

Statiinravi ja südamepuudulikkus

Rein Teesalu¹, Tiina Uuetoa^{1,2} –

¹TÜ kardioloogiakliinik, ²Ida-Tallinna
Keskhaigla

Võtmesõnad: statiinravi, esetimiib,
südamepuudulikkus

Statiinravi on juba mõnda aega olnud kardiovaskulaarsete haiguste ravi ja preventiooni oluline komponent, vähendades südamepuudulikkusega haigetel oksüdatiivset stressi ja põletiku seisundit ning parandades endoteeli funktsiooni. Statiinide pleiotroopsete toimete tõttu võivad nad mõjusad olla nii isheemilise kui ka mitteisheemilise genesiga südamepuudulikkusega haigetel. Statiinravi efekt on vähene kaugelearenenud südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkuse korral. Käesolevas ülevaateartiklis on vaatluse alla võetud eelkõige viimase aasta jooksul publitseeritud andmed statiinravi toime ja kliinilise efektiivsuse kohta. Uute andmete valguses on selgemad mitmed statiinravi aspektid, aga ilmnenu on ka uued edasist uurimist vajavad probleemid (nt statiin kombinatsioonis esetimiibiga).

Statiinraviga seoses tõstatatakse aeg-ajalt küsimus sellega seotud koensüüm Q10 kontsentratsiooni vähenemise potentsiaalsest ohtlikkusest. Jaapani teadlaste andmetel (1) ilmneb statiinravi puhul koronaarhaigetel tõepoolest BNP (B-tüüpi natriureetiline pep-

tiid) kontsentratsiooni suurenemine ja Q10 kontsentratsiooni vähenemine, aga viimane ei tõsta oksüdatiivse stressi taset.

Mitmed kliinilises kasutuses olevad statiinid metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP) 3A4 vahendusel, mistõttu niisuguste ravimite nagu amiodarooni, kaltsiumiantagonistide, fibraatide, mõnede antibiootikumide ja tsüklosporiini samaaegsel tarvitamisel võib suurenda statiinide kasutamisega seotud hepatotoksilisuse ning müopaatia risk. Ravimite vastastikuse toimega CYP-tasandil seotud risk on kõige väiksem pravastatiini kasutamise korral (2).

14 randomiseeritud uurimuse (millesse oli haaratud 18 686 diabeetikut, neist 1466 I tüüpi diabeediga ja 17 220 II tüüpi diabeediga) metaanalüüs näitas, et statiinraviga seotud LDL-kolesterooli kontsentratsiooni alandamisega kaasneb vaskulaarse suremuse vähenemine, sõltumata diabeetilisest staatusest (3).

Mitte-ootuspärane on korrelatsiooni puudumine oksüdeeritud LDLi (*low-density lipoprotein*) tsirkuleerivate biomarkerite ja kvantitatiivse koronaarangiograafia näitajate ning ateroomi mahu vahel 18kuuse ravi järel atorvastatiini ja pravastatiiniga (4).

Aeg-ajalt on avaldatud kahtlusi, et kolesteroolisisalduse alandamisel statiinraviga võib olla kahjulik toime aju funktsioonile. Seniste suurte uurimuste tulemuste valguses on need kartused osutunud asjatuks. Hiljuti on siiski leitud, et apolipoproteiin e4 (APOE4) alleeli mitteomavatel eakatel (85aastased ja vanemad) on kõrge kolesteroolitaseme korral mälufunktsioon parem kui madala

kolesteroolitaseme korral. APOE4 alleeliga eakatel niisugust seost ei ilmnenud (5).

Statiinravi on efektiivne nii stabiilse koronaarhaigusega kui ka ägedate koronaarsündroomidega vanuritel, kusjuures LDL-kolesterooli sisalduse agressiivne vähendamine (< 70 kuni 80 mg/dl) statiini suure annusega (atorvastatiin 80 mg päevas) tagab parema tulemuse kui statiini väiksem annus (6). Nagu näitab MERCURY II (*Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin*) uurimus, kaasneb LDL-kolesterooli agressiivsel vähendamisel ka teiste aterogeensete lipoproteiinide (mida peegeldab apoB) kontsentratsiooni vähene mine soovitud tasemele (7).

Andmebaaside retrospektiivse analüüsi tulemused (üle 7000 patsiendi) näitavad, et statiinravi pärast aortokoronaarse šunteerimise operatsiooni vähendab nii üldsuremust kui ka kardiovaskulaarseid sündmusi (8). *Treating to New Targets* (TNT) uurimuse (jälgimisaeg 4,9 aastat) andmebaasi *post hoc* analüüs näitab, et intensiivne statiinravi (atorvastatiin 80 mg päevas) pärast aortokoronaarse šunteerimise operatsiooni vähendab oluliselt kardiovaskulaarseid sündmusi ja korduva revaskulariseerimisoperatsiooni vajadust võrreldes statiini väiksema annusega (atorvastatiin 10 mg päevas) (9).

Mõnda aega kahtlustati, et lipofiilsed statiinid, eriti atorvastatiin, mis metaboli-seeritakse CYP 3A4 vahendusel, vähendavad klopidogreeli efektiivsust, sest klopidogreel muutetakse aktiivseks metaboliidiks CYP 3A4 abil. Saksa teadlaste (10) põhjalik uurimus näitab siiski, et ka lipofiilsed statiinid ei vähenda stentimise puhuse tavalise antiagregatiivse ravi (klopidogreel löödkoosina 600 mg ja järgnevalt kolme kuu jooksul 75 mg päevas koos aspiriiniga 100 mg päevas) tõhusust, kusjuures kliiniline tulemus statiinravi saanutel on parem. Klopidogreeli ja statiinide metaboolse vastastikuse toime puudumist kliinilisele tulemusele kinnitavad ka Itaalia uurijad (11). Kuigi on peetud võimalikuks, et lipofiilsete statiinide (nt atorvastatiin) kasutamine võib vähendada

klopidogreeli antiagregatiivset efektiivsust, ei ilmnenud 319-l PTKAga (perkutaanne transluminaarne koronaarangioplastika) ja stentimisega ravitud haigel tehtud uurimuses niisugust toimet (12). Uurimus 9939-1 esmase müokardiinfarkti üle elanud patsiendil näitas, et statiinravi katkestanud patsientide prognoos (jälgimisperiood 1 aasta) oli halvem kui neil, kes statiinravi ei olnud saanud (13). Autorite arvates võib niisuguse tulemuse põhjuseks olla kas tugev tagasilöögi fenomen statiinravi lõpetamisel või nn riski ja ravi mittevastavus (s.t statiinravi lõpetati just suure riskiga haigetel), kusjuures esimest võimalust peavad nad tõenäolisemaks. Selle uurimuse oluliseks piiranguks on statiinravi katkestanute suhteliselt väike arv ja asjaolu, et tegemist on jälgimisuurimusega, mistõttu tulemust saab vaadelda kui hüpoteesi genereerivat, aga mitte kui hüpoteesi tõestavat (14). Edasiste uurimuste vajadust rõhutavad ka Daskalopoulou ja kaasautorid ise, soovitudes siiski statiinravi katkestamisega ägeda müokardiinfarkti järel olla ettevaatlik.

Rosuvastatiinil, uusimal statiinidest, on leitud olevat soodne toime endoteeli funktsioonile, oksüdeeritud LDL-kolesteroolile, põletikule, ateroskleroosilise naastu stabiilsusele, vaskulaarsele remodelleerimisele, hemostaasile, müokardile ja närvisüsteemi mitmetele komponentidele. Need toimed realiseeruvad ilmselt nii düslipideemiat vähendavate kui ka pleiotroopsete mehhanismide kaudu (15). Rootsi teadlaste uurimuse alusel on statiinide endoteeli funktsiooni parandav toime seotud eelkõige kolesterooli kontsentratsiooni vähendamisega (16). Rosuvastatiin 10 mg päevas on LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse vähendamisel tõhusam kui atorvastatiin 10 mg päevas, kusjuures niisuguses annuses on mõlemad statiinid võrdselt hästi talutavad ja kõrvaltoimete esinemissagedus on ühesugune (17).

ECLIPSE-uurimuses (*Evaluation to Compare Lipid lowering effects of rosuvastatin and atorvastatin In force titrated subject: a*

Prospective Study of Efficacy and tolerability) ilmnes, et rosuvastatiiniga on võimalik saavutada LDL-kolesterooli sihtväärtus suuremal protsendil primaarse hüperkolesteroleemiaga haigetel (18). 11 814 erinevaid statiine kasutanud haige andmete retrospektiivne analüüs näitab, et rosuvastatiiniga on suure riskiga haigetel LDL-kolesterooli sihtväärtuse saavutamise ebaõnnestumise tõenäosus väiksem kui teiste statiinide kasutamisel (19). Üldiselt peetakse soodsate toimetega kõrval võimalikuks, et rosuvastatiin indutseerib günekostia tekkimist (20).

Ravi atorvastatiini (80 mg päevas) ja esetimiibi (10 mg päevas) kombinatsiooniga vähendas perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel küll LDL-kolesterooli ja C-reaktiivse valgu taset rohkem kui ravi ainult atorvastatiiniga (80 mg päevas), aga intima-meedia paksuse muutuste osas pärast 24 kuu pikkust ravi erinevust ei olnud (21). Selle, ENHANCE (*Effect of Ezetimibe Plus Simvastatin vs Simvastatin Alone on Atherosclerosis in the Carotid Artery*) uurimuse, nagu ka IMPROVE-IT (*Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin [Ezetimibe/Simvastatin] vs Simvastatin*) uurimuse tulemused on pannud kahtlema esetimiibi kasutamise mõttekuses. Ei ole tõendeid selle kohta, et esetimiib, langetades küll LDL-kolesterooli taset, parandaks kliinilist tulemust müokardiinfarkti või surma esinemissageduse vähendamise mõttes (22). Tänapäeval, tõendus põhise meditsiini ajastul (mil ravisoovitused põhinevad suurte randomiseeritud uurimuste tulemustel) on probleemiks ka uurimuste ülesehitus. Nii näiteks ei selgu ka käimasoleva IMPROVE-IT (see uurimus lõpeb aastal 2012) tulemusena, kas kombinatsioon esetimiib 10 mg + simvastatiin 40 mg päevas on tõhusam kui simvastatiin 80 mg ilma esetimiibita, sest uurimuse teises harus kasutatakse esetimiibi annuses 40 mg päevas ja võrdlus simvastatiiniga 80 mg päevas puudub (22). Esetimiibi lisamine statiinile ei suurenda transaminaaside aktiivsuse tõusu, gastrointestinaalsete kõrvalnähtude või ebasoovitavate kõrval-

nähtude tõttu ravi katkestamise riski (23). Euroopa Kardioloogide Seltsi aastakongressil Münchenis kandis prof Pedersen ette SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) uurimuse tulemused, mis näitavad, et LDL-kolesterooli sisalduse intensiivne alandamine simvastatiini (40 mg päevas) ja esetimiibi (10 mg päevas) kombinatsiooniga kerge kuni mõõduka aordistenoosiga haigetel (1873 patsienti jälgimisajaga 4 aastat) vähendab neil koronaarsündmusi, aga mitte aordistenoosi progresseerumise kiirust. Selles uurimuses oli vähisurmasid simvastatiini ja esetimiibi kombinatsiooniga ravituil mõnevõrra rohkem kui platseeborühmas, vastavalt 39 (4,1%) ja 23 (2,5%). Kuna see erinevus põhineb uuritavate väikesel arvul, peavad autorid võimalikuks, et vähiriski suurenemine võib olla juhuslik. Simvastatiin-esetimiibravi vähiriski hindamine kolme uurimuse, SEAS, IMPROVE-IT ja SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) tulemuste alusel näitab, et veenvad tõendid vähiriski suurenemise kohta selle kombinatsiooniga puuduvad (24).

Eksperimentis on leitud, et atorvastatiin parandab implanteeritud mesenhümaalsete tüvirakkude elulemust ja diferentseerumist infarktiga südames. Selle efekti võimalikuks põhjuseks peavad autorid apoptoosi, oksüdatiivse stressi ja põletiku vähenemist müokardis atorvastatiini toimel (25). Hiljuti põetud insuldi või aju transitoorse isheemiaga haigetel vähendab agressiivne statiinravi (atorvastatiin 80 mg päevas) fataalsete ja mittefataalsete insultide esinemissagedust (26). SPARCL-uurimuses (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) ilmnes samuti, et atorvastatiini suur annus (80 mg päevas) vähendab nii tserebrovaskulaarseid kui ka kardiovaskulaarseid sündmusi, kusjuures unearteri stenoosiga haigetel oli soodne tulemus rohkem väljendunud (27).

Statiine kasutatakse ka seoses südame-siirdamisega, kusjuures on ilmnenu, et statiinide suurte annuste talumatusega haigetel saab hea efekti LDL-kolesterooli ja triglütseriidide kontsentratsiooni vähendamise

mõttes statiini väikse annuse ning esetimiibi kombinatsiooniga (esetimiib 10 mg + simvastatiin 10 mg või 20 mg) (28). Haigetel, kes ei talu statiinide igapäevast kasutamist, on saadud hea efekt üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide (aga mitte HDL-kolesterooli) kontsentratsiooni vähendamise osas rosuvastatiini (5 mg või 10 mg) manustamisega 2 korda nädalas. Siiski peab märkima, et küllaltki suur protsent nendest haigetest ei talu isegi niisugust väikest rosuvastatiini annust (29).

Statiini suure annuse kasutamisega (simvastatiin 40 mg või atorvastatiin 40 mg) on saavutatud kodade virvendusarütmia väiksem esinemissagedus pärast kardiokirurgilisi operatsioone. 10 mg simvastatiini või 10 mg atorvastatiini kasutamisel niisugune efekt puudus (30). Statiinid vähendavad kodade fibrillatsiooni ka pärast südame revasculariseerimise operatsiooni, kusjuures see efekt arvatakse realiseeruvat pleiotroopsete efektide (põletik, oksüdatiivne stress, neurohormonaalne aktivatsioon ja tromboosiohu vähendamine) kaudu (31).

Kui mittekardiokirurgiliste operatsioonidega seoses oli juba varem teada, et preoperatiivne statiinide kasutamine vähendab postoperatiivseid kardiovaskulaarseid sündmusi ja üldsuremust (32), siis kardiokirurgiliste operatsioonide puhul olid statiinide preoperatiivse kasutamise toime kohta andmed vastuolulised. Hiljutine metaanalüüs (31 725 haiget, kellest 17 201 said preoperatiivselt statiine, 14 524 aga ei saanud) näitab, et seoses kardiokirurgiliste operatsioonidega vähendab statiinide operatsioonieelne kasutamine 30 päeva postoperatiivset suremust, kodade virvendusarütmia ja insuldi esinemist (33). Operatsioonijärgset müokardiinfarkti ja neerupuudulikkuse esinemissagedust statiinide preoperatiivne kasutamine selle metaanalüüsi andmetel ei mõjuta. Autorite arvates on selles metaanalüüsis võimatu eristada statiinide pleiotroopset ja lipiidide sisalduse vähendamisega seotud toimet.

Statiinravi üldise edukuse foonil on nende tõhusus kroonilise südamepuudulikkusega

haigetel vähene või koguni puudub. Niisuguse tulemuse on andnud kaks viimasel ajal lõppenud suurt randomiseeritud kliinilist uurimust CORONA (*COntrolled ROsuvastatin multiNAtional study in heart failure*) (34) ja GISSI-HF (*Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure*) (35). GISSI-HF uurimuse statiinravi (rosuvastatiin 10 mg päevas) tulemuste esitamisel ütles professor Tognoni Euroopa Kardioloogide Seltsi aastakongressil Münchenis: "... on selge, et statiine ei tuleks kasutada kliinilise tulemuse parandamiseks kroonilise südamepuudulikkusega haigetel, sõltumata patsiendi east, südamepuudulikkuse etioloogiast või süstoolse funktsiooni tase-
mest." Statiinravi juba saavatel haigetel pidas ta selle ravi jätkamist võimalikuks, sest ka GISSI-HF uurimuse alusel on statiinravi ohutu. Diskussioonis esinenud prof Poole-Wilson'i arvates on statiinravi südamepuudulikkusega haigetel tõenäoliselt õige lõpetada. GISSI-HF uurijate arvates ei olnud statiinravi efektiivne selles uurimuses ägedate isheemiliste sündmustega (ägedad koronaarsündmused, insult) haigete vähesuse tõttu. Euroopa Kardioloogide Seltsi südamepuudulikkuse diagnoosimise ja ravi uutest juhistest (36) on statiinravi kohta järgmine konstateering: koronaarhaigusest põhjustatud süstoolse düsfunktsiooniga sümptomaatilise kroonilise südamepuudulikkusega eakatel patsientidel võib kaaluda statiinravi rakendamist selleks, et vähendada kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimisi. Ka hiljutine ülevaateartikkel konstateerib, et statiinraviga ei ole südamepuudulikkusega haigetel haigestumise ja elulemuse osas saadud mingit soodsat efekti (37). Statiinide tõhusus südamepuudulikkusega haigetel sõltub neerufunktsioonist – samal ajal kui ilma neerupuudulikkuseta või mõõduka neerupuudulikkusega haigetel vähendas statiinravi suremust, puudus niisugune soodne toime juhtudel, kui lisaks südamepuudulikkusele esines ka kaugelearenenud neerupuudulikkus (38). Statiinravi efektiivsuse suhtes tundub just kaugelearenenud neerupuudu-

likkusel olevat suur negatiivne mõju. Raske neerupuudulikkuse puudumisel on statiinravi tulemuslikum. Suhteliselt suuremahuline uurimus (1001 vaatlusalust, keskmine jälgimisaeg 4,8 aastat) näitab, et statiinravi (atorvastatiin) vähendab oluliselt kardiovaskulaarseid sündmusi diabeediga ja kerge kuni mõõduka raskusega neerupuudulikkusega stabiilsetel koronaarhaigetel (39). Statiinide pleiotroopsete toimete tõttu võivad nad tõhusad olla mitte ainult isheemilise geneesiga südamepuudulikkusega haigetel, vaid ka mitteisheemilise geneesiga südamepuudulikkusega haigetel. Statiinid parandavad endoteeli funktsiooni, mis südamepuudulikkusega haigetel on tugevasti häirunud. Endoteeli funktsiooni paranemise täpne mehhanism statiinide toimel ei ole selge. Mõnevõrra mitteootuspäraselt on selgunud,

et endoteeli funktsiooni paranemine statiini kasutamisel ei realiseeru toime kaudu asümmeetrilisele dimetüülarginiinile (ADMA), endoteliaalse NO süntaasi (eNOS) võimsale inhibiitorile (40). Ka teistes viimase aja uurimustes on leitud, et statiinravi vähendab südamepuudulikkuse haigetel oksüdatiivset stressi ja põletikuseisundit ning parandab endoteeli funktsiooni (41). Kuna statiinid ei anna efekti kaugelearenenud südamepuudulikkuse korral, tuleks neid võimalikult varakult kasutada koronaarhaigusega haigetel (42).

Kokkuvõttes võib ütelda, et statiinid kui tõhusad ja ohutud ravimid on jätkuvalt kardiovaskulaarsete haiguste ravi ja preventiooni oluline komponent.

Rein.Teesalu@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Suzuki T, Nozawa T, Sobajima M, et al. Atorvastatin-induced changes in plasma coenzyme q10 and brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2008;49:423–33.
2. Maroo BP, Lavie CJ, Milani RV. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients following myocardial infarction: are all HMG-CoA reductase inhibitors alike? *Drugs Aging* 2008;25:649–64.
3. Inzucchi SE, Reed JW, Fagan TF, et al. Meta-analysis of efficacy of statin therapy in 18,686 patients with diabetes from 14 randomized trials. *Clinical Insights in Diabetes* 2008;11:1–2.
4. Choi SH, Chae A, Miller E, et al. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:24–32.
5. West R, Beerl MS, Schmeidler J, et al. Better memory functioning associated with higher total and low-density lipoprotein cholesterol levels in very elderly subjects without the apolipoprotein e4 allele. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:781–5.
6. Maroo BP, Lavie CJ, Milani RV. Efficacy and safety of intensive statin therapy in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2008;17:92–100.
7. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:626–32.
8. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, et al. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2008;118:1–8.
9. Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1938–43.
10. Geisler T, Zürn C, Paterok M, et al. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2008;29:1635–43.
11. Bhandi R, Ormerod O, Newton J, et al. Interaction between statins and clopidogrel: is there anything clinically relevant? *QJM* 2008 Aug 1. [Epub ahead of print]
12. Zürn CS, Geisler T, Paterok M, et al. Einfluss von Statinen auf die antithrombozytäre Wirkung von Clopidogrel nach Stentimplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:817–22.
13. Daskalopoulou SS, Delaney JAC, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008;17:2083–91.
14. Herrler T, Böhm M, Heeschen C. More good reasons for adherence to statin therapy during acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2008;17:2061–3.
15. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:157–74.
16. Settegren M, Böhm F, Rydén L, et al. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:1753–60.
17. Herregods MC, Daubresse JC, Michel G, et al. Discovery Belux: comparison of rosuvastatin with atorvastatin in hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol* 2008;63:493–9.
18. Faergeman O, Hill L, Windler E, et al. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia. Results from the ECLIPSE study. *Cardiology* 2008;111:219–28.
19. Harley CR, Gandhi S, Heien H, et al. The comparative effectiveness of rosuvastatin vs. other statins in patients with an increased risk of failure to reach NCEP ATP III goal. *Int J Clin Pract* 2008;62:889–95.
20. Oteri A, Catania MA, Travaglini R, et al. Gynecomastia possibly induced by rosuvastatin. *Pharmacotherapy* 2008;28:549–51.

21. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–43.
22. Mitka M. Cholesterol drug controversy continues. *JAMA* 2008;299(19):2266.
23. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008;101:1606–13.
24. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357–66.
25. Yang Y-J, Qian H-Y, Huang J, et al. Atorvastatin treatment improves survival and effects of implanted mesenchymal stem cells in post-infarct swine hearts. *Eur Heart J* 2008;29:1578–90.
26. Fitchett DH, Goodman SG, Langer A. Ischemic stroke: a cardiovascular risk equivalent? Lessons learned from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Can J Cardiol* 2008;24:705–8.
27. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis. A secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008 Oct 9. [Epub ahead of print]
28. Quarta CC, Potena L, Grigioni F, et al. Safety and efficacy of ezetimibe with low doses of simvastatin in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:685–8.
29. Gadarla M, Kearns AK, Thompson PD. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol* 2008;101:1747–8.
30. Kourliouras A, De Souza A, Roberts N, et al. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1515–20.
31. Howard PA, Barnes BJ. Potential use of statins to prevent atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Ann Pharmacother* 2008;42:253–8.
32. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004;291:2092–9.
33. Liakopoulos OJ, Choi Y-H, Haldeneang PL, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J* 2008;29:1548–59.
34. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–61.
35. Gissi-Hf Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 Aug 29. [Epub ahead of print]
36. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–89.
37. Martin J. Statins and congestive heart failure. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:369–76.
38. Starczewska MH, Roik M, Scislo P, et al. Impact of statin therapy on long-term mortality in chronic heart failure patients with normal, moderately and severely impaired kidney function. *Eur J Heart Fail Suppl* 2008;7(Suppl 1):193–4.
39. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008;83:870–9.
40. Young JM, Strey CH, George PM, et al. Effect of atorvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:463–6.
41. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins, pentraxin 3 and heart failure: what is the link? *Eur J Heart Fail Suppl* 2008;7(Suppl 1):187.
42. Filippatos TD, Mikhailidis DP. Statins and heart failure. *Angiology* 2008;59(2 Suppl):58S–61S.

SUMMARY

Statins and heart failure

A short overview of the latest publications on statins is given. More data have become available demonstrating that statins decrease mortality and morbidity in patients with cardiovascular disease, not the least among those with type 2 diabetes mellitus. New data support the viewpoint that more aggressive lipid lowering therapy results in better outcome. However, to achieve lower levels of LDL cholesterol, higher doses of statins are required, which may be problematic, as the side effects of statins tend to be dose-related. A combination of a lower dose of statin with ezetimibe helps overcome this difficulty but there remain some safety problems related to this combination. Although lowering of LDL cholesterol is

the primary mechanism underlying the effects of statins, post hoc analysis of large intervention trials as well as experimental studies suggest that a part of the beneficial effects of statins is independent of their lipid-lowering capacity, the so-called pleiotropic effects. However, in the light of new data, many issues regarding statin therapy remain unresolved and controversial. The greatest disappointment of the near past is that statins are not effective in chronic heart failure patients, especially in those with advanced heart failure. This finding emphasizes once more the importance of early use of statins in individuals disposed to have or already having coronary artery disease, the most frequent cause of chronic heart failure.