

Koroner bypasslı hastalarda statin tedavisi

Statin therapy in coronary bypass patients

Alp Aydınalp, Haldun Müderrisoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Koroner arter hastalığı gelişme riski taşıyan hastalarda ve revaskülarizasyon yapılmış hastalarda statinlerin iskemik olayları azalttığı gösterilmiştir. Statinler koroner bypasslı hastalarda, özellikle ven greftlerin açık kalmasını sağlayarak iskemik atakların tekrarını önlerler ve bu şekilde revaskülarizasyon ihtiyacını azaltırlar. Bu derlemede agresif lipid düşürücü tedavinin ve bu tedaviye erken dönemde başlamanın bypasslı hastalardaki önemi vurgulanmak istenmiştir.

Anahar sözcükler: Antikolesteremik ajan/terapötik kullanım; koroner arter bypass.

Aterosklerotik plak saptanan koroner damarlara bypass cerrahisi yapılması bu ilerleyici hastalığın tedavisi için ne yazık ki yeterli değildir. Bypass cerrahisi sonrasında hastanın kendi damarlarında ve greftlerinde ateroskleroz devam edeceğinden, bypass cerrahisinin başarısında ateroskleroz süreci ile mücadele de çok önemli bir yer tutar. Safen ven greftlerinde daralmaya neden olan aterosklerotik plakların gelişebileceği bundan yaklaşık yirmi yıl önce bildirilmiştir. Grondin ve ark.^[1] safen ven greftlerinde de orijinal koroner damarlara benzer şekilde aterosklerotik değişiklikler gelişebileceğini göstermiş ve beş yıllık izlemleri sürecinde bypasslı hastaların yaklaşık %45'inde semptom oluşturacak kadar ciddi aterosklerotik değişikliklerin geliştiğini bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada safen ven greftlerinde ateroskleroz gelişmesinin aynı hastaların orijinal koroner arterlerine oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[2] Bu çalışmada 15 yıllık anjiyografi takiplerinde safen ven greftlerinde ateroskleroza bağlı ciddi darlıklar %45 oranında görülürken hastaların kendi orijinal damarlarında aterosklerozun ilerlemesi %12 oranında saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bypasslı hastaların kendi orijinal koroner damarlarında aterosklerozun ilerlemesi greftlere oranla daha az görülmesine karşın, orijinal damar darlıklarının yerleşim olarak %40 oranında greft anastomozlarının distalinde görülmesi ateroskle-

Statins have been proven to prevent ischemic events in patients at risk for atherosclerotic coronary disease and after coronary revascularization. They also minimize recurrent ischemic events through improving vein graft patency, and thus decrease the need for repeat revascularization procedures in patients who have undergone coronary artery bypass grafting. In this review, the importance of intensive and early initiation of statin therapy is addressed following coronary artery bypass surgery.

Key words: Anticholesteremic agents/therapeutic use; coronary artery bypass.

rozun ve ilerlemesinin önlenmesinin bypass cerrahisinin başarısı açısından ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Aterosklerozun gelişimi özellikle safen greftlerde hızlı bir seyir izlemektedir. Koroner arterlerde hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve sigara içimine bağlı gelişen oksidatif stresin belirli süre sonunda ateroskleroza yol açtığını biliyoruz. Ancak hepimizin bildiği gibi koroner ateroskleroz genç yaşlardan başlayarak belli bir süreçte gelişen ilerleyici bir hastalıktır. Koroner bypass greftlerinde özellikle safen greftlerinde ateroskleroz benzeri değişikliklerin altı ay veya bir yıl gibi kısa sürede hızlı bir şekilde gelişmesi, greft aterosklerozunda klasik risk faktörlerinin dışında başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu yazının amacı, koroner bypass cerrahisi planlanan hastalarda cerrahinin ateroskleroz sürecini düzeltmediğini, hatta cerrahi sonrası aterosklerozun önlenmesinin daha da önem kazandığını vurgulamaktır.

PATOFİZYOLOJİ

Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanabilir.^[3] Normal endotel fonksiyonlarının bozulmasının koroner arterlerde inflamasyonu tetikleyen temel faktör olduğu bilinmektedir.^[4] Klasik risk faktörlerinden

Geliş tarihi: 15 Haziran 2006 *Kabul tarihi:* 5 Ekim 2006

Yazışma adresi: Dr. Alp Aydınalp, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06490 Bahçelievler, Ankara.
Tel: 0312 - 212 68 68 / 1397 e-posta: alpaydinalp@superonline.com

farklı olarak safen ven greftleri hazırlanmaları sırasında uğradıkları travma ile oluşan endotel hasarı, artmış basınca bağlı düz kas hücre proliferasyonu, safenlerin mevcut kleftlerinin yol açtığı inflamasyon, endotelial nitrik oksit (EDNO) yetersiz sentezi, lamina elastika internanın yokluğu ve lenfatik yapının bulunmamasına bağlı olarak inflamasyon kontrolünün olmayışı safen venleride kolay ateroskleroz gelişmesine neden olan en önemli etkenlerdir.

Statinlerin antiinflamatuvar (isoprenoid ara ürünlerine) etkileri. Statınların LDL kolesterol sentezi üzerine olan etkileri dışında isoprenoid ara ürünlerinin sentezini de engelleyici etkileri vardır.^[5] Bu etkilerini Rac isoprenilasyonunu ve süperoksit öncüllerini doğrudan inhibe ederek gösterir. Bu mekanizma ile lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak oksidatif stresi, proliferasyon ve migrasyonu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir. Nitrik oksit etkinliğini artırır ve endotel fonksiyonlarında düzleme sağlar.^[6] Statınler doğrudan endotel kökenli nitrik oksit sentezini, anjiyogenezi ve endotel progenatör hücrelerini artırır.^[7-9]

KORONER BYPASSLI HASTALARDA İKİNCİL KORUNMA VE STATİNLER

Statinlerin ateroskleroza engelleyici etkileri birincil koruma amaçlı yapılan büyük klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.^[10-12] İkincil koruma çalışmalarında ise tekrarlayan iskemi, miyokard infarktüsü ve ölümün azaltılması koroner arter hastalığı olduğu bilinen bypasslı hastalarda statin tedavisinin ne kadar önemli olabileceğini göstermektedir.^[12,13] 4S, LIPID, CARE ve Kalp Koruma Çalışması (HPS) gibi büyük çalışmalarda bypasslı hastalar ikincil koruma grubuna dahil edilmiştir. CARE çalışmasında bypasslı hastalar özellikle altgrup olarak incelenmiş ve bu grupta tekrarlayan koroner olayların belirgin olarak (%33 oranında) azaldığı kaydedilmiştir.^[14]

Koroner bypass ameliyatı sonrasında safen greftlerin açıklığını anjiyografik olarak izlenen ilk çalışma 1997 yılında yayınlanmış ve statinlerin koroner bypass greftlerinde ateroskleroza engelleyici etkisi direkt olarak gösterilmiştir.^[15] Bu çalışmada hastalar dört yıl izlenmiş ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) seviyeleri, hedef olarak 100 mg/dl'nin altında tutulan hastalarda 140 mg/dl altında tutulan hastalara oranla greftlerde ciddi darlık görülme olasılığının belirgin olarak daha düşük olduğu izlenmiştir. Birçok kılavuz ikincil koruma önerilerinde, bu çalışmayı göz önüne alarak hedef kolesterol değerleri belirlemişlerdir. Bu çalışma yalnızca statin tedavisinin etkisini göstermekle kalmamış, aynı zamanda yoğun bir şekilde LDL kolesterolün düşürülmesinin yararlı etkisini de göstermiştir. Yine aynı çalışmadaki hastalar üç yıl daha izlenmiş ve mortalite

tede azalma görülmüştür. Kardiyovasküler olay riski yüksek olan hastalar ile revaskülarize olan hastaları aynı gruba sokmak istemeyen klinisyenlere bu çalışma iyi bir cevap olmuş ve korumanın her iki grubu da kapsamı gerektiğini göstermiştir. Takip eden yıllarda revaskülarizasyon yapılan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da koroner bypass yapılan alt gruplar incelendiğinde yine statinlerin ölüm riskini ve ölümü azalttığı gösterilmiştir.^[16] Ancak mortalite ve kardiyovasküler olayları inceleyen çalışmalar greftlerde olan ateroskleroz oranını göstermemektedir. Antihiperlipidemik ilaçların greftler üzerine etkisini anjiyografi yaparak gösteren kontrollü, randomize çalışmalar oldukça azdır. Bu tür çalışmaların meta-analizlerine bakıldığında zaman bugüne kadar yaklaşık 1900 koroner bypasslı hasta incelenebilmiştir.^[17] Bu hastaların 1351'i daha önce bahsettiğimiz bypass araştırmacılarının çalışmasına aittir ve bu çalışma statinlerle yapılmıştır.^[15] Bunun dışında fibratlarla yapılan LOCAT çalışmasında 395 hasta ve Colectipol ve niasin ile yapılan CLAS çalışmasında da 188 hasta anjiyografik olarak takip edilmiş ve tüm bu çalışmalarda antihiperlipidemik kullanan hastaların greftlerinde, özellikle safen greftlerinde (bu çalışmalar safen greftlerinin yaygın olarak kullanıldığı yıllara ait çalışmalardır) restenozun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.^[18,19] Statinlerin koroner bypass greftli hastalarda diğer antihiperlipidemiklere oranla üstünlüğünü gösteren büyük çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak kontrollü randomize çalışmalarda sıklıkla statin kullanılmıştır. Yine az sayıda hasta içeren bir çalışmada statinler diğer antihiperlipidemiklere üstün görünmektedir.^[20]

Tartışmalı bir başka konu ise statin tedavisinin bypass ameliyatı sırasında nasıl planlanacağıdır. Hayvan çalışmaları deneklerin koroner arterleri tıkanıp bir süre sonra tekrar açıldığında ventrikül taşikardisi ya da fibrilasyonu gibi ölümcül aritmilerin gelişme süresinin ve duvar hareket bozukluğu görülmesinin statin alan hayvanlarda daha az olduğunu yani statinlerin koroner akımı bozan durumlarda da koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir.^[21] Geriye dönük olarak statin tedavisinin bypass ameliyatı öncesinde başladığı bir çalışmada da statin tedavisinin bypass ameliyatından bir yıl sonra ölüm, infarktüs ve kararsız anjina pektoris belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir.^[22] Yine statin tedavisinin bypass ameliyatından dört hafta önce başladığı bir başka çalışmada da bir yıllık anjiyografik izlem sonrası hem ven greftlerindeki oklüzyonda hem de yeni gelişen aterosklerotik plaklarda belirgin azalma saptanmıştır.^[23] Bu durumda statin tedavisine planlanmış cerrahi revaskülarizasyon öncesi başlanması giderek daha geniş çevrelerde kabul görmektedir.

Statin tedavisine uyum ise bir diğer sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir. CHAMP çalışması kardiyak

Tablo 1. AHA/ACC ve NCEP/ATP III'ün koroner bypasslı hastalara kolesterol tedavisi önerileri

	Hastalık	Öneri
AHA/ACC	Koroner bypass	Statin tedavisi sınıf I A NCEP önerilerine uyulması
NCEP/ATP III	Koroner bypass	LDL <100 mg/dl
	Koroner bypass+ Diyabet	LDL <70 mg/dl
	+ Akut koroner sendrom	
	+ Metabolik sendrom	
	+ Süregelen risk	

AHA/ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti kılavuz belirleme heyeti; NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı; ATPIII: Yetişkin Tedavi Paneli; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; Süregelen risk: Örneğin bypass sonrası devam eden sigara kullanımı.

hastalarda hastaların reçetelerinin hastaneden taburcu olurken yazılmasının önemini bizlere göstermektedir. Hastaneden taburcu olurken statin reçete edilen hastalar, taburculuk sonrası reçete edilenlerle karşılaştırıldığında bir yıllık takipler sonucunda; hastanede reçete edilen grupta tedaviye uyumun çok daha iyi olduğu görülmüş ve bu hastalarda mortalite belirgin ölçüde daha düşük saptanmıştır.^[24] Tedaviye uyum yönünden bypasslı hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise, bir grup hastaya taburculuk öncesi kan testleri yapıp kolesterolü yüksek olanlara statin verilmiş ve kontrol grubuna ise poliklinik kontrollerinde statin tedavisi verilmiştir. Hastaneden taburcu olurken ilaç tedavisi başlananlarda ilaç uyumunun çok daha iyi olduğu gözlenmiştir.^[25]

ACC/AHA KORONER BYPASS KILAVUZU

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) kılavuz belirleme heyeti ile Amerikan Göğüs Cerrahları Cemiyeti ve Göğüs Cerrahları Topluğunun katkıları ile bypass cerrahisi geçiren hastalar için 1999 yılında bir koroner bypass kılavuzu yayınlamış, 2004 yılında ise bu kılavuz güncellenmiştir. Bu kılavuzun ameliyat sonrası faydanın maksimuma ulaştırılması bölümünün hiperlipidemisinin farmakolojik tedavisi kısmında (kılavuz kanıt değeri A, sınıf I olmak üzere) statin tedavisine kontraendikasyonu olmayan tüm bypasslı hastaların statin tedavisi almasını önermektedir.^[26] Bu önerilerde kılavuz belirli bir LDL seviyesine göre statin tedavisi belirlememiştir. Ancak yine aynı kılavuz lipid tedavisinde bu konuda uzman cemiyet olan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli (ATP III) önerilerine uyulmasını istemektedir.^[27] Bu panel, daha önce bahsettiğimiz LDL kolesterolün etkin bir şekilde düşürülmesinin bypasslı hastalarda faydasını gösteren randomize kontrollü çalışmayı^[15] göz önüne alarak LDL kolesterolün bypasslı hastalarda 100 mg/dl'nin altında tutulmasını önerir. HPS^[28] ve PROVE-IT^[29] çalışmaları LDL kolesterolün yüksek doz statin tedavisi ile daha düşük seviyelere çekilmesinin ek faydalar sağlayacağını göstermiş bunun üzerine ATP III güncellemesi yayınlanarak bypass cerrahisi ge-

çiren hastalar gibi yüksek riskli hastaların opsiyonel bir hedef olarak LDL seviyelerinin 70 mg/dl'nin altında tutulmasının gerekli olabileceğini bildirilmiştir. Kılavuza göre LDL kolesterol çok yüksek riskli hastalarda 70 mg/dl'nin altında tutulmalıdır (Tablo 1).^[30] Bypasslı hastalarda diyabet, metabolik sendrom, sigara içimi gibi risk faktörleri devam ediyorsa veya ameliyat sonrası tekrar eden akut koroner sorunlar varsa bu hastalar çok yüksek riskli kabul edilip LDL kolesterol 70 mg/dl'nin altında tutulmalıdır. Her ne kadar LDL kolesterolün kontrol altına alınmasında ATP III paneli statin tedavisine düşük dozda başlanmasını ve derece derece yükseltilmesini önermekteyse de, HPS^[28], PROVE-IT^[29] ve ASTEROID^[31] çalışmaları daha düşük LDL kolesterol hedefine daha yüksek doz statinle ulaşılabilirliğini, deyim yerindeyse hücum dozunun güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. ASTEROID çalışmasında yapılan IVUS takiplerinde statinlerin aterosklerotik plakların gelişmesini engelleyici etkilerine ek olarak, yüksek dozlarda plakları regresyona uğratabilecekleri gösterilmiştir.

Bypasslı hastalarda diğer bir risk faktörü de trigliserid (TG) yüksekliğidir. NCEP'e göre primer hedef LDL kolesterol olarak kabul edilmeli ve LDL kolesterol düşürüldükten sonra ikincil hedefler gözden geçirilmelidir. İkincil hedefler TG düşürülmesi, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün (HDL) yükseltilmesi ve metabolik sendromla mücadele olarak saptanmıştır.

Statin tedavisine başlanmasında ve takibinde NCEP önerileri. Statin tedavisi başlayan tüm hastalara sature yağ, kolesterolden fakir zayıflatıcı diyet ve fizik egzersizden oluşan terapötik hayat stili değişiklikleri önerilmelidir. Cemiyetçe statinler ve başlama dozları lovastatin 20 mg, pravastatin 20 mg, simvastatin 20 mg, fluvastatin 20 mg ve atorvastatin 10 mg olarak önerilir. LDL kolesterol yanıtına göre bu statinler maksimum dozlarına kadar çıkarılabilir (lovastatin 80 mg, pravastatin 80 mg, simvastatin 80 mg, fluvastatin 80 mg, atorvastatin 80 mg). Statinlerin kesin kontrendikasyonu aktif veya kronik karaciğer hastalıklarıdır. Statin tedavisi-

nin dikkat edilmesi gereken nadir yan etkileri karaciğer enzim yükseklikleri veya miyopatilerdir. Bu yan etkilere yol açan en önemli faktörler ise siklosporin, gemfibrozil, nisain, makrolid antibiyotik, antifungaller ve diğer P-450 inhibitörlerinin statinlerle kombine kullanılmasıdır. Önerilen hastaların ilaç tedavisi başlanmadan önce kas ağrıları ve karaciğer hastalıkları yönünden sorgulanması, kreatinin kinaz (CK), alanin transferaz (ALT) ve aspartat transferaz (AST) seviyelerinin ilaç tedavisi başlanmadan önce ölçülmesidir. Statin tedavisi başladıktan altı ile 12 hafta sonra rutin olarak ALT ve AST ölçümü, kaslarda ağrı, şişme veya hassasiyet varsa CK ölçümü yapılmalıdır. Kas ağrıları ile birlikte CK artışı varsa doz azaltılmalı ve devamı halinde statinler kesilmelidir. Aspartat transferaz ve ALT yükseklikleri normal seviyesinin üç katı üstüne çıkıncaya kadar klinik önem teşkil etmezler. Normalin üç katı üzerine çıkan bu enzimlerin yükseklikleri, ilaç dozu azaltılmasına rağmen devam ediyorsa statinler kesilmelidir. Karaciğer enzim yükseklikleri, birlikte bir karaciğer hastalığı eşlik etmiyorsa genellikle geri dönüşümlüdür. Kolesterol ve enzim kan düzeyleri ideal kolesterol seviyesine ulaşılan kadar her 6-8 haftada bir, ideal kolesterol seviyesine ulaştıktan sonra ise 4-6 ayda bir ölçülmelidir.

Greft ameliyatlarının başarısı ve arteryel greftler.

Bypass ameliyatı sonrasında greftlerin açık kalmasında çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Tüm bu faktörleri inceleyen bir çalışmada greftin açık kalmasında internal mammaryan arterin (IMA) kullanılmasının özellikle önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir.^[32] Yine bilinmektedir ki sol anterior desendan (LAD) koroner artere bağlanan greftler sirkumfleks (CX) ve sağ koroner artere (RCA) bağlanan greftlere oranla daha az tıkanmaktadır. Ancak aynı çalışmada LAD'ye IMA ve safen ven greftleri karşılaştırıldığında IMA LAD greftlerinin safen LAD greftlerine oranla açık kalma oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu farkın neden olduğu konusunda çeşitli savlar ileri sürülmüştür. Arter greftlerinin venöz greftlere oranla yüksek basınçlara daha dirençli olduğu ve gerilim direncinin arterlerde daha iyi tolere edildiği ifade edilmiştir. Artmış akıma arter greftlerinin nitrik oksit salınımı ile yanıt verdikleri ancak ven greftlerinin bu yanıtı veremedikleri ve endotel fonksiyonlarının bozularak LDL kolesterolün aterosklerotik etkilerine daha duyarlı hale geldikleri bildirilmiştir. Diğer bir konu ise ven greftlerinin cerrahi sırasında hazırlanış biçimidir. Venlerin vasovazorumu intimaya arterlere oranla daha fazla penetre olmuş durumdadır. Vasovazorumun ven greftleri hazırlanırken zedelenmesi yine ven greftlerinin hazırlanırken yüksek basınçla yıkanması endotel hasarı oluşturarak ven greftlerinde ateroskleroza hızlandırabilir. Radyal arter greftleri de IMA gibi safen venlere oranla ateroskleroza dirençli ise de bu direnç tüm çalışmalarda gösterilememiştir. Uzun dönemde greft oklüzyonunu et-

kileyen faktörler IMA veya safen ven grefti kullanılması, greftin anastomoz edildiği damarın çapı (2.0 mm üstü veya altı), hastanın yaşı, aspirin gibi ilaçların kullanımı, LDL kolesterol seviyesi ve hastanın fonksiyonel kapasitesi olarak özetlenebilir.^[33] Sayılan tüm bu faktörler arasında hastanın kolesterol seviyesinin tayini ve statin tedavisi safen ven greftlerin bütünlüğünün korunmasında büyük önem taşımaktadır. Statinlerin arteryel greftler üzerine etkisi ise halen tartışmalıdır. Cerrahi öncesi bypass için hazırlanan damarlar incelendiğinde IMA'da ateroskleroz %1'in altında izlenirken, radyal arterlerde %5 ile %10 arasında aterosklerotik değişiklikler görülebilmektedir^[33-36] ancak bypass sonrası radial arter greftlerinde ateroskleroz gelişmesi üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Radyal arterleri greftlerini safen ven greftleri ile karşılaştıran iki IVUS çalışmasında radyal greftlerin ateroskleroza dirençli olduğu gösterilmiştir.^[37,38]

Sonuç olarak, statin tedavisi ile LDL-kolesterolün hedef değerlere indirilmesi özellikle ven grefti hastalıklarını önlemede ve greft ameliyatının başarısını artırmada önemli bir faktör olarak görülmekte ve bu sayede kalp damar cerrahına ve kardiyologlara bypasslı hastaların izleminde statin tedavisinin uygun zamanda başlanması ve hastaların izlemi gibi önemli görevler yüklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Grondin CM. Late results of coronary artery grafting: is there a flag on the field? J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:161-6.
2. van Brussel BL, Plokker HW, Voors AA, Ernst SM, Kelder HC. Progression of atherosclerosis after venous coronary artery bypass graft surgery: a 15-year follow-up study. Cathet Cardiovasc Diagn 1997;41:141-50.
3. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
4. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2005. p. 921-39.
5. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. J Clin Invest 2002;110:285-8.
6. Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:61-9.
7. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation 1998;97:1129-35.
8. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. Nat Med 2000;6:1004-10.
9. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. Circulation 2001;103:2885-90.

10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
12. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:1793-802.
13. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994;344:1383-9.
14. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;99:216-23.
15. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
16. Brophy JM, Brassard P, Bourgault C. The benefit of cholesterol-lowering medications after coronary revascularization: a population study. *Am Heart J* 2005;150:282-6.
17. Okrainec K, Platt R, Pilote L, Eisenberg MJ. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: a review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:177-84.
18. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997;96:2137-43.
19. Blankenhorn DH, Johnson RL, Nessim SA, Azen SP, Sanmarco ME, Selzer RH. The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS): design, methods, and baseline results. *Control Clin Trials* 1987;8:356-87.
20. Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000;86:1128-30.
21. Lazar HL, Bao Y, Zhang Y, Bernard SA. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1037-42.
22. Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004 Sep 14;110(11 Suppl 1):45-9.
23. Christenson JT. Preoperative lipid control with simvastatin reduces the risk for graft failure already 1 year after myocardial revascularization. *Cardiovasc Surg* 2001;9:33-43.
24. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001;87:819-22.
25. Khanderia U, Townsend KA, Eagle K, Prager R. Statin initiation following coronary artery bypass grafting: outcome of a hospital discharge protocol. *Chest* 2005;127:455-63.
26. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:340-437.
27. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
28. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
29. 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.
30. Arden CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Church TS, Blair SN. Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic. *Circulation* 2005;112:1478-85.
31. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
32. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2149-56.
33. Oshima A, Takeshita S, Kozuma K, Yokoyama N, Motoyoshi K, Ishikawa S, et al. Intravascular ultrasound analysis of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;79:99-103.
34. Kaufer E, Factor SM, Frame R, Brodman RF. Pathology of the radial and internal thoracic arteries used as coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1118-22.
35. Chowdhury UK, Airan B, Mishra PK, Kothari SS, Subramaniam GK, Ray R, et al. Histopathology and morphometry of radial artery conduits: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1614-21.
36. Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M, Raman J, Gordon I, Buxton B. Comparative histopathology of radial artery versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl):II139-44.
37. Hagiwara H, Ito T, Kamiya H, Akita T, Usui A, Ueda Y. Mid-term structural change in the radial artery grafts after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2004;77:805-10.
38. Possati G, Gaudino M, Prati F, Alessandrini F, Trani C, Glicca F, et al. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation* 2003;108:1350-4.