapıya etkisi ile gelişen yaygın bir inflamasyon ve lipid birikimidir. Aterosklerotik süreç yavaş ve sinsice ilerler, plağın rüptüre olması ile gelişen akut koroner sendromla sonuçlanır. Rüptüre eğilimli hale gelen aterosklerotik plak hassas plak olarak nitelendirilir. Plağın lipid içeriği, inflamasyon derecesi, fibröz çatı yapısı, nekrotik ve apoptotik hücre içeriği, neovaskülarizasyonu gibi özellikleri plağın hassasiyetini belirler. Bunun yanı sıra hastanın özellikleri ve risk yükü de plak rüptürünü etkiler. Koruyucu kardiyolojinin temel hedefi aterosklerotik plak gelişimini mümkünse en baştan engellemek, bu olmazsa mevcut plakları stabilize ederek kardiyovasküler olayları önlemektir. Yaşam tarzı modifikasyonu ve risk faktörleri ile savaşın yanı sıra bazı farmakolojik tedaviler plak stabilizasyonu sağlar. Statinler gerek lipid düşürücü etkileri, gerek pleiotropik etkileri ile plak stabilizasyonuna önemli katkıda bulunurlar. Statinlerle yapılan çalışmalarda, plağın içeriğinin daha stabil hale geldiği ve kardiyovasküler olayların azaldığı farklı hasta gruplarında gösterilmiştir. Bu derlemede atorvastatin ile yapılan çalışmaların plak stabilizasyonuna etkisi tartışılmaktadır.

Aterosklerotik damar hastalığı, büyük ve orta boy arterlerde intima ve altında lipid birikimi ve inflamasyonla seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık, çeşitli risk faktörlerinin tetiklemesi ile başlar ve ilerler. Koroner arterlerdeki aterosklerotik damar hastalığı, yıllarca sinsice bir şekilde ilerledikten sonra bir gün aniden plak rüptürü olması sonucunda akut koroner sendrom gelişmesi ile sonlanır. Koruyucu Kardiyoloji'nin en önemli hedeflerinden biri ateroskleroz progresyonu ve plak rüptürünü engellemektir.

Atherosclerotic vascular disease is characterized by inflammation and lipid accumulation resulting from detrimental effects of several risk factors on vascular structure, including dyslipidemia. The disease progresses slowly and insidiously resulting in acute coronary syndromes when the plaque ruptures. The plaques having a high propensity to rupture are defined as vulnerable. The vulnerability of the plaque is determined by several factors such as its lipid content, degree of inflammation, strength of the fibrous cap, degree of apoptosis, necrosis, and neovascularization. The patient's risk profile and characteristics are also related to the vulnerability of plaques. The main aim in preventive cardiology is to prevent the formation of atherosclerotic plaques or to stabilize the existing plaques to decrease cardiovascular events. Lifestyle modifications, reduction in risk factors, and some pharmacologic measures can improve plaque stabilization. Statins contribute to plaque stabilization by their lipid lowering and pleiotropic effects. Several studies have shown that, with statin treatment, the plaque becomes more stable, resulting in a decrease in cardiovascular events. This review summarizes the studies about plaque-stabilizing effects of atorvastatin.

Aterosklerozun başlangıcı, ilerlemesi ve plak rüptürü ile sonlanmasının altında yatan temel mekanizmalar günümüzde aydınlatılmıştır. Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi çeşitli risk faktörleri endotel yapısını bozarak inflamatuvar bir yanıt başlatırlar. Endotelden salınan adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler okside LDL ile yüklü monositlerin bölgeye gelerek subendotelial bölgede depolanmasını sağlarlar.^[1] Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki inflamasyon devam eder ve

subendotelial birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol inflamatuvar yanıtı bizzat artırır. Makrofajlar bir yandan lipid biriktirirken öte yandan inflamatuvar mediatörleri salmaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) bölgedeki makrofaj yığılmasını artırır ve immün sistemi uyarır.^[2] T lenfositleri de intimada birikip proinflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. T hücrelerinin bir görevi de makrofajları aktive ederek kollajen, MMP ve sitokin salınımını teşvik etmesidir.^[3] Bölgeye gelen düz kas hücreleri bir yandan kollajen bir yandan ekstraselüler matris yapımına katkıda bulunarak plağı hem büyütüp hem de güçlendirirler. Böylece aterom plağı giderek büyür. Aterom plağında büyüme önce dışa doğru, daha sonra da içe doğru olur ve plak yavaş yavaş lümeni daraltmaya başlar.

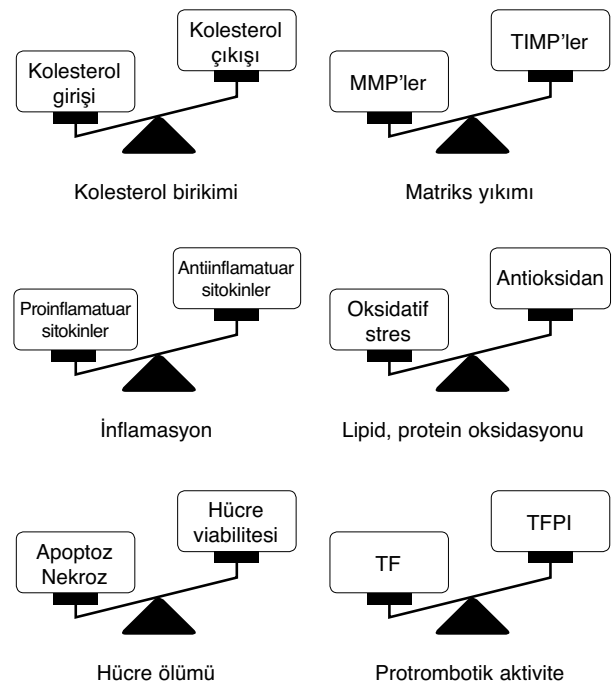
Eski görüşler giderek daralan damarın sonunda tıkanacağı yönünde iken, 1980'li yıllarda yapılan anjiyografik ve patolojik çalışmalar gerçek damar tıkanma mekanizmasının bu olmadığını göstermiştir. Miyokard infarktüslerinin çoğu, kritik olarak daralmış damarın tıkanmasından çok, %50'nin altında darlık oluşturan hassas plakların rüptüre olmasından meydana gelir.^[4] Rüptüre olan plakta endotel devamlılığı bozulunca trombojenik kor ile kan temasa geçer, trombüs oluşur ve damar tıkanır. Yıllarca stabil seyreden aterom plağının niçin rüptüre olduğu araştırıldığında bazı plakların zaman içinde stabilitesinin bozulduğu ve hassas plak haline dönüştüğü anlaşılmıştır.

Hassas plak nedir?

Olgunlaşmış bir aterom plağı temel olarak lipid içeren bir çekirdek ve çevresindeki fibröz dokudan oluşur. Lipid çekirdeği hücre, kollajen desteği ve vasküler yapıdan fakir, hücre dışı lipid ve nekrotik hücre artıklarından zengindir. Aterom plağının lipid içeriği ne kadar fazla ise stabilitesi o kadar azalır. Yapılan çalışmalar lipid içeriği %40'ın üzerinde olan plakların hassas ve yırtılmaya eğilimli olduğunu ortaya koymuştur.^[5] Statinlerin plağın lipid içeriğini azalttığı bilinmektedir. Plağın etrafındaki fibröz çatı ise kalınlık, hücre içeriği, matris ve kuvvet açısından farklı özellikler taşır. Fibröz çatı ne kadar sağlamsa plak o kadar stabildir.^[6] Fibröz çatının en ince olduğu dayanıksız bölge omuz bölgesidir. Bu bölgede bir inceltme plak rüptürü ve akut koroner sendromla sonuçlanabilir.

Bir aterom plağında yapım ve yıkım sürekli bir denge halindedir. Plakta inflamasyon ne kadar fazla

ise yıkım o kadar fazladır. İnflamatuvar hücrelerin saldığı çeşitli mediatörler, plazminojen ve matris metaloproteazları (MMP) fibröz çatıyı zayıflatarak rüptüre zemin hazırlarlar. Son zamanlarda bölgedeki mast hücrelerinin de güçlü proteolitik enzimler saldığı gösterilmiştir. Fibröz çatının gücünü kollajen sağlar. MMP'ler 23 farklı proteinazdan (kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin gibi) oluşurlar ve temel etkileri kollajen, elastin ve proteoglikanları degrade edip fibröz çatıyı yıkmaktır.^[7] MMP'ler aynı zamanda trombositleri de aktive eder. Buna karşın düz kas hücreleri ise kollajen salarak çatıyı güçlendirmeye çalışırlar. Bir aterom plağı inflamatuvar hücreden ne kadar zenginse o kadar zayıf, düz kas hücresinden ne kadar zenginse o kadar güçlüdür (Şekil 1). Plağın yapım ve yıkımında rol oynayan birçok mediatör vardır. Bu mediatörlerden proinflamatuvar olanlar baskınsa yıkım daha fazladır, antiinflamatuvar olanlar baskınsa yapım daha fazladır. İnflamatuvar yanıtın bir diğer olumsuz etkisi de apoptozu artırarak plağı daha hassas hale getirmesidir. Plağın dengesini bozan temel hücreler makrofajlar, T hücreleri, mast hücreleri ve trombositlerdir. İlginç bir şekilde inflamasyon trombozu, tromboz da inflamasyonu artırır. Örneğin makrofajlar daha fazla doku faktörü üretince kanla temas eden subendotelial bölgenin trombojenitesi artar. Subendotelial bölgenin kanla teması halinde



Şekil 1. Plağın hassasiyetini belirleyen parametreler.

Tablo 1. Hassas plağın özellikleri

Özellik	Hassas plak	Stabil plak
Lipidden zengin	+	-
Fibröz çatı kuvvetli	-	+
İnflamasyon	+	-
Kanama	+	-
Nekroz	+	-
Apoptoz	Çok	Az
Neovaskülarizasyon	+	-
Kalsifikasyon	-	+

trombüs oluşumu tetiklenir. Trombositlerden salınan PDGF, TGF-B gibi mediatörler de inflamasyonu artırır.^[8] Bir plağın hassasiyetini arttıran diğer parametreler de oksidatif stres ve endotel disfonksiyonudur. Plak yapısında neovaskülarizasyon, nekrotik ve apoptotik hücreler ne kadar fazla ise plak o kadar hassastır.^[9] Kalsifikasyon varlığında ise plak hassasiyeti azalır (Tablo 1).

Hassas plak mı önemli, hassas hasta mı?

Akut koroner sendrom gelişiminde hassas plak varlığının yanı sıra bazı sistemik etkenlerin de plak yırtılmasını tetiklediği düşünülmektedir. Sempatik aktivite, kan basıncı, kalp hızı ve koroner akımdaki ani artışlar plak yırtılmasını tetikler.^[10] Bunun yanı sıra hastada tromboza eğilim, hiperagregabilite, hiperkoagülabilite, fibrinolizde azalma, hatta hava kirliliği ve vazokonstriksiyon da plak rüptürünü tetikler.^[11] Genel olarak sistemik inflamasyonun daha fazla olduğu hastalarda hassas plak rüptürü olasılığı daha fazladır. Yapılan çalışmalarda akut koroner sendromla başvuran hastalarda sadece sorumlu (culprit) lezyon değil, tüm koroner arterlerde inflamasyon ve hücre aktivasyonu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca anjiyoskopi ile bu hastalarda birden fazla plak rüptürü saptanmıştır. Stabil koroner arter hastalarında ise aynı miktarda ateroskleroz plağı olsa da inflamasyon düzeyi daha düşüktür. Akut koroner sendrom nedeniyle yatırılan hastaların taburcu edilirken ölçülen CRP değerlerinin tekrarlayan koroner olay ve klinik instabiliteyi belirlediği gösterilmiştir.^[12] CRP değeri yüksek hastalarda kısa sürede yeni bir olay gelişme olasılığı daha fazla bulunmuştur. Bu durumda hassas plağın yanı sıra hassas hasta kavramı da önem kazanmaktadır. Bu nedenle amaç tek hassas plağı yatıştırmak veya stent takarak stabilize etmek değil, sistemik yangıyı ve hiperkoagülabiliteyi azaltmak olmalıdır.

Her plak rüptürü damarın tam tıkanması ile sonuçlanmaz. Plak rüptüre olduktan sonra trombüs üç evrede oluşur.

1. Evre: Korun kanla teması, trombosit ve koagülasyon kaskadı aktivasyonu ve yama şeklinde trombüs gelişimi.

2. Evre: Dens fibrin içeren mural trombüs, henüz total oklüzyon yoktur.

3. Evre: Total oklüzyon.

Bu aşamalarda uygun antitrombotik ve antiinflamatuar tedavi ile damarın total oklüzyonu önlenebilir.

Orta yaşlı bir bireyde genelde ateroskleroz plakları vasküler yapıda sıklıkla görülür. Yapılan IVUS çalışmalarında 40-50 yaş arasındaki bireylerin %70'inde ateroskleroz plakları mevcuttur. Bunları ortadan tamamen kaldırmak mümkün olmadığından stabilize etmek daha akılcı bir yaklaşımdır. Aslında bazı görüntüleme yöntemleri bize hassas plak varlığı hakkında bilgi verebilir. MR, optik koherans, radyonüklid yöntemler, plak ısı ölçümü, anjiyoskopi, IVUS ile hassas plaklar görüntülenebilir. Ancak stabil olmayan bir hastada genelde birden fazla hassas plak vardır. Tek bir hassas plağı saptayıp onu tedavi etmeye çalışmak yeterli bir yaklaşım değildir. Hassas plak kadar hassas hasta da önemli olduğundan tek başına bu plaklara yönelik tedavi yetersiz kalır, çünkü kişide potansiyel olarak hassas çok sayıda plak olabilir. Günümüzde temel yaklaşım tüm hassas plakları stabilize eden tedavi yöntemleri ile hastanın riskini azaltmaktır.

Hassas plağı ve hassas hastayı nasıl stabilize edelim?

Global bir yaklaşımla tüm risk faktörlerini ortadan kaldırmaya çalışmak, plak gelişimi ve inflamasyonunu yatıştırır ve hassas plak stabilizasyonuna katkıda bulunur. Akdeniz diyeti, doymuş yağdan fakir diyetler, obezite ile savaş ve ideal kiloya gelme, sigaranın bırakılması, egzersiz gibi yaşam tarzı modifikasyonlarının plak stabilizasyonuna katkısı olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra bazı tedaviler vasküler yangı, plağı yırtan tetik veya trombüs üzerindeki etkileri ile hassas plağı stabilize eder. Statinler, ACE inhibitörleri, beta blokerler, fibratlar, klopidogrel farklı çalışmalarda plak stabilizasyonu ile açıklanabilecek klinik yarar sağlamıştır.^[13,14] COURAGE çalışmasında optimal medikal tedavi ile plak stabilizasyonu sağlamanın yararı açıkça gösterilmiştir.^[15,16] Bu çalışmada stabil koroner arter hastalığı olan 2287 hasta randomize olarak ya optimal tıbbi tedavi almış ya da perkütan girişim uygulanmıştır. Beş yıla yakın izlem sonunda iki grup arasında kardiyovasküler olay açısından fark izlenmemiştir. Optimal tedavi grubunda agresif lipid düşürücü tedavi, antiplatelet tedavi,

antiiskemik tedavi, RAS blokajı ve beta bloker tedavi verilmiştir. Bu tedavilerin uygulanması ile optimal medikal tedavi grubunda beklenenden daha az kardiyovasküler olay saptanmıştır. Kardiyovasküler olayların az olma nedeninin, çok yönlü ilaç tedavisi ile plak hassasiyetinin giderilmesi ve plakların stabilize olması olduğu düşünülmektedir. Plak stabilizasyonu konusunda en güçlü kanıtlar statin grubu ilaçlar ile elde edilmiştir. Statin tedavisi ile anjiyografide plak gerilemesi minimum olduğu halde kardiyovasküler olaylarda azalma çok anlamlıdır. Bugüne dek yapılan birçok geniş, kontrollü randomize çalışmada bilinen koroner arter hastalığı olsun veya olmasın statin kullanımının kardiyovasküler olay ve ölümleri anlamlı olarak azalttığı kanıtlanmıştır.

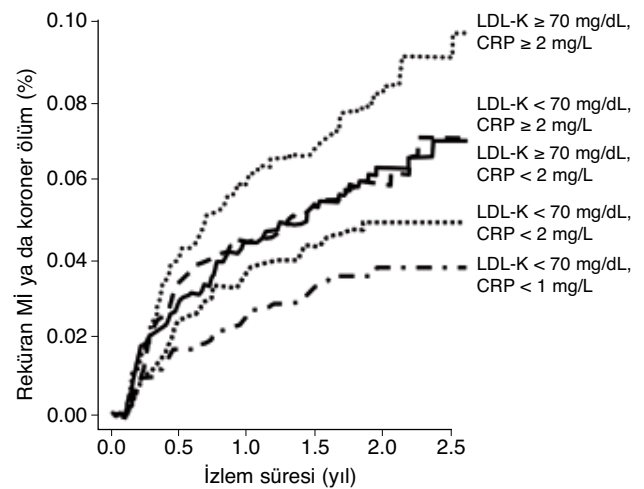
Statinlerin temel etkisi plazma kolesterol düzeyini düşürmek ve plağın lipid içeriğini azaltmaktır. REVERSAL çalışmasında koroner arter hastalarında agresif lipid düşürücü tedavinin plak yapısına etkisi intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile araştırılmıştır. 80 mg atorvastatin verilen agresif tedavi grubu ile 40 mg pravastatin verilen standart tedavi grubu kıyaslandığında agresif tedavi ile beklendiği gibi daha etkin LDL düşüşü ve aterom volümünde küçülme sağlanmıştır.^[17] Agresif tedavi alan grupta CRP düşüşü yani inflamasyonun baskılanması da daha belirgindir. Yüksek rezolüsyonlu MR ile yapılan çalışmalarda özellikle agresif statin tedavisi ile plağın lipid çekirdeğinin küçüldüğünü açıkça göstermek mümkün olmuştur. Plağın lipid içeriğini küçültmenin yanı sıra statinlerin endotel disfonksiyonunu düzelttiği, inflamasyonu yatıştırdığı, oksidatif stresi azalttığı ve trombogenezi azalttığı bilinmektedir (Şekil 2).^[18] Bütün bu etkiler plağın stabilizasyonunu sağlar. Aterektomi spesimenleri incelendiğinde statin kullanan hastaların plaklarının lipid ve makrofaj içeriğinin daha az olmasının yanı sıra, neoanjiyogenez ve plak içi kanama da daha az gözlenmiştir.^[19] Anjiyoskopi ile yapılan kontrollü bir çalışmada, bir yıl atorvastatin tedavisi sonrasında plakların renk skorunun sarıdan beyaza doğru değiştiği yani stabilize olduğu görülmüştür.^[20]

- ↓ İnflamatuar reaksiyon
(↓ monosit adhezyonu ve ↓ endotelial disfonksiyon)
- ↓ oxLDL (%22'den %13.3'e iniş)
- ↓ Lenfosit içeriği (%24.3'ten %11.2'ye iniş)
- ↓ Makrofaj köpük hücresi (%25.3'ten %15.0'e iniş)
- ↓ Hücre ölümü (%32'den %17.7'ye iniş)
- ↓ Ekstraselüler matriks (%7.5'ten %12.4'e artış)
- ↓ Ekstraselüler lipid birikimi (%23.9'dan %8.2'ye iniş)

Şekil 2. Statin tedavisi ile plak içeriğinde olan değişiklikler.

Plak stabilizasyonunun en acil gerektiği durum akut koroner sendromlardır. Akut koroner sendromlu hastada statin kullanımı ile ilgili en önemli çalışma PROVE-IT çalışmasıdır.^[21] Bu çalışmada akut koroner sendrom tanısı almış 4162 hasta 40 mg pravastatin (standart tedavi) veya 80 mg atorvastatine (agresif tedavi) randomize edilmiştir. Ortalama 24 aylık izlemin sonunda ulaşılan LDL kolesterol değerleri arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla, 95 mg/dl ve 62 mg/dl). Asıl önemlisi, agresif tedavi gören grupta primer sonlanım noktasında (ölüm, Mİ, kararsız angina, revaskülarizasyon) %16 azalma saptanmıştır. Yangının en fazla olduğu bu hasta grubunda agresif olarak LDL kolesterolü düşürmenin plak stabilizasyonuna olan yararı bu çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmanın alt grup analizinde en fazla yararın hem LDL'si en fazla düşen hem de CRP'si en iyi baskılanan grupta görülmesi, inflamasyonu baskılamanın yararını ortaya koymaktadır (Şekil 3). ARMYDACS çalışmasında ise ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu 171 hasta girişim öncesi atorvastatin veya plaseboya randomize edilmiştir. Otuz günün sonunda majör kardiyovasküler olaylar atorvastatin alan grupta anlamlı olarak azalmıştır. Bu kadar kısa sürede yarar görülmesi atorvastatinin antiinflamatuvar ve plak stabilize edici etkisini göstermektedir.^[22,23]

Stabil koroner arter hastalığı olanlarda da plak stabilizasyonu önemli bir hedefdir. TNT çalışmasında stabil koroner arter hastalığı olan 10 001 hasta, 10 veya 80 mg atorvastatine randomize edilip 4.9 yıl izlenmiştir. Standart tedavi grubunda LDL 101 mg/



Şekil 3. PROVE IT çalışmasının alt-analizinde LDL-K ve CRP düzeyleri ile reküran miyokard infarktüsü (MI) ya da koroner ölüm arasındaki ilişki.

dl, agresif tedavi grubunda ise 77 mg/dl'ye inmiştir. Agresif grupta majör kardiyovasküler olaylarda %22 azalma sağlanmıştır.^[24]

Yakın zamanda sonlanan JUPITER çalışmasında daha düşük riskli bir grup hedeflenmiş, sağlıklı ve LDL kolesterolü normal olup CRP düzeyi yüksek bireylerde 20 mg rosuvastatinin plaseboya karşı etkisi araştırılmıştır. İki yıl gibi kısa bir sürede tedavi grubunda kardiyovasküler olaylarda anlamı azalma olması yangısı yüksek hasta grubunda statinle plak stabilizasyonunun yararını göstermektedir.^[25]

Bu çalışmaların sonunda LDL kolesterolü statinlerle agresif olarak düşürmenin plak stabilizasyonuna olan katkısı kanıtlanmıştır. Statinlerin yanı sıra mutlaka yaşam tarzı modifikasyonu sağlanması, sigara gibi tüm diğer risk faktörleri ile savaşılması ve yararı kanıtlanmış diğer tedavilerin eklenmesi başarıyı arttıracaktır. Bilinen tedavilerin yanı sıra farklı mekanizmaları hedefleyerek plaktaki inflamasyonu azaltmaya yönelik araştırmalar ise devam etmektedir. Çağımızın hastalığı aterosklerotik damar hastalığı ile savaşta başarı elde etmek için eldeki kanıtlar çerçevesinde çok yönlü ve maksimum risk faktörü modifikasyonu yapmak ve kılavuzlardaki hedeflere mutlaka ulaşmak gereklidir.

KAYNAKLAR

- Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp Med* 2001;194:205-18.
- Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8264-8.
- Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3893-7.
- Chen L, Chester MR, Redwood S, Huang J, Leatham E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with 'stabilized' unstable angina. *Circulation* 1995;91:2319-24.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
- Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2:941-4.
- Segers D, Helderma F, Cheng C, van Damme LC, Tempel D, Boersma E, et al. Gelatinolytic activity in atherosclerotic plaques is highly localized and is associated with both macrophages and smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 2007;115:609-16.
- Sawicki G, Salas E, Murat J, Miszta-Lane H, Radomski MW. Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation. *Nature* 1997;386:616-9.
- Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:183-94.
- Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:635-41.
- Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, Buccolieri M, Mariotti M, Politano M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1595-9.
- Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res* 1999;85:394-402.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, 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.
- Bhatt DL. Interpreting the COURAGE trial. Is medical therapy as good as PCI in stable angina? Two views. *Cleve Clin J Med* 2007;74:618, 620.
- Toth PP. The COURAGE Trial: establishing the therapeutic legitimacy of aggressive risk factor management in patients with stable coronary artery disease as an alternative to percutaneous coronary intervention. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:345-6.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, 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.
- Sowers JR. Effects of statins on the vasculature: Implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:14B-22B.
- Pucci A, Sheiban I, Formato L, Celeste A, Brscic E,

- Moretti C, et al. In vivo coronary plaque histology in patients with stable and acute coronary syndromes: relationships with hyperlipidemic status and statin treatment. *Atherosclerosis* 2007;194:189-95.
20. Takano M, Mizuno K, Yokoyama S, Seimiya K, Ishibashi F, Okamatsu K, et al. Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:680-6.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
22. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-8.
23. Michałek A. Results of ARMYDA-ACS trial show good outcome of 80 mg atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol* 2007;65:851-2. [Abstract]
24. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
25. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.

İlgi çakışması bildirimini

Yazar çeşitli projelerde Pfizer A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for Pfizer Inc. in some projects.