



What's hot?

스타틴이 총 사망률에 미치는 영향

고려대학교 의과대학 고려대학교안암병원 내분비내과

배재현

Statin Use and the Risk of All-cause Mortality

Jae Hyun Bae

Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Statins are the cornerstone in primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. Most benefits of statin treatment mainly come from lowering low-density lipoprotein cholesterol levels. However, statins have pleiotropic effects on vascular dysfunction, inflammation, and immunomodulation beyond cholesterol-lowering, suggesting a positive impact on various health outcomes. All-cause mortality is a commonly chosen outcome in randomized controlled trials (RCTs) of statins. Nevertheless, the effect of statin treatment on the risk of all-cause mortality remains uncertain since it has usually been evaluated as a secondary outcome or a component of the primary composite outcome. A recent meta-analysis of RCTs also failed to draw a clear conclusion on this issue. Further studies investigating all-cause mortality as a primary endpoint are needed to determine the effect of statins on all-cause mortality from the perspective of evidence-based medicine. (Korean J Med 2023;98:4-10)

Keywords: Evidence-based medicine; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Meta-analysis; Mortality; Randomized controlled trials as topic

서 론

스타틴(statin)은 콜레스테롤의 합성 과정에서 속도제한효소(rate-limiting enzyme)인 HMG-CoA 환원효소(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)를 억제해 체내의 콜레

스테롤 농도를 낮추는 약제이다[1]. 무작위대조시험을 통해 심혈관 질환에 대한 스타틴의 일차 및 이차 예방 효과가 입증되고, 이러한 연구 결과가 이상지질혈증을 포함한 주요 심혈관 위험인자의 관리 지침에 반영되면서 현재 스타틴은 죽상경화성 심혈관 질환의 예방과 치료를 위해 가장 널리 사용

Received: 2023. 1. 4

Revised: 2023. 1. 18

Accepted: 2023. 1. 21

Correspondence to Jae Hyun Bae, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: +82-2-2199-3960, Fax: +82-2-953-9355, E-mail: fermatah@gmail.com

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

되는 약제가 되었다[2,3]. 하지만 스타틴은 콜레스테롤을 감소시키는 것 이외에 독립적으로 혈관의 기능 이상과 염증 및 면역 조절 등에 관여하며 다표현형발현(pleiotropic) 효과를 나타낸다[4]. 이는 스타틴이 환자의 건강 결과(health outcomes)에 다양한 경로로 영향을 줄 수 있음을 시사한다. 그동안 심혈관 질환뿐만 아니라 암, 감염병, 신경변성 질환(neurodegenerative disease) 및 자가면역 질환 등을 대상으로 스타틴의 효과를 평가하기 위한 연구들이 진행되었으나, 아직 이들이 환자의 총 사망률(all-cause mortality)에 미치는 영향은 분명하지 않다. 본 논문에서는 총 사망률(all-cause mortality)에 대한 스타틴의 효과를 주요 임상 연구의 결과와 함께 살펴보고자 한다.

본 론

무작위대조시험에서 총 사망률에 대한 스타틴의 효과

스타틴의 총 사망률 또는 모든 원인에 의한 사망에 대한 효과는 주로 스타틴이 심근경색증, 뇌졸중 및 주요 유해 심혈관 사례(major adverse cardiovascular events) 등과 같은 심혈관 결과에 미치는 효과를 평가한 무작위대조시험에서 보고되었다[2]. 현재는 약물 요법으로 혈중 저밀도지단백질 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 농도를 낮추는 것이 죽상경화성 심혈관 질환의 예방과 치료에 효과적이라는 것이 잘 알려져 있다. 하지만 스타틴의 개발 초기에는 스타틴에 의한 LDL-C 감소의 안전성과 심혈관 효과에 대한 우려가 있었다. 이러한 상황을 반전시킨 대표적인 연구가 Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)이다[5]. 4S는 관상동맥 질환이 있는 환자들을 대상으로 simvastatin 20 mg의 효과를 평가하였다. 이 연구에서 simvastatin은 중앙값 5.4년의 추적 관찰 기간 동안 위약군 대비 일차 평가 변수인 총 사망률을 30% 감소시켰으며(상대위험도 0.70, 95% 신뢰구간 0.58-0.85, $p = 0.0003$), 관상동맥 질환에 의한 사망률을 42% 감소시켰다(상대위험도 0.58, 95% 신뢰구간 0.46-0.73, $p < 0.00001$). 그러나 이 연구에서 비심혈관 질환에 의한 사망률은 양 군 간에 차이가 없었다[5]. 관상동맥 질환이 있는 환자들을 대상으로 한 또 다른 이차 예방 연구인 Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease는 총 사망률에 대한 pravastatin 40 mg의 효과를 이차 평가 변수로 조사하였다[6]. 이 연구에서 pravastatin군은 위약군에 비해 평균 6.1년

의 추적 관찰 기간 동안 총 사망률이 22% 감소하였다(상대 위험도 0.78, 95% 신뢰구간 0.69-0.87, $p < 0.001$) [6].

스타틴 요법에 의한 총 사망률의 감소는 심혈관 질환에 대한 일차 예방 연구에서도 확인되었다. 4S에 이어 발표된 West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)는 고콜레스테롤혈증이 있는 남성들을 대상으로 pravastatin 40 mg의 효과를 평가하였다[7]. 이 연구에서 pravastatin군은 평균 4.9년의 추적 관찰 기간 동안 위약군과 비교해 총 사망률이 22% 감소하였다(상대위험도 0.78, 95% 신뢰구간 0.60-1.00, $p = 0.051$, 기저 위험인자 보정 시 $p = 0.036$) [7,8]. 스타틴의 투여는 혈중 LDL-C 농도가 정상인 사람의 총 사망률도 감소시켰다. Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)은 심혈관 질환의 병력이 없으면서 혈중 LDL-C가 130 mg/dL 이하이고, 고감도C반응단백질(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)이 2.0 mg/L 이상이며, 중성지방이 500 mg/dL 미만인 사람들을 대상으로 심혈관 질환에 대한 rosuvastatin 20 mg의 일차 예방 효과를 평가하였다[9]. 이 연구는 위약 대비 rosuvastatin의 이득이 명백해 연구가 예정보다 조기에 종료되었는데, 중앙값 1.9년의 추적 관찰 기간 동안 rosuvastatin군의 총 사망률은 위약군에 비해 20% 감소하였다(위험비 0.80, 95% 신뢰구간 0.67-0.97, $p = 0.02$). WOSCOPS [7]와 JUPITER [9]는 모두 총 사망률이 연구의 일차 평가 변수는 아니었다.

하지만 모든 연구에서 스타틴이 총 사망률을 감소시킨 것은 아니었다. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 연구는 심혈관 질환이 없으면서 심혈관 위험이 중등도인 사람들을 대상으로 rosuvastatin 10 mg의 효과를 평가하였는데, 중앙값 5.6년의 추적 관찰 기간 동안 rosuvastatin군과 위약군 사이에 총 사망률의 차이는 없었다[10]. HOPE-3 [10]과 JUPITER [9]는 심혈관 질환에 대한 rosuvastatin의 일차 예방 효과를 평가한 연구들로, 두 연구 모두 총 사망률이 연구의 일차 평가 변수는 아니었으나 투여된 rosuvastatin의 용량(HOPE-3, 10 mg vs. JUPITER, 20 mg)과 연구 참여자의 기저 혈중 LDL-C 농도(HOPE-3, 평균 128 mg/dL vs. JUPITER, 중앙값 108 mg/dL) 및 hsCRP 농도(HOPE-3, 중앙값 2.0 mg/L vs. JUPITER, 중앙값 4.2 mg/L) 외에 연구의 다른 특성들은 서로 유사하였다. HOPE-3 [10]과 JUPITER [9] 모두 rosuvastatin군에서 심근경색증과 뇌졸중의 발생 위험이 위약군에 비해 유의하게 감소하였다는 점을 고려할 때, 두 연구 간 총 사망률의 차이에 대해서는 향후 추가 연구가 필요하다.

Table 1. Selected randomized controlled trials reporting the risk of all-cause mortality with statin therapy

Study, year	Study population	Number of participants	Intervention	Control	Mean duration of follow-up (years)	Primary endpoint	All-cause mortality (RR or HR, 95% CI)	CV mortality (RR, 95% CI)	Non-CV mortality (RR, 95% CI)
Primary prevention									
WOSCOPS, 1995 [7]	Men with hypercholesterolemia	6,595	Pravastatin 40 mg/day	Placebo	4.9	Nonfatal MI or CAD death	0.78 (0.60-1.00), $p = 0.051$ (0.036 after adjusting for baseline risk factors)	0.68 (0.47-0.97), $p = 0.033$	0.89 (0.62-1.28), $p = 0.540$
CARDS, 2004 [23]	Type 2 diabetes	2,838	Atorvastatin 10 mg/day	Placebo	3.9 ^a	Acute CAD events, coronary revascularization, or stroke	0.73 (0.52-1.01), $p = 0.059$	NA	NA
JUPITER, 2008 [9]	Elevated hsCRP levels	17,802	Rosuvastatin 20 mg/day	Placebo	1.9 ^a	CV death, nonfatal MI, hospitalization for U/A, arterial revascularization, or nonfatal stroke	0.80 (0.67-0.97), $p = 0.02$	NA	NA
HOPE-3, 2016 [10]	Intermediate CV risk	12,705	Rosuvastatin 10 mg/day	Placebo	5.6 ^a	CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.93 (0.80-1.08), $p = 0.32$	0.89 (0.72-1.11)	NA
Secondary prevention									
4S, 1994 [5]	Angina or acute MI	4,444	Simvastatin 20 mg/day	Placebo	5.4 ^a	All-cause mortality	0.70 (0.58-0.85), $p = 0.0003$	0.65 (0.52-0.80)	NA
LIPID, 1998 [6]	Acute MI or hospitalization for UA	9,014	Pravastatin 40 mg/day	Placebo	6.1	CAD death	0.78 (0.69-0.87), $p < 0.001$	0.75 (0.65-0.87), $p < 0.001$	NA
LIPS, 2002 [24]	Successful PCI	1,677	Fluvastatin 80 mg/day	Placebo	3.9 ^a	Cardiac death, nonfatal MI, or reintervention	0.69 (0.45-1.07), $p = 0.10$	0.53 (0.27-1.05), $p = 0.07^b$	0.84 (0.48-1.49), $p = 0.56^c$
SPARCL, 2006 [25]	Stroke or TIA	4,731	Atorvastatin 80 mg/day	Placebo	4.9 ^a	Nonfatal or fatal stroke	1.00 (0.82-1.21), $p = 0.98$	0.78 (0.58-1.06), $p = 0.11$	NA
Primary or secondary prevention									
ALLHAT-LLT, 2002 [26]	Hypertension and moderate hypercholesterolemia	10,355	Pravastatin 40 mg/day	Usual care	4.8	All-cause mortality	0.99 (0.89-1.11), $p = 0.88$	0.99 (0.84-1.16), $p = 0.91$	1.01 (0.86-1.18), $p = 0.92$

Table 1. Continued

Study, year	Study population	Number of participants	Intervention	Control	Mean duration of follow-up (years)	Primary endpoint	All-cause mortality (RR or HR, 95% CI)	CV mortality (RR, 95% CI)	Non-CV mortality (RR, 95% CI)
HPS, 2002 [27]	CAD, other occlusive arterial disease, or diabetes	20,536	Simvastatin 40 mg/day	Placebo	5.0	All-cause mortality	0.87 (0.81-0.94), $p = 0.0003$	0.83 (0.75-0.91), $p < 0.0001$	0.95 (0.85-1.07), $p = 0.4$
4D, 2005 [28]	Type 2 diabetes undergoing hemodialysis	1,255	Atorvastatin 20 mg/day	Placebo	3.9	Cardiac death, nonfatal MI, or nonfatal stroke	0.93 (0.79-1.08), $p = 0.33$	0.81 (0.64-1.03), $p = 0.08^b$	0.95 (0.76-1.18), $p = 0.62$
GISSI-HF, 2008 [29]	Chronic heart failure	4,574	Rosuvastatin 10 mg/day	Placebo	3.9 ^a	All-cause mortality and all-cause mortality or hospitalization for CV reasons	1.00 (0.89-1.12), $p = 0.943$	0.96 (0.85-1.09), $p = 0.550$	NA

RR, relative risk; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; WOSCOPS, West of Scotland Coronary Prevention Study; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; NA, not applicable; UA, unstable angina; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; JUPITER, Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; HOPE-3, Heart Outcomes Prevention Evaluation-3; 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; LIPID, Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; PCI, percutaneous coronary intervention; LIPS, Lescol Intervention Prevention Study; SPARCL, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels; TIA, transient ischemic attack; ALLHAT-LLT, lipid-lowering trial component of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; HPS, Heart Protection Study; 4D, Die Deutsche Diabetes Dialyse; GISSI-HF, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca-Heart Failure.

^aIndicates median duration of follow-up.

^bCardiac death.

^cNoncardiac death.

상기 연구들 외에도 스타틴의 심혈관 결과에 대한 효과를 평가한 무작위대조시험들은 연구 대상 집단이나 사용된 스타틴의 강도와 용량, 평가 변수, 추적 관찰 기간 및 연구가 수행된 시기 등에 차이가 있었으나, 총 사망률에 대해 일관된 결과를 보여주지 않았다(Table 1).

메타분석 연구의 결과와 이에 대한 평가(appraisal)

최근 스타틴 치료가 총 사망률에 미치는 영향을 보다 분명하게 평가하기 위해, 스타틴에 의한 혈중 LDL-C 농도의 감소와 총 사망률 간의 연관성을 분석한 무작위대조시험의 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구 결과가 발표되었다[11]. 이 연구[11]에는 1,000명이 넘는 성인을 대상으로 스타틴이 총 사망률과 심혈관 결과에 미치는 효능을 평가한 총 21개의 무작위대조시험이 분석에 포함되었는데, 이 중 일차 예방 연구는 7개, 이차 예방 연구는 6개였으며, 일차 또는 이차 예방에 해당하는 연구는 8개였다. 메타분석 결과, 스타틴 치료는 위약을 투여하거나 스타틴이 포함되지 않은 표준 치료를 한 경우와 비교해 총 사망률의 절대위험도와 상대위험도를 각각 0.8% (95% 신뢰구간 0.4-1.2%)와 9% (95% 신뢰구간 5-14%) 감소시켰다[11]. 이 연구에서는 총 사망률과 함께 심근경색증과 뇌졸중에 대해서도 살펴보았는데, 스타틴 치료 시 심근경색증의 절대위험도와 상대위험도는 각각 1.3% (95% 신뢰구간 0.9-1.7%)와 29% (95% 신뢰구간 22-34%) 감소하였고, 뇌졸중의 절대위험도와 상대위험도는 각각 0.4% (95% 신뢰구간 0.2-0.6%)와 14% (95% 신뢰구간 5-22%) 감소하였다[11]. 이러한 결과는 일차 예방군과 이차 예방군에 걸쳐 일관되게 나타났다. 아울러 메타회귀분석에서는 스타틴에 의한 혈중 LDL-C의 감소 정도가 총 사망률, 심근경색증 및 뇌졸중의 발생 위험에 대한 스타틴의 치료 효과 크기와 관련이 거의 없는 것으로 나타났다. 저자들은 이러한 내용들을 바탕으로 스타틴 치료가 총 사망률을 포함한 개별 임상 결과에 미치는 절대적인 이득은 미미하며, 스타틴의 치료 효과와 혈중 LDL-C 농도 감소의 연관성 역시 확실하지 않다고 주장하였다[11].

이 연구[11]는 주로 복합 결과(composite outcome)에 초점을 맞추었던 기존의 메타분석 연구들[12-14]과는 달리 총 사망률을 심근경색증 및 뇌졸중과 함께 개별적인 결과(individual outcome)로 구분해, 스타틴이 각각에 미치는 효과를 절대위험도 감소(absolute risk reduction, ARR)와 상대위험

도 감소(relative risk reduction, RRR)로 살펴보았다. 또한, 연구들 간 특성의 차이가 결과에 미치는 영향을 줄이기 위해 각 연구의 추적 관찰 기간과 대조군의 사건 발생률을 보정해 메타회귀분석을 수행하였다. 이 연구는 개별 연구 참여자의 자료(individual participant data)가 아닌 각 연구의 요약 자료(aggregated trial data)를 이용해 메타분석을 하였다는 점에서 내적 타당도에 한계가 있으나, 대신 이질성에 대한 탐색을 통해 분석에 포함된 연구들 간에 중요한 임상적, 통계적 이질성이 있다는 것을 확인하였다[11,15]. 저자들[11]은 이러한 일련의 과정을 통해 총 사망률에 대한 스타틴의 효과를 충실히 평가하였다.

그렇다면 총 사망률에 대한 스타틴의 효과는 정말 크지 않은 것일까? 임상 연구나 이를 이용한 메타분석 연구는 일반적으로 ARR과 RRR을 이용해 중재의 효과를 평가한다. RRR은 치료군과 대조군 간 사건 발생률의 차이를 대조군의 사건 발생률로 나눈 값으로, 임상 시험에서 자주 사용되는 척도이지만 사건 발생률이 낮은 경우 실제보다 치료 효과의 크기를 과장할 수 있다는 단점이 있다. ARR은 치료군과 대조군 간 사건 발생률의 절대적인 차이를 나타내는 값으로, 치료 효과를 직접적으로 보여주지만 직관적으로 이해하기 어려운 측면이 있다. 이에 ARR 대신 최소 치료 환자 수(number needed to treat, NNT)를 평가에 이용하기도 한다. NNT는 ARR의 역수로, 하나의 사건이 발생하는 것을 막기 위해 치료해야 하는 환자의 수를 의미한다. 앞선 메타분석 연구[11]에서 총 사망률에 대한 스타틴의 NNT는 125명이었다[15]. 하지만 ARR이나 NNT는 고정된 값이 아니며, 환자가 가지고 있는 질병 위험도에 따라 달라질 수 있어 적용 시 주의해야 한다. 만약 ARR이나 NNT 만을 고려해 치료 방침을 정하는 경우 환자 중심의 개별화된 접근은 어려울 수 있다. 따라서 이 연구[11]의 결과를 임상에 올바르게 적용하려면 먼저 근거중심의학(evidence-based medicine)의 관점에서 메타분석의 결과를 이해하고, 이를 바탕으로 환자의 개별 위험도에 따른 위험과 편익을 고려해 스타틴 치료의 절대적 효과와 상대적 효과를 각각 따져 보아야 한다[15].

스타틴 치료의 효과를 평가하는 지표로서 총 사망률의 적절성

임상 연구에서 총 사망률이 중재의 효과를 평가하는 데 적절한 지표인가에 대해서는 다소 논란이 여지가 있다. 모든

질병 치료의 목표는 환자의 사망률을 줄이는 것이다. 또한, 총 사망률에 대한 평가는 예상하지 못한 위해를 발견하는 데 도움이 되기도 한다[16]. 그러나 총 사망률은 보통 원인별 사망률(cause-specific mortality)에 비해 민감도나 특이도가 낮기 때문에, 총 사망률에만 의존해 중재의 유용성을 평가하는 경우 특정 원인이나 질환에 대한 치료 효과를 잘못 판단할 수 있다[17]. 총 사망률에 대한 스타틴의 치료 효과는 크게 심혈관 질환에 의한 것과 비심혈관 질환에 의한 것으로 나눌 수 있다. 만약 대상 집단이 죽상경화성 심혈관 질환의 고위험군이라면 스타틴 치료 시 이로 인한 심혈관 이득이 커지므로, 이들의 총 사망률의 감소는 상당 부분 심혈관 사망률의 감소에 기인한 것으로 볼 수 있다[2,18]. 하지만 연구 참여자가 심혈관 질환과 함께 암이나 코로나19 등 다른 질환으로 치료를 받고 있다면, 심혈관 질환과는 별개로 이 질환들에 대한 스타틴의 효과가 환자의 총 사망률에 영향을 줄 수도 있다[19-21]. 총 사망률에 대한 스타틴의 효과와 이에 대한 해석은 이를 평가하는 시기에 따라서도 달라질 수 있다. 예를 들어, 스타틴 치료의 효과를 조기 사망률로 평가하는 경우 우연히 발생한 사건들로 인해 결과를 실제보다 과도하게 해석할 수 있으며, 반대로 장기 사망률로 효과를 평가하는 경우 스타틴이 아닌 다른 위험인자들의 영향을 치료에 의한 효과로 오인할 수 있다[22]. 그러므로 개별 연구에서 확인된 총 사망률에 대한 스타틴 치료의 효과를 다른 집단으로 확장하거나 일반화하는 것은 외적 타당도의 측면에서 적절하지 않을 수 있기 때문에 주의해야 한다.

결 론

스타틴은 죽종형성(atherogenesis)에 중요한 역할을 하는 혈중 LDL-C의 농도를 효과적으로 낮추며, 무작위대조시험을 통해 죽상경화성 심혈관 질환에 대한 일차 및 이차 예방 효과가 입증된 약제이다. 현재 전 세계적으로 심혈관 질환이 주요 사망 원인들 중 하나라는 점을 고려할 때 적절한 스타틴 요법은 심혈관 질환에 의한 사망률을 감소시키고, 이를 통해 궁극적으로는 환자들의 총 사망률을 줄일 가능성이 있다. 총 사망률에 대한 스타틴의 효과를 보다 분명히 이해하기 위해서는 향후 다양한 집단들을 대상으로 총 사망률을 일차 종점(primary endpoint)로 설정한 임상 연구들이 수행되어야 한다.

중심 단어: 근거중심의학; HMG-CoA 환원효소억제제; 메타분석; 사망률; 무작위대조시험

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J.H.B. contributed all aspects of the article.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

REFERENCES

1. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:517-526.
2. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-2561.
3. Blais JE, Wei Y, Yap KKW, et al. Trends in lipid-modifying agent use in 83 countries. *Atherosclerosis* 2021;328:44-51.
4. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008;14:37-44.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
6. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, 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;333:1301-1307.
8. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348:1339-1342.
 9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
 10. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-2031.
 11. Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2022;182:474-481.
 12. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-1031.
 13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
 14. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-1297.
 15. Bae JH. Opposing view: a blind faith in meta-analyses in academia could be a threat to public health. *J Lipid Atheroscler* 2022;11:308-313.
 16. Dobbin KK, Ebell M. Should we expect all-cause mortality reductions in large screening studies? *Br J Gen Pract* 2018;68:290-291.
 17. Sasieni PD, Wald NJ. Should a reduction in all-cause mortality be the goal when assessing preventive medical therapies? *Circulation* 2017;135:1985-1987.
 18. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004;364:771-777.
 19. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792-1802.
 20. Ren QW, Yu SY, Teng TK, et al. Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3049-3059.
 21. Kollias A, Kyriakoulis KG, Kyriakoulis IG, et al. Statin use and mortality in COVID-19 patients: updated systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2021;330:114-121.
 22. Seto AH. Limitations of long-term mortality as a clinical trial endpoint: time wounds all healing. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:900-902.
 23. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 24. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-3222.
 25. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
 26. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
 27. Heart Protection Study Collaborative Group. 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.
 28. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
 29. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.