

La atorvastatina no modifica el incremento agudo de los niveles de p-selectina y fibrinógeno inducido con esfuerzo físico máximo.

Dante Lindefjeld, Mónica Acevedo, Gastón Chamorro, Diego Mezzano, Olga Panes, Carolina Aranís, Jorge Oporto.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 14 de Diciembre de 2009, Aceptado el 26 de Febrero de 2010

Rev Chil Cardiol 2010; 29: 47-56

Resumen

Introducción: Las estatinas han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares en sujetos con y sin enfermedad aterosclerótica establecida. Se ha demostrado, que sus efectos benéficos no sólo dependen de la reducción del colesterol, sino que también podrían ser secundarios a otros efectos de las estatinas, como su efectos de reducción de inflamación y/ o trombogénesis entre otros. Sin embargo, no existen trabajos que demuestren que las estatinas sean capaces de frenar la activación de la cascada de inflamación y/o trombogénesis.

Objetivos: Determinar el efecto de la administración oral de atorvastatina por 7 días sobre los niveles plasmáticos de proteína C- reactiva ultrasensible (PCR us), fibrinógeno y P-selectina, pre y post prueba de esfuerzo máximo inmediato y a las 24 horas de su ejecución.

Métodos: Ensayo clínico en 50 hombres sanos (18 a 50 años), randomizado atorvastatina 80 mg/día – placebo por 7 días, doble ciego. Muestras tomadas en sangre para PCRus, fibrinógeno y P-selectina, perfil lipídico, creatin kinasa y transaminasas hepáticas, pre y post test de esfuerzo, y a las 24 horas. Los resultados para datos continuos se expresan como medias \pm desviación estándar, test de student para muestras independientes, ANOVA para muestras repetidas. Programa estadístico SPSS 14.0.

Resultados: Un grupo de 44 sujetos completaron el estudio: atorvastatina 80 mg (n=24) o placebo (n=20). En el grupo atorvastatina, después de una semana de tratamiento, los niveles de LDLc disminuyeron en 38% (LDL basal: 97 ± 27 mg/dL vs LDL post: 62 ± 31 mg/dL, $p < 0.001$). Sin embargo, no se observaron cambios en ese mismo período en los niveles de PCRus, fibrinógeno y P-selectina con respecto a placebo. Los niveles de fibrinógeno se elevaron 8% entre la etapa pre y post ejercicio inmediato (341 ± 56 mg/dL vs 368 ± 65 mg/dL, $p < 0.001$), retornando a los niveles basales a las 24 horas; no hubo diferencias entre atorvastatina - placebo. Los niveles de P-selectina aumentaron 9.5% entre la etapa pre y post ejercicio inmediato (25 ± 1.5 ng/dL vs 28 ± 1.7 ng/dL, $p = 0.01$), retornando a los niveles basales a las 24 horas; no hubo diferencias entre atorvastatina - placebo. El ejercicio no indujo elevación de PCRus. Los niveles plasmáticos de CK total se elevaron significativamente en ambos grupos post ejercicio (Atorvastatina 43% aumento, $p = 0.004$ versus nivel basal y placebo 12% aumento, $p = 0.005$ versus nivel basal). Sin embargo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo atorvastatina versus placebo.

Conclusiones: La administración de atorvastatina oral 80 mg/día por 7 días en sujetos sanos no inhibió la elevación de los niveles plasmáticos de fibrinógeno y P-selectina inducida por ejercicio.

Proyectos Fondecyt: 1080369 y 1090170

Correspondencia: Dr. Dante Lindefjeld
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares de la
Pontificia Universidad Católica - Chile
Correo Electrónico: dsindefjeld@gmail.com

Atorvastatin does not modify the acutely increased levels of P-selectin and fibrinogen induced by maximal physical exercise.

Background: Chronic statin therapy is known to decrease inflammation and platelet aggregation. However, little data exist regarding acute effect of statins upon these variables. Exercise can be used to induce inflammation and platelet aggregation.

Aim: to determine the acute effect of atorvastatin upon plasma levels of ultra sensitive C reactive protein (US-PCR), fibrinogen and P selectin before, immediately after and 24 hr following a maximal exercise test in healthy subjects.

Methods: This was a double blind, randomized prospective study. Fifty healthy male subjects (aged 18 to 50 years) received atorvastatin 80 mg or placebo daily for 7 days. US-PCR, fibrinogen, P-selectin, blood lipids, total creatin-kinase (CK) and transaminases were determined pre and immediately after maximal treadmill exercise. Repeat determinations were performed 24 following the test. Results were analyzed using the SPSS statistical package, and are expressed as mean \pm SD. Student's t and repeated measures ANOVA were used as appropriate.

Results: 44 subjects completed the study (atorvastatin =24; placebo= 20). LDL cholesterol decreased from 97 ± 27 to 62 ± 31 mg/dl in the atorvastatin group ($p<0.001$). US-PCR, After 1 week, Fibrinogen and P-selectin were not significantly modified from baseline, and no differences were observed between groups (atorvastatin vs. control). However, fibrinogen increased 8% from baseline to immediately post exercise (341 ± 56 vs. 368 ± 65 mg/dl (95% C.I. 21.3 – 33.6). 24hr after exercise, fibrinogen levels returned to baseline. Similar changes were observed for P-selectin (25 ± 1.5 , 28 ± 1.7 ng/dl, baseline and post exercise respectively, $p<0.01$), again returning to baseline 24hr after exercise. No significant changes were observed for US-PCR after exercise in neither group. CK increased 43% in the atorvastatin group and 12% in controls (NS).

Conclusion: Atorvastatin 80 mg/day during 7 days in healthy subjects did not inhibit exercise-increased fibrinogen and P-selectin levels.

Key words: Atorvastatin, P-selectin, fibrinogen, exercise.

Introducción

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas van más allá de la reducción de los niveles séricos de colesterol, e incluyen entre otros, efectos antiinflamatorios, antiproliferativos y antitrombóticos¹. Los resultados en múltiples estudios avalan el empleo precoz de altas dosis de estatinas durante síndromes coronarios agudos o angina estable. Esto en base a la reducción de eventos clínicos, que se asocian a la disminución de parámetros de inflamación y trombosis^{2,3,4}. Sin embargo, no existen trabajos que demuestren que las estatinas sean capaces de frenar la activación de la cascada de inflamación o trombogénesis.

El ejercicio intenso es capaz de elevar transitoriamente los parámetros de inflamación y coagulación⁵. Un estudio diseñado a probar el efecto antiinflamatorio precoz de la aspirina, utilizó el test de esfuerzo como inductor de

inflamación. Consiguieron la elevación de la Proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), pero no observaron ningún efecto significativo de inhibición con el uso de aspirina⁶.

En nuestro trabajo de investigación pretendemos demostrar que las estatinas tienen un efecto antiinflamatorio y antitrombótico agudo, y que éstas podrían ser efectivas en frenar el ascenso inducido de PCRus, fibrinógeno y P-selectina. Emplearemos como modelo inductor de inflamación un test de esfuerzo en el cual se alcance el umbral anaeróbico. Los objetivos fueron 1) Evaluar la respuesta aguda de la PCRus, fibrinógeno y P selectina ante ejercicio aeróbico máximo; 2) Medir y com-parar el efecto de la atorvastatina sobre los niveles plasmáticos de PCRus, fibrinógeno y P-selectina pre y post

ejercicio, al cabo de 7 días de tratamiento con atorvastatina 80 mg versus placebo; 3) Evaluar la respuesta de marcadores de daño muscular con la asociación ejercicio y estatinas (Creatinin Kinasa).

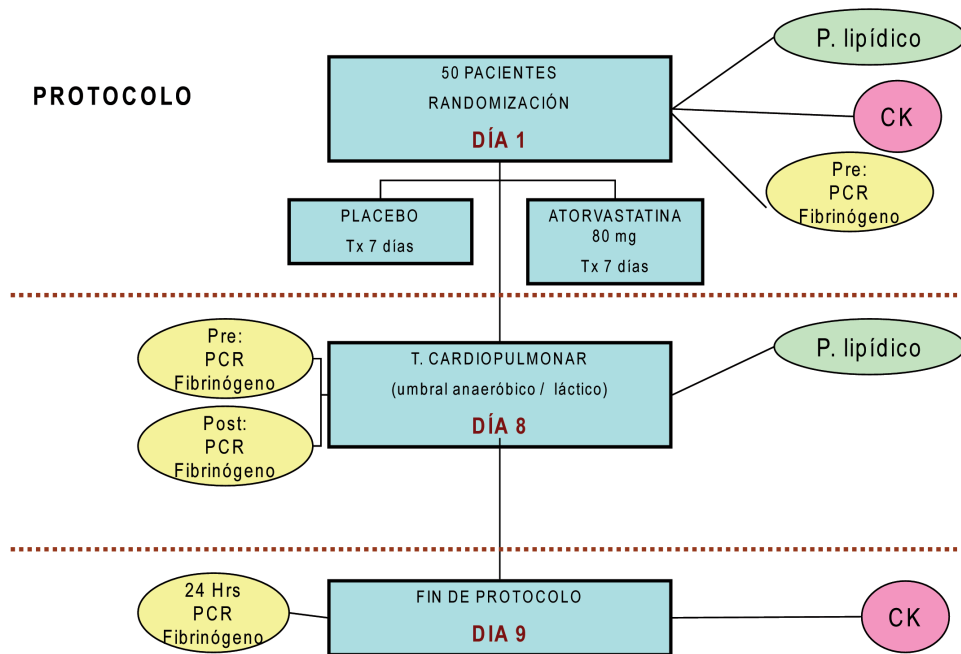
Metodología:
(Flujograma 1)

Diseño:

Se diseñó un ensayo clínico randomizado a atorvastatina 80 mg vs placebo, doble ciego. Fueron

incluidos sujetos de sexo masculino, entre 18 a 50 años, sin antecedentes clínicos y electrocardiográficos de enfermedad coronaria. Se excluyeron a todos aquellos con dislipidemia (colesterol total <200mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL, LDLc < 130 mg/dL), diabetes mellitus (glicemia en ayunas < 100 mg/dL), hipotiroidismo, hipertensión arterial sistémica (presión sistólica < 140 mmHg, presión diastólica < 90 mmHg), procesos inflamatorios no infecciosos o infecciosos activos, o tratamiento crónico y habitual con antiinflamatorios o corticoides.

Flujograma 1



Procedimiento:

Los posibles candidatos eran contactados e invitados a participar en nuestro estudio. Si accedían a participar eran citados a presentarse en nuestro servicio al día siguiente, en ayunas (8-12 horas), para realizar la evaluación clínica (anamnesis, examen físico y toma de signos vitales), registro de electrocardiograma basal, glicemia por hemoglucotest (Accu – chek®) y toma de muestras de sangre para evaluar, posteriormente, los niveles plasmáticos basales de lípidos, creatinin kinasa,

fibrinógeno, PCRus y P-selectina. En esta cita se randomizó a los participantes a recibir Atorvastatina 80 mg diarios o placebo durante una semana.

Al octavo día fueron nuevamente citados (en ayunas), se determinó PCRus, P-selectina y fibrinógeno antes de iniciar el ejercicio y al finalizar la prueba. Los sujetos realizaron un test de esfuerzo cardiopulmonar en cinta caminadora, en el que debían alcanzar el umbral anaeróbico, próximo al plateau de consumo de

oxígeno máximo, VO₂ max (50 – 70% VO₂ max), para así poder garantizar la realización uniforme de ejercicio en los voluntarios⁷.

El día 9, al finalizar el estudio (24 horas después de la realización del ejercicio), se midieron nuevamente niveles de PCRus, P-selectina, fibrinógeno y CK total.

Se determinó la PCRus mediante inmunoensayo competitivo, con sensibilidad de 0.18 mg/L (8); la P-selectina soluble fue evaluada con método de ELISA (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) y el fibrinógeno fue medido por técnica de coagulación de Clauss.

Análisis de datos

Tamaño muestral:

Se efectuó el cálculo en base los resultados que se obtuvieron en el estudio de Feng D et al⁶: 32 sujetos sanos sometidos a test de esfuerzo (cinta caminadora) máximo, elevaron 13% los niveles de PCR (basal 0.81, sd 0.13 mg/L), inmediatamente después de finalizado el ejercicio.

Asumiendo que el peak máximo de elevación de PCRus se produciría hasta 24 horas post test de esfuerzo y no inmediatamente después de él (descartando la posible hemoconcentración), el nivel basal de PCRus se elevaría a las 24 horas post ejercicio en 25% en el grupo placebo (6,9-12), en tanto que este incremento sería frenado en 50% en el grupo tratado con atorvastatina. Asumimos que este resultado tendría un efecto biológicamente relevante. Con error α de 0.05, y poder de 80 %, se necesitarán 21 sujetos por grupo, con margen de error: 25 por grupo.

Análisis estadístico:

Los parámetros de comparación para evaluar el efecto de la atorvastatina fueron la diferencias entre los niveles basales, pre y post esfuerzo (inmediato y a las 24 horas) de PCRus, fibrinógeno y P-selectina. Se utilizó el test T de Student para muestras independientes y ANOVA para muestras repetidas. En el análisis

estadístico se empleó el programa SPSS 14.0.

Resultados

Fueron randomizados 50 sujetos varones sanos, entre 18 y 50 años. De estos, sólo 44 (24 atorvastatina - 20 placebo) terminaron el estudio, debido al abandono voluntario de 5 individuos (2 argumentaron el abandono por circunstancias personales y 3 no se presentaron el día de la prueba de esfuerzo). Otro paciente fue retirado por un episodio de síncope vasovagal durante la toma de muestras sanguíneas. Las características demográficas no fueron estadísticamente diferentes (tabla 1).

Como era esperable, la terapia con atorvastatina 80 mg por una semana, redujo los niveles de LDL en 38% (Grupo Atorvastatina: LDL basal 97 ± 27 mg/dL vs LDL post 62 ± 31 mg/dL, $p < 0.001$), con respecto al grupo control. Al finalizar la semana de tratamiento con atorvastatina 80 mg, no se observaron cambios entre los niveles basales y pre test de esfuerzo de PCRus, fibrinógeno y P-selectina. (figuras 1,2,3)

El ejercicio no indujo la elevación de los niveles de PCRus (figura 1), sin embargo, se observó elevación significativa en los niveles de fibrinógeno y P-selectina post ejercicio inmediato. Este ascenso no fue inhibido por el uso de atorvastatina 80 mg, por una semana.

El test de esfuerzo elevó los niveles de fibrinógeno en 8% en la etapa post ejercicio inmediato (341 ± 56 mg/dL vs 368 ± 65 mg/dL, $p < 0.001$), estos niveles retornaron a niveles basales a las 24 horas, sin diferencias significativas entre los grupos atorvastatina – placebo (figura 2). La P-selectina presentó un ascenso de 9.5% entre la etapa pre y post ejercicio inmediato (25 ± 1.5 ng/dL vs 28 ± 1.7 ng/dL sd, $p = 0.01$), con regresión a los niveles basales a las 24 horas, sin diferencias entre ambos grupos (figura 3).

La CK se elevó un 28% con el ejercicio (165 ± 85 mg/dL vs 210 ± 105 mg/dL, $p = 0.004$) sin diferencias entre atorvastatina - placebo (figura 4). Sólo 7 sujetos

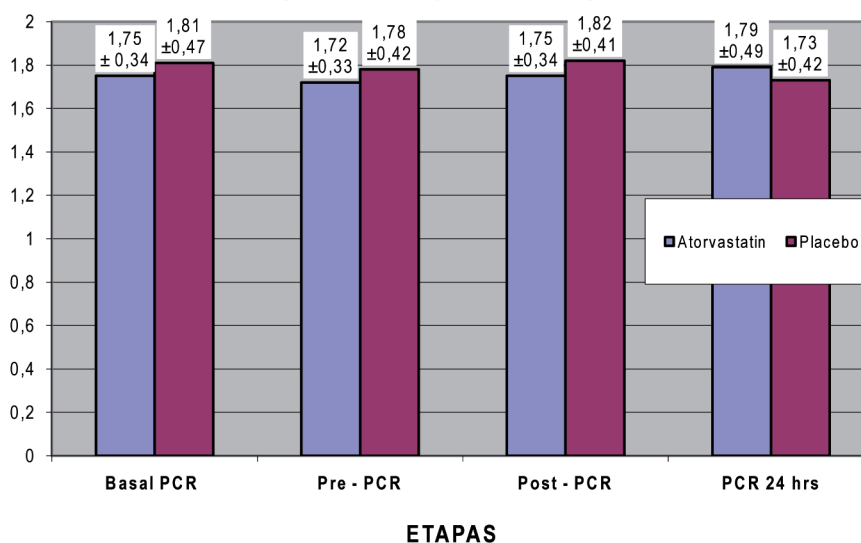
reportaron mialgias (Atorvastatina = 4, Placebo = 3) grupo atorvastatina o placebo con respecto a los casos (tabla 2). No hubo diferencias significativas entre el de mialgias y elevación de niveles de CK.

Tabla 1. Características demográficas, test de esfuerzo, perfil lipídico y de parámetros inflamatorios basales en grupo placebo y grupo atorvastatina.

Características basales

	Atorvastatina Media (Px)	Placebo Media (Px)	p
Edad	29.33 (24)	28.40 (20)	.610
IMC (±ds)	25.79 ± 3.59	26.25 ± 4.72	.822
PA sistólica (±ds)	118 ± 11	119 ± 12	.132
PA diastólica (±ds)	75 ± 10	77 ± 10	.232
Tiempo Ejercicio	00:13:55	00:14:39	.205
METS	16.37 (24)	17.23 (20)	.272
VO2 umbral	21.54 (23)	22.58 (18)	.559
VO2 Max	27.72 (24)	28.46 (20)	.715
Glicemia	89.83 (24)	88.45 (20)	.291
Colesterol	183.12 (24)	182.45 (20)	.944
LDL c	96.62 (24)	97.45 (20)	.922
HDL c	40.67 (24)	46.10 (20)	.076
Triglicéridos	230.37 (24)	194.45 (20)	.356
CK total	147.92 (24)	184.65 (20)	.151
PCR	1.746 (24)	1.810 (20)	.605
Fibrinógeno	351.75 (24)	324.50 (20)	.111
P selectina	24.32 (22)	24.05 (18)	.932

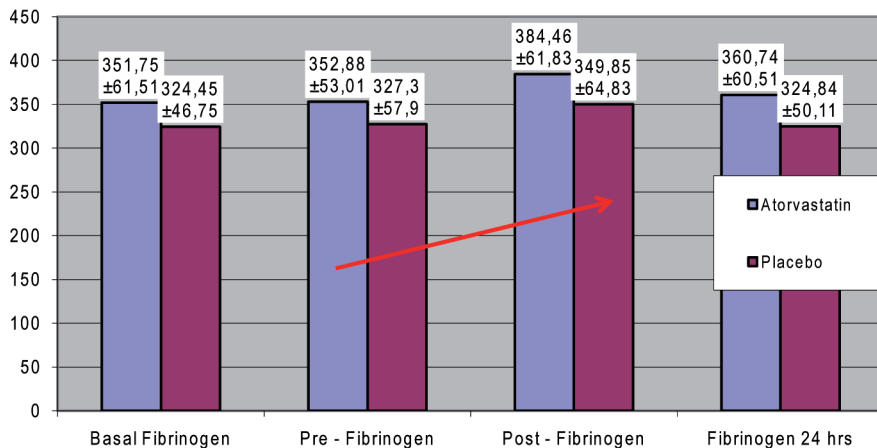
PCR (Grupos y Etapas)



Diferencias entre etapas: NS
Diferencias entre grupos: NS

Figura 1 PCR basal, pre ejercicio, en ejercicio máximo y 24 h post ejercicio en grupo placebo y atorvastatina.

FIBRINOGENO (Grupos y Etapas)



ETAPAS

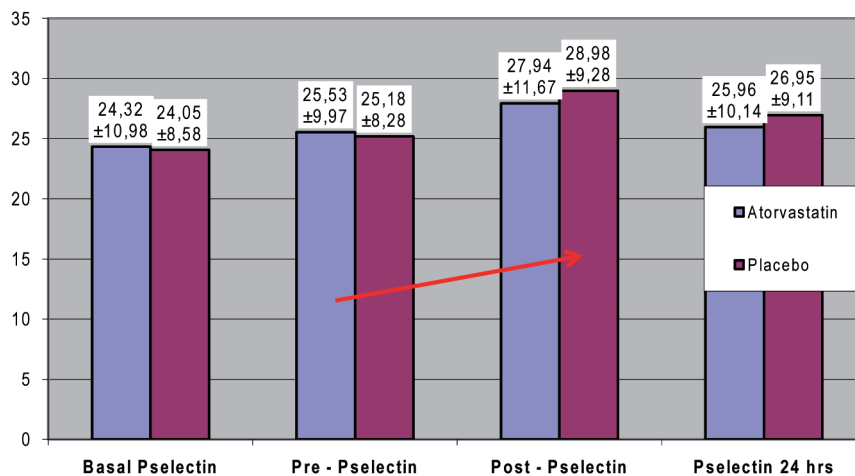
Atorvastatina: 8.9% (p<0.001)

Placebo: 6.9% (p<0.001)

Diferencias entre grupos: NS

Figura 2 Fibrinógeno basal, pre ejercicio, en ejercicio máximo y 24 h post ejercicio en grupo placebo y atorvastatina.

P- SELECTINA (Grupos y Etapas)



ETAPAS

Atorvastatina: 9.4% (p=0.01)

Placebo: 15.1% (p=0.01)

Diferencias entre grupos: NS

Figura 3 P – selectina basal, pre ejercicio, en ejercicio máximo y 24 h post ejercicio en grupo placebo y atorvastatina.

Creatinin Kinasa (Grupos y Etapas)

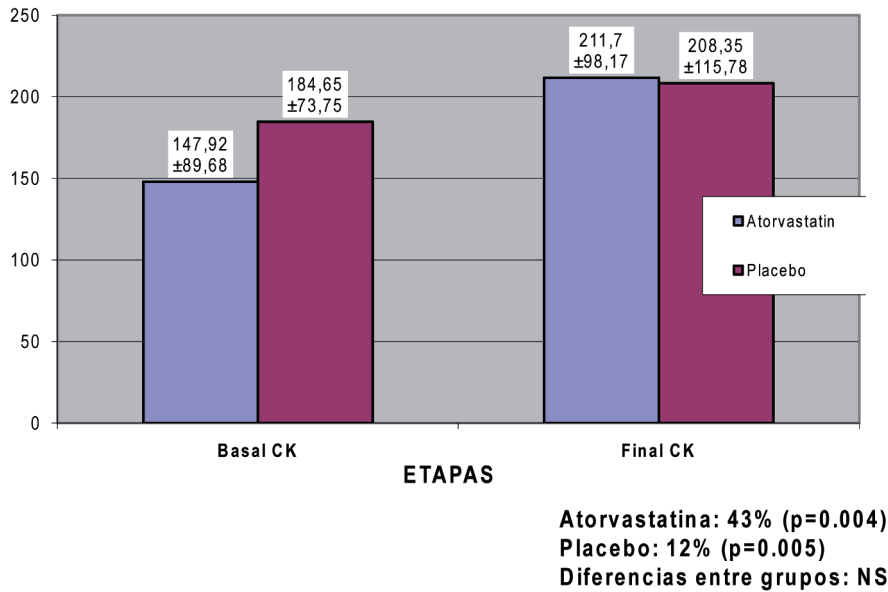


Figura 4 Niveles de CK total pre y 24 horas post test de esfuerzo.

Tabla 2 Niveles de CK total en los siete casos reportados con mialgias (4 casos con atorvastatina, 3 casos con placebo)

Mialgias y CK total

ATORVASTATINA

CK total basal	CK total final
81	125
175	333
87	129
164	262

PLACEBO

CK total basal	CK total final
110	208
334	158
194	371

Discusión

En nuestro estudio de sujetos sanos sometidos a ejercicio físico aeróbico, la breve terapia con atorvastatina 80 mg por una semana, no pudo frenar el ascenso transitorio de fibrinógeno y P-selectina inducido con ejercicio. No pudimos evaluar el efecto de la atorvastatina sobre la PCRus, debido a que no se logró elevar la PCRus con ejercicio aeróbico máximo.

Existe evidencia categórica del rol de la inflamación sobre los eventos cardiovasculares. Por otro lado, marcadores de inflamación y trombogénesis, tales como la PCR y fibrinógeno, han demostrado ser predictores de eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes con factores de riesgo o ya con enfermedad cardiovascular establecida^{13, 14}. De allí que existe gran interés en desarrollar terapias que puedan influir sobre la actividad de dichos marcadores.

Son múltiples los estudios que demuestran el beneficio clínico de la terapia precoz e intensiva con estatinas en angina estable o cuadros coronarios agudos, especialmente en aquellos que son sometidos a angioplastia coronaria^{2,3,4,15-21}. Se atribuye este beneficio a efectos pleiotrópicos antiinflamatorios y antitrombóticos durante la isquemia y la injuria de reperfusión, que van más allá de la reducción de LDL colesterol^{1-4,22,23}. Sin embargo, desconocemos si las estatinas son capaces de frenar la activación aguda de la inflamación y trombosis.

Existen resultados divergentes de las estatinas y su efecto agudo sobre el fibrinógeno, incluso sugiriendo que la atorvastatina (40 a 80 mg) elevaría hasta en 46% los niveles basales de fibrinógeno, efecto que podría considerarse deletéreo en un evento coronario agudo^{14,24,25,26}. A diferencia de lo reportado, nosotros no registramos cambios en los niveles de fibrinógeno al cabo de una semana de tratamiento con atorvastatina 80 mg. La elevación precoz y transitoria de fibrinógeno producida por el ejercicio, no fue influenciada por el uso de atorvastatina.

Diversos trabajos han demostrado disminución de actividad plaquetaria al reducir la expresión de P-selectina y CD40L a las 8 semanas con el uso de atorvastatina^{25,26,27}. Pudimos observar que la P-selectina se elevó de forma precoz y transitoria al concluir el esfuerzo físico, sin embargo, la atorvastatina no tuvo un rol activo sobre este evento en comparación al grupo placebo.

En este protocolo de investigación, el ejercicio aeróbico máximo no demostró ser un buen inductor de elevación de PCRus, contrariamente a lo publicado en el estudio de Feng et al⁶. Pese al empleo del mismo método de medición de PCRus⁸, sabemos que son múltiples las variables que intervienen en los resultados de la PCRus^{8,12}. Es posible que el discreto incremento del 13% en los niveles de PCRus que reportó, se relacione con hemoconcentración ó que nuestros sujetos en estudio tengan menor rendimiento físico en comparación con la gente involucrada en el trabajo citado.

Las diferentes estatinas como la pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, cerivastatina (retirada del mercado) y rosuvastatina, reducen en un 15 a 20 % los niveles basales de PCRus (previamente elevados). Este descenso se produce, en general, después de 4 semanas de tratamiento^{24,28,29,30}. En nuestro ensayo clínico no se registraron diferencias entre los niveles PCRus basales y a la semana de tratamiento con estatinas. Probablemente, el efecto reductor de PCRus se vea con la terapia prolongada y en sujetos con niveles de PCRus previamente elevados.

El ejercicio intenso es capaz de producir inflamación muscular^{5,9,10}. También el uso de estatinas conlleva el riesgo de causar miopatías, pero el riesgo absoluto es muy pequeño cuando se usan en monoterapia, con una frecuencia de 2 a 11% de mialgias, 0.5% de miositis y, menos de 0.1% de rabdomiolisis^{31,32}. En nuestro estudio la CK total se elevó significativamente

en ambos grupos, con mayor tendencia en el grupo de Atorvastatina 80 mg (estadísticamente no significativa). Sin embargo, la seguridad del uso de estatinas a altas dosis y ejercicio deberá ser evaluada en estudios que se diseñen para dicho propósito.

Destacamos la necesidad de probar modelos inductores de inflamación más potentes, en los cuales se pueda demostrar el efecto pleiotrópico directo de las estatinas en su rol de drogas antiinflamatorias y antitrombóticas.

REFERENCIAS:

1. CALABRO P, YEH E. The pleiotropic effects of statins. *Current Opinion in Cardiology* 2005; 20: 541-546.
2. NISSEN SE, TUZCU 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.
3. RIDKER PM, MORROW DA, ROSE LM, RIFAI N, CANNON CP, BRAUNWALD E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low – density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dl and C – reactive protein < 2 mg/l: an analysis of the PROVE – IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1644-8.
4. DE LEMOS JA, BLAZING MA, WIVIOTT SD, LEWIS EF, FOX KA, WHITE HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004; 292: 1307-1316.
5. KASAPIS CH, THOMPSON P. The effects of physical Activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. *J Cardiol* 2005; 45: 1563-9.
6. FENG D, TRACY RP, LIPINSKA I, MURILLO J, MCKENNA C, TOFLER GH. Effect of short-term aspirin use on C-reactive protein. *J Thromb Thrombolysis*. 2000; 9: 37-41.
7. BROOKS GA. Anaerobic threshold: Review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 22.
8. MACY EM, HAYES TE, TRACY RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: Implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43: 52-58.
9. TAYLOR C, ROGERS G, GOODMAN C, BAYNES RD, BOTHWELL TH, BEZWODA WR, et al. Hematologic, iron-related, and acute-phase protein responses to sustained strenuous exercise. *J Appl Physiol* 1987; 62: 464-9.
10. SIEGEL AJ, STEC JJ, LIPINSKA I, VAN COTT EM, LEWANDROWSKI KB, RIDKER PM, et al. Effects of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am J Cardiol* 2001; 88: 918-20.
11. EL-SAYED MS, EL SAYED AZLIZ, AHMADIZAD S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med*. 2004; 34: 181-200.
12. LEDUE T, RIFAI N. Preanalytic and analytic sources of variations in C- reactive protein measurement: Implications for cardiovascular Disease risk assessment. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 1258-1271.
13. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW, ANDERSON JL, CANNON RO 3RD, CRIQUI M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
14. BICKEL C, RUPPRECHT HJ, BLANKENBERG S, ESPINIOLA-KLEIN C, SCHLITT A, RIPPIN G, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 901-8.
15. PITT B, WATERS D, BROWN WV, VAN BOVEN AJ, SCHWARTZ L, TITLE LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
16. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, EZEKOWITZ MD, GANZ P, OLIVER MF, WATERS D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711
17. PASCERI V, PATTI G, NUSCAA, PRISTIPINO C, RICHICHI G, DI SCIASCIO G. ARMYDA investigators. 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: 674- 8.
18. 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: 1272-9.
19. DI SCIASCIO G, PATTI G, PASCERI V, GASPARDONE A, COLONNA G, MONTINARO A. 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: 558-565.
 20. BRIGUORI C, VISCONTI G, FOCACCIO A, GOLIA B, CHIEFFO A, CASTELLI A, et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (NAPLES) II trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2157-2163.
 21. BRIEL M, SCHWARTZ GG, THOMPSON PL, DE LEMOS JA, BLAZING MA, VAN ES GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2046-56.
 22. RIDKER P, CANNON CP, MORROW D, RIFAI N, ROSE LM, MCCABE CH, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 20-8.
 23. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FA, GENEST J, GOTTO AM JR, KASTELEIN JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-82.
 24. JOUKHADAR C, KLEIN N, PRINZ M, SCHROLNBERGER C, VUKOVICH T, WOLZT M, et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 47-51.
 25. UNDAS A, BRUMMEL KE, MUSIAL J, MANN KG, SZCZEKLIK A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001; 103: 2248-53.
 26. KRYSIAK R, OKOPIEN B, HERMAN ZS. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003; 63: 1821-54.
 27. HWANG YS, TSAI WCH, LU YH, LIN CH, CHEN YF. Effect of atorvastatin on the expression of CD40 ligand and P-selectin on platelets in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 364-366.
 28. JIALAL I, STEIN D, BALIS D, GRUNDY SM, ADAMS-HUET B, DEVARAJ S. Effect of Hydroxymethyl Glutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor Therapy on High Sensitive C – Reactive Protein Levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-35.
 29. RIESEN WF, ENGLER H, RISCH M, KORTE W, NOSEDA G. Short term effects of atorvastatin on C- reactive protein. *Eur Heart J* 2002; 23: 794-799.
 30. PLENGE JK, HERNANDEZ TL, WEIL KM, POIRIER P, GRUNWALD GK, MARCOVINA SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; 106: 1447 -52.
 31. GRAHAM DJ, STAFFA JA, SHATIN D, ANDRADE SE, SCHECH SD, LA GRENADE L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.
 32. GAIST D, RODRÍGUEZ LA, HUERTA C, HALLAS J, SINDRUP SH. Lipid lowering drugs and risk of myopathy: a population based follow up study. *Epidemiology* 2001; 1: 565-69.