

Kardiyovasküler korunma ve pitavastatin

Cardiovascular prevention and pitavastatin

Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet– HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler), genel pozitif güvenlik ve tolerabilite profili ile LDL düşürücü ilaçların en etkili sınıfını temsil etmektedirler. Hem birinci hem de ikincil korunmada kardiyovasküler (KV) olayların azalmasında tutarlı bir fayda sağlarlar. Pitavastatin, statin sınıfının yeni bir üyesidir. Bu derleme, pravastatin'in KV risk azaltımındaki rolü hakkında güncel bir gözden geçirme sağlamaktadır. Pitavastatin diğer statinler gibi pleiotropik etkilere sahiptir. Akut koroner olay geçirmiş hastalarda plak ateroskleroz hacmini düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca Japonya'daki 20.000'den fazla hastada yapılan uzun süreli "postmarketing" bir sürveyans çalışması olan LIVES çalışmasında pitavastatin ile elde edilen 'gerçek yaşam' kanıtları, bu yeni statin ile etkili bir KV risk azaltımının sağlanabildiğini göstermektedir.

Summary– HMG-CoA reductase inhibitors (statins) represent the most effective class of LDL lowering drugs with an overall positive safety and tolerability profile. They have also consistent benefit in terms of reduced cardiovascular (CV) events in both primary and secondary prevention. Pitavastatin is a new member of the statin class. This review provides a current overview of pravastatin's role in CV risk reduction. In brief pitavastatin has pleiotropic effects as the other statins. It has been shown that it reduces plaque atherosclerosis volume in acute coronary settings. Also the 'real life' evidence gained with pitavastatin in LIVES study, a long-term postmarketing surveillance study in more than 20,000 patients in Japan, denotes an effective CV risk reduction with this new statin.

Kardiyovasküler (KV) alanda elde edilen büyük başarının altında esas olarak kolesterol düzeylerinin azaltılması ve bunu sağlayan statinler yer almaktadır. Statinlerle yapılan gerek birincil gerekse ikincil korunma çalışmalarında ciddi KV olay azalması elde edilmiştir. Çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve yüzbinleri aşan insan üzerinde tutarlı bir şekilde tüm statinlerle elde edilen mortalite ve morbidite azalması, bu ajan grubunun KV etkilerinin bir sınıf etkisi olduğunu işaret etmektedir.

İlk kez 1994 yılında 4S çalışmasında simvastatinin toplam mortalite de dahil KV olayları önleyebildiğinin ortaya çıkması ile başlayan süreçte, günümüze kadar statinler hemodiyaliz hastaları ve kalp yetersizliği olguları dışında tüm hasta gruplarında KV sonuçlarını azaltmışlardır.^[1] Statinler yüksek riskli olgularda, akut koroner sendrom (AKS)'larda, diyabetiklerde, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksek hastalarda hep başarı ile KV olayları baskılamışlardır.^[2–4] Bu nedenle de ilgili tedavi kılavuzlarında birincil

tedavi ajanları olarak A kanıt düzeyi ve IA endikasyonla yerlerini almışlardır.^[5] Statinlerin esas olarak LDL-kolesterolü düşürücü etkilerinin, bu sonuçların elde edilmesinin ana kaynağı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda ateroskleroz plağının aktivasyonunu azaltan, endotel işlevlerini düzelten, enflamasyonu baskılayan pleiotropik etkileri de ispatlanmıştır. Nitekim intravasküler ultrason (İVUS) çalışmalarında statin tedavisinin ateroskleroz plaklarının ilerlemesinin durdurduğu hatta geriletebildiği gösterilmiştir.^[6]

Bu aileye en son katılan pitavastatinin de, giderek sayısı artan çalışmalarda diğer statinler gibi geniş bir hasta yelpazesinde etkin bir lipit düşürücü ajan olduğu gösterilmektedir.^[7] Kılavuzlarda orta ve yüksek etkinlikli olarak tanımlanan pitavastatin, diğer güçlü statinlerle benzer LDL-Kolesterol düşüşü sağlarken, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üzerine etkisi daha belirgindir. Nitekim, klinik çalışmalarda düşük dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü artırıcı etkisi diğer statinlere göre daha belirgindir. Üstelik atero-



jenik dislipidemiye etkisi daha fazla saptanmıştır. Bu olumlu ilave etkilerin KV sonlanımlar açısından önemli olabileceği öne sürülmektedir. Ancak pitavastatinle yapılmış KV sonlanımlı randomize kontrollü çalışma (RKÇ) henüz yoktur. Günümüzde plasebo kontrollü bir statin çalışmasının yapılmasının da özellikle yüksek riskli hasta gruplarında etik olamayacağı da bilinen bir gerçektir. Ama pitavastatinle elde edilen etkin LDL-kolesterol düşüşü, lipit profilindeki olumlu etkileri diğer statinler de olduğu gibi kuvvetli olasılıkla KV riski düşüreceğini düşündürmektedir. Bundan dolayı da güncel kılavuzlarda diğer statinlerden ayrı değerlendirilmemektedir. Zaten pleiotropik etkileri ve de aterom plağını geriletmediği in vivo ve in vitro çalışmalarda ortaya konmuştur. Uzun süreli surveillans çalışmaları da gerçek klinik yaşamda KV olayları azalttığını göstermektedir.

Pitavastatinin Pleiotropik Etkileri

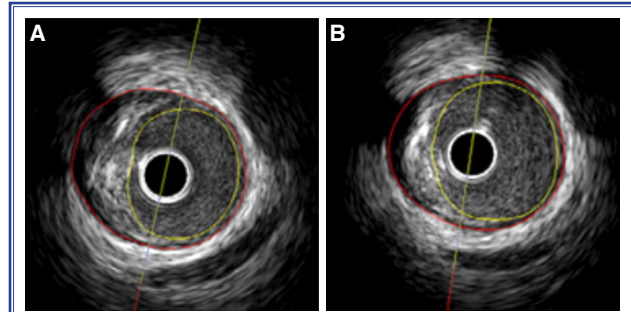
Statinlerle sağlanan yararda sadece LDL-kolesterolü düşürücü etkilerinin değil plak stabilizasyonu sağlayan ve enflamasyonu baskılayan antiaterojenik pleiotropik etkilerinin de katkısı olduğu düşünülmektedir. Pitavastatinle de az sayıda çalışma olmakla birlikte antiaterojenik etkilerinin güçlü olduğuna işaret eden sonuçlar vardır.^[8]

Pitavastatinin metabolik sendrom da dahil olmak üzere çeşitli popülasyonlarda hassas CRP düzeylerini %30 oranında düşürdüğü ortaya konmuştur.^[9-11] RKÇ'lerde LDL-Kolesterol düşüşü ile birlikte CRP düzeylerinde azalma sağlanan olgularda KV sonlanım noktalarının çok daha az geliştiği bilinmektedir.^[12] Diğer taraftan kararlı koroner arter hastalığı, hiperkolesterolemi ve düşük HDL-kolesterol düzeyleri olan hastalarda 30 ay süre ile pitavastatin tedavisi ile adiponektin düzeylerinde anlamlı artış sağlanırken atorvastatin alanlarda değişim görülmemiştir.^[13] Bu bulgu, pitavastatinin anti-aterotrombotik etkisinin adiponektin düzeylerine etkisinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır.^[14] Üstelik, çok farklı çalışmalarda pitavastatinin lipoprotein oksidasyon biyobelirteçleri^[15-17] ve endotel işlevleri üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.^[18-21]

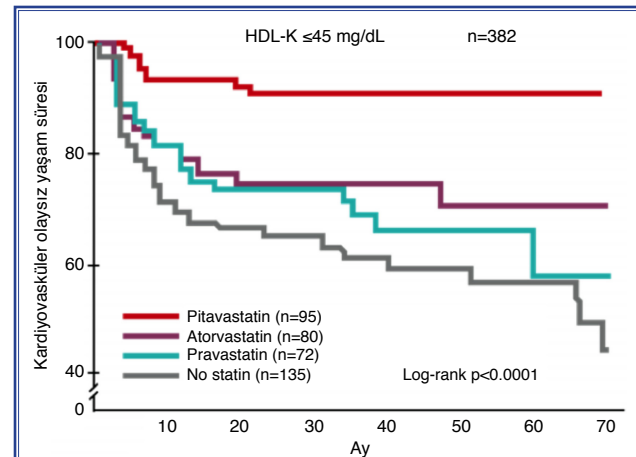
Pitavastatin, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde IL8, MCP-1, endotelin-1 ve PAI-1'e ait olf mRNA ekspresyonunu azaltmakta ve aynı zamanda eNOS and trombomodulin ekspresyonunu artırmaktadır.^[22] Sıçanlarda terapötik dozlarda vasküler düz

kas hücre (DKH) proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe etmiştir. Üstelik bu etkinin anjiyotensin II ve trombosit kökenli büyüme faktörünü inhibe ederek sağlamaktadır.^[23] Deneysel ailevi hiperkolesterolemi hayvan modelinde (Watanabe hiperkolesterolemik tavşanlarında) VLDL, IDL ve LDL-kolesterol düzeylerini sırasıyla %60, 42 ve 21 oranlarında düşürürken aortik aterosklerozun ilerlemesine de engel olmuştur.^[24] Karotis arterde balon hasarı modelinde yine tavşanlarda neointimal kalınlaşmayı %70 azaltarak restenoz riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Aynı deney modelinde fibronektin ve kollajenden zengin alanlarda sırasıyla %39 ve 22 azalma sağlamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, pitavastatinin DKH proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks birikimini engelleyerek vasküler restenozu inhibe ettiğini desteklemektedir.^[25]

Deney modellerinde gösterilen pitavastatinin karotis arter hastalığına olumlu etkileri klinik çalışma-



Şekil 1. JAPAN-ACS çalışmasında pitavastatin alan bir hastada tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) plak ve lümen oranları görülmektedir.



Şekil 2. CIRCLE çalışmasında 2001-2008 yıllarında perkütan girişim yapılan 743 ardışık hastanın retrospektif incelemesinde HDL-K <45 mg/dL olanlardan statin alan ve almayan hastaların kardiyovasküler olaysız sağ kalım oranları.

larda da desteklenmiştir. Yine bir Japon çalışmasında 30 hiperkolesterolemik hastada 12 ay süre ile 1 veya 2 mg/gün pitavastatin kullanımı, karotiste arteriyel “stiffness”ı düzeltirken korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan olgularda diyastolik işlevlerde de düzelmeye sağlanmıştır.^[26] Yine karotis arterlerde AKS sonrası bir aylık pitavastatin tedavisi ile hızla plak stabilizasyonu sağlandığı gösterilmiştir.^[27] Üstelik, bir yıl süreli pitavastatin tedavisi ile yoğun LDL kolesterol düşüşüne paralel olarak karotis aterosklerozunu geriletmektedir.^[28] Öte yandan, pitavastatinin torasik aortada intimal plakları geriletebileceği gösterilmiştir.^[29]

Ayrıca pitavastatin 65 yaş üstü sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda sol ventrikül diyastolik işlevlerine ve sol atriyal yapı ve de işlevlere olumlu etkisi olduğu gösterilmiş ve dolayısı ile de yeni atriyal fibrilasyon gelişimini azaltabileceği öne sürülmüştür.^[30]

Pitavastatinin ve Plak Regresyonu

Koroner aterosklerozunun yoğun LDL-kolesterol düşüşü sağlanması ile paralel olarak gerilediği ve bunun sonucunda KV sonlanımların azaldığı bilinmektedir.^[31] Pitavastatin de aterom plaklarına olan etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve hem lipit profili üzerine olan olumlu etkisi hem de pleiotropik etkileri sonucunda plak regresyonuna yol açtığı gösterilmiştir.

Japon akut koroner sendrom (JAPAN-ACS) çalışmasında AKS nedeniyle perkütan koroner girişim (PKG) yapılan 252 hastada pitavastatin (4 mg/gün) ve atorvastatin (20 mg/gün) tedavileri karşılaştırılmıştır. İzlem süresi 8–12 ay olan bu çok merkezli, ileriye yönelik, randomize, açık uçlu, paralel grup çalışmada, LDL-kolesterol düzeylerinde her iki statinle benzer düşüş (sırasıyla %38 ve %37) sağlanırken İVUS ile plak hacimlerinde benzer azalma elde edilmiştir (–%16.9±13.9’a karşın –%18.1±14.2; p=0.5). Her ki tedavi kolu için de plak regresyonu negatif yeniden damar şekillenmesi (113.0–105.4 mm³) ile ilişkili idi. Cinsiyet, diyabet ve toplam kolesterol düzeylerine göre uyarılma yapıldıktan sonra bile gruplar arasında plak hacmindeki yüzde değişimin ortalama farkı için %95 güven aralığının üst sınırı, önceden belirlenmiş olan %5 “non-inferiority” sınırını geçmiyordu (%1.11).^[32] Şekil 1’de JAPAN-ACS çalışmasında pitavastatin alan bir hastaya ait İVUS görüntülerinde plak gerileme hacmi görülmektedir.

Diğer bir Japon çalışmasında, yine AKS sırasında acil PKG yapılan (n=160) hastalarda iki–üç haftalık pitavastatin (2 mg/gün) ile atorvastatin (10 mg/gün) tedavileri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta benzer LDL-Kolesterol düşüşüne rağmen pitavastatin alanlarda histolojik olarak plağın fibröz doku ve yağ hacim indeksinde %2.6 azalırken, atorvastatin tedavisi %0.2 artış bildirilmiştir.^[33] Akut koroner sendrom sonrası iki–üç haftalık bir tedavi ile pitavastatin ile sağlanan bu erken yarar plağın yağ içeriğine daha fazla olan bir affiniteden kaynaklanıyor olabilir. Çalışma sonuçları arasında görülen bu farklar, çalışma popülasyonlarının işleme/dışlama kriterlerinin farklarından veya uygulanan İVUS yöntemlerinin farklılıklarından da kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, Japon çalışmasında AKS hastalarında, REVERSAL’da ise kararlı koroner arter hastalarında plak gerilemesi araştırılmıştır. Üstelik, JAPAN-ACS çalışmasında İVUS ölçümleri, PKG yapılan koroner segmentine komşu alandan, REVERSAL çalışmasında ise PKG yapılmayan damardan gerçekleştirilmiştir.

Pitavastatin ve Kardiyovasküler Olaylar

Pitavastatinin KV olaylara etkisi gerçek klinik yaşam verilerine dayanmaktadır. 2001–2008 yıllarında PKG yapılan 743 ardışık hastanın geriye dönük incelemesinde atorvastatin ve pitavastatin alan hastalarda benzer LDL-kolesterol düşüşü sağlanırken HDL artışı sadece pitavastatin grubunda saptanmıştır. Majör KV olayları en belirgin pitavastatin grubunda azalırken, bu azalma HDL-kolesterol artışı ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle de başlangıç HDL-Kolesterolü <45 mg/dL olanlarda elde edilen yaşam faydası daha fazla saptanmıştır (Şekil 2).^[34]

Yine Japonya’dan gerçek hayatta pitavastatin kullanımının irdelendiği 20.000 hastanın iki yıllık ve sonrasında uzatılmış beş yıllık izlemlerinde etkin LDL-kolesterol düşüşü ve HDL artışı elde edilen hastalarda hem KV hem de serebrovasküler olayların daha fazla azaldığı gösterilmiştir.^[35,36]

İlgi çakışması (conflict of interest): Prof. Dr. Meral Kayıkçıoğlu Abbott, Abdi İbrahim, Actelion, Aegerion, Amgen, Bayer Schering, Merck, Sanofi, Pfizer, Recordati’den onur (dersler ve danışmanlık) ve/veya araştırma fonu almıştır; Amgen, Bayer, Schering, Merck, Sanofi-Genzyme ve Pfizer ile klinik araştırmalara katılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, 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.
3. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
4. 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.
5. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:1–44.
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.
7. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;162:373–9.
8. Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:482–6.
9. Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, Kagimoto S, Fujioka Y, Hirata K, et al. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:345–50.
10. Mao Y, Yu JM, Zhan YQ, Hu DY, Ding RJ, Zhang F, et al. Effect and risk factors of pitavastatin on high sensitivity C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia: a multilevel models analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012;92:1681–5.
11. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, Nakao M, Yokoi K, Oguri M, et al. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: the PREMIUM Study. *J Cardiol* 2012;60:389–94.
12. Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Koenig W, Kastelein JJ, Genest J, et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for “intermediate risk”. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:447–52.
13. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *J Cardiol* 2013;62:87–94.
14. Nomura S, Taniura T, Shouzu A, Omoto S, Inami N, Fujita S, et al. Effects of pitavastatin on plasminogen activator inhibitor-1 in hyperlipidemic patients. *Int J Gen Med* 2012;5:535–40.
15. Ansari JA, Bhandari U, Haque SE, Pillai KK. Enhancement of antioxidant defense mechanism by pitavastatin and rosuvastatin on obesity-induced oxidative stress in Wistar rats. *Toxicol. Mech. Methods* 2012;22:67–73.
16. Yoshida H, Shoda T, Yanai H, Ikewaki K, Kurata H, Ito K, et al. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2013;226:161–4.
17. Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, Nakajima H, Mori K, Toh R, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:708–16.
18. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Wakayama K, Nada T, Morishita S, et al. Comparisons of short- and intermediate-term effects of pitavastatin versus atorvastatin on lipid profiles, fibrinolytic parameter, and endothelial function. *Int J Cardiol* 2008;125:136–8.
19. Yan HM, Zhao J, Ma DZ, Wang H, Wang J, Wang ZH, et al. The effect of pitavastatin calcium on endothelial dysfunction induced by hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1463–71.
20. Kono Y, Fukuda S, Shimada K, Nakanishi K, Otsuka K, Kubo T, et al. Very rapid effect of pitavastatin on microvascular function in comparison to rosuvastatin: reactive hyperemia peripheral arterial tonometric study. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:369–74.
21. Kikuchi R, Takeshita K, Uchida Y, Kondo M, Cheng XW, Nakayama T, et al. Pitavastatin-induced angiogenesis and arteriogenesis is mediated by Notch1 in a murine hindlimb ischemia model without induction of VEGF. *Lab Invest* 2011;91:691–703.
22. Morikawa S, Takabe W, Mataka C, Kanke T, Itoh T, Wada Y, et al. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:178–83.
23. Kohno M, Shinomiya K, Abe S, Noma T, Kondo I, Oshita A, et al. Inhibition of migration and proliferation of rat vascular

- smooth muscle cells by a new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin. *Hypertens Res* 2002;25:279–85.
24. Suzuki H, Yamazaki H, Aoki T, Kojima J, Tamaki T, Sato F, et al. Lipid-lowering and antiatherosclerotic effect of NK-104, a potent 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arzneimittelforschung* 2000;50:995–1003.
 25. Kitahara M, Kanaki T, Toyoda K, Miyakoshi C, Tanaka S, Tamaki T, et al. NK-104, a newly developed HMG-CoA reductase inhibitor, suppresses neointimal thickening by inhibiting smooth muscle cell growth and fibronectin production in balloon-injured rabbit carotid artery. *Jpn J Pharmacol* 1998;77:117–28.
 26. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Impact of statin therapy on left ventricular function and carotid arterial stiffness in patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2008;72:538–44.
 27. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kobayashi T, Fujioka D, et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:365–71.
 28. Ikeda K, Takahashi T, Yamada H, Matsui K, Sawada T, Nakamura T, Matsubara H. Effect of intensive statin therapy on regression of carotid intima-media thickness in patients with subclinical carotid atherosclerosis (a prospective, randomized trial: PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) study). *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:1069–79.
 29. Ono K, Kawasaki M, Tanaka R, Segawa T, Matsuo H, Watanabe S, et al. Integrated backscatter and intima-media thickness of the thoracic aorta evaluated by transesophageal echocardiography in hypercholesterolemic patients: effect of pitavastatin therapy. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:193–200.
 30. Warita S, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Kojima T, Hirose T, et al. Effects of pitavastatin on cardiac structure and function and on prevention of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients: a prospective study of 2-years' follow-up. *Circ J* 2012;76:2755–62.
 31. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078–87.
 32. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:293–302.
 33. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, Kageyama M, Kikuchi A, Tokura M, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque. Comparison with atorvastatin. *Circ J* 2009;73:1466–72.
 34. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, Horimatsu T, Hasuike T. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. -The CIRCLE study-. *Circ J* 2011;75:1951–9.
 35. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:555–62.
 36. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011;12:285–8.