

STATÍNY – MAJÚ DOMINANTNÉ MIESTO V KARDIOVASKULÁRNEJ PREVENCII? LIPIDY ZNIŽUJÚCE A PLEIOTROPNÉ ÚČINKY STATÍNŮV

doc. MUDr. Daniel Pella, PhD., MUDr. Viola Vargová, PhD., MUDr. Ján Fedačko, MUDr. Richard Raši, PhD.

Centrum preventívnej a športovej medicíny, Klinika preventívnej medicíny a telovýchovného lekárstva
Lekárskej fakulty UPJŠ a Fakultnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach

Posledné dekády znamenali zásadný pokrok v pochopení vzťahu medzi lipidovými poruchami a prevenciou kardiovaskulárnych chorôb. Nové hypolipemiká a určenie nových terapeutických cieľov značne expandovali možnosti liečby. Statíny získali pozíciu základných a najefektívnejších liekov na zníženie hladín sérového cholesterolu a kardiovaskulárnych príhod tak u pacientov s koronárnou chorobou srdca, ako aj bez nej. Od objavu prvého statínu pred 30 rokmi sa stala táto skupina liekov základným pilierom hypolipemickej terapie. V posledných rokoch sa zistilo, že mnoho pozitívnych účinkov statínov nie je možné vysvetliť jednoducho len znížením aterogénnych lipidov. Boli tiež dokázané nelipidové účinky statínov nazývané pleiotropnými účinkami, ktoré by mohli byť zodpovedné za tento aditívny benefit. Najdôležitejšími spomedzi pozitívnych pleiotropných účinkov statínov sú protizápalové, antiproliferačné, antitrombotické vlastnosti a zlepšenie endotelovej dysfunkcie.

Kľúčové slová: statíny, kardiovaskulárna prevencia, pleiotropné účinky, inhibítory hydroxymetylglutaryl-Co A-reduktázy; ateroskleróza, farmakoterapia.

Med. Pro Praxi 2007; 5: 195–199

Úvod

Kardiovaskulárne choroby – zahŕňajúce koronárnu chorobu srdca, náhle cievne mozgové príhody a periférnu aterosklerózu – sú stále hlavnou príčinou úmrtnosti vo svete. V roku 2001 predstavovala úmrtnosť na kardiovaskulárne choroby takmer jednu tretinu celkovej mortality (1). Podľa štatistik WHO (Svetovej zdravotníckej organizácie) zomiera viac než 16 miliónov ľudí ročne na kardiovaskulárne ochorenia a napríklad v roku 2001 bolo 7,2 milióna úmrtí spôsobených srdcovými chorobami (2). Predpokladá sa, že v roku 2020 bude vo svete zomierať približne 25 miliónov ľudí ročne na kardiovaskulárne ochorenia a že takmer polovica z týchto úmrtí (11,1 milióna) bude spôsobená koronárnou chorobou srdca (2).

Prvý statín bol objavený japonskou skupinou (Endo a kol.) v roku 1976 pri hľadaní nových antimikrobiálnych látok. Spomínaní výskumníci zistili, že produkt plesne *Penicillium citricum* inhibuje aktivitu jedného z enzýmov v kaskáde syntézy cholesterolu – 3 – hydroxy – 3 metyl – glutaryl koenzým A reduktázy (HMG CoA reduktázy) (3). Objavená substancia sa stala základom pre pomenovanie novej liekovej skupiny – statínov (spočiatku sa používal aj termín vastatíny). Postačili len dve dekády od objavu prvého statínu, aby sa tieto farmaká stali významnou liekovou skupinou. Neprekvapilo, že profesor Roberts v roku 1996 v časopise *American Journal of Cardiology* konštatoval, že „statíny sú pre aterosklerózu tým, čím bol svojho času penicilín pre infekčné choroby“ (4). Statíny sa stali jedným zo základných

pilierov tak v sekundárnej, ako aj v primárnej prevencii aterosklerózy (5–9). Ďalšie výskumy dokumentovali schopnosť statínov nielen zabrániť progresii aterosklerózy, ba dokonca viesť aj ku istému stupňu jej regresie. Pokles výskytu kardiovaskulárnych príhod, kardiovaskulárnej, ale aj celkovej mortality sa však nedal vysvetliť len jednoduchým znížením aterogénnych lipidov – bol výraznejší, akoby sa dal štatisticky odvodiť od ich izolovaného hypolipemického účinku. Spočiatku špekulácie o tzv. pleiotropných účinkoch (nie lipidy modifikujúcich účinkoch) boli veľmi skoro nahradené serióznymi vedeckými podkladmi o ich nespornej existencii.

Charakteristika statínov

Statíny sú chemicky a farmakologicky rozdielnou skupinou liekov, ktoré však majú spoločnú schopnosť inhibovať aktivitu hydroxymetylglutaryl koenzým A reduktázy (HMG CoA reduktázy), enzýmu určujúceho kvantitu syntézy cholesterolu, pričom táto inhibícia nesie so sebou ďalšie dôsledky súvisiace s blokádou metabolickej cesty syntézy mevalonátu (obrázok 1).

Klinický benefit súvisiaci s liečbou statínmi sa zvyčajne pripisoval ich schopnosti znižovať syntézu cholesterolu. V roku 1994, prelomová štúdia 4S (*the Scandinavian Simvastatin Survival Study*) potvrdila efekt inhibítora HMG CoA reduktázy (simvastatínu) na kardiovaskulárnu, ale aj celkovú mortalitu u pacientov s dokumentovanou aterosklerózou (5). V zhode s vtedajším tradičným nazeraním na aterosklerózu ako na následok dyslipidémie, post-

hoc analýza štúdie 4S ukázala, že benefit z liečby simvastatínom u individuálnych pacientov súvisel s veľkosťou zmeny hladiny LDL cholesterolu (10). Následné štúdie však nepotvrdili tento záver, ba práve naopak potvrdili klinický benefit statínov ako liekovej skupiny („tzv. class effect“) na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu u pacientov s dokumentovanou aterosklerózou alebo aj bez nej (6–9). Tieto štúdie boli základom úvah o aditívnych pozitívnych účinkoch statínov, okrem ich schopnosti znižovať syntézu cholesterolu, pretože mevalonát, produkt enzymatickej reakcie katalyzovanej HMG CoA reduktázou, je prekursorom nielen cholesterolu, ale aj ďalších nesteroidných látok, a teda týmto spôsobom môže inhibícia HMG-CoA reduktázy viesť ku tzv. pleiotropným účinkom statínov (obrázok 1).

Biochemické kaskády odvodené od mevalonátu súvisia so syntézou série izoprenoidov, ktoré sú vitálne dôležité pre viaceré bunkové funkcie (11). Ide predovšetkým o izopentanylný adenosín, prítomný v niektorých typoch transferovej RNA, ďalej dolicholy nevyhnutné pre syntézu glykoproteínov a polyizoprenoidové reťazce ubiquinónu a hému A, ktoré sú dôležité v elektrónovom transporte a energetickom metabolizme. Niektoré proteíny (posttranslačne modifikované) kovalentým pripojením mevalonátu – buď farnezylný alebo geranylgeranyl pyrofosfát – sú mimoriadne dôležité v celom rade dôležitých celulárnych pochodov, vrátane bunkových signálnych procesov, celulárnej diferenciácie, proliferácie, myelinizácie, endocytózy, exocytózy, ale najmä v procese subklinického vaskulárneho zápalu.

www.solen.cz / MEDICÍNA PRO PRAXI 5 / 2007

ne nižší ako je to u fibrátov alebo kyseliny nikotínovej. Prekvapujúco, v štúdií MIRACL sa ukázalo, že krátkodobá prognóza pacientov po akútnom infarkte myokardu bola závislá od hladiny HDL cholesterolu a nie LDL cholesterolu, čo viedlo k úvahám, že benefít atorvastatínu v tejto štúdií súvisel s kvalitatívnou zmenou LDL častíc (zníženie najmä tzv. malých denzných LDL častíc, ktoré sú najaterogénnejšie), ale aj jeho pleiotropnými (nelipidovými) účinkami (23).

Pleiotropné účinky – definícia

Lieky majú spravidla viacero účinkov – je tu analógia s jednotlivými génmi, ktoré môžu determinovať viac fenotypických vlastností. Účinky liekov, mimo ich základného efektu, sa označujú ako „pleiotropné účinky“ (z gréckych slov „pleion“ – znamená mnoho, viac a „tropos“ – znamená oblasť, smer). Môžu, ale nemusia byť vo vzťahu ku primárnemu účinku toho ktorého lieku. Pleiotropné účinky bývajú niekedy dokumentované už počas predklinického vývoja alebo klinického skúšania, ale často sú objavené a posteriori, dlho po uvedení na trh (to bol aj príklad statínov). Niekedy môžu byť aj nežiaduce a vtedy hovoríme o vedľajších účinkoch liekov, môžu však byť aj neutrálne vo vzťahu k účinku toho ktorého lieku, ale často bývajú prospešné, zvyšujúce požadovaný efekt daného liečiva (24).

Antiatерогénne pleiotropné účinky statínov

Medzi najdôležitejšie pleiotropné antiaterogénne účinky statínov patrí zlepšenie funkcie endotelu, antioxidantné vlastnosti, protizápalové, antiproliferačné a antitrombotické účinky a neoangiogenéza (25). Statíny inhibujú blokádou HMG CoA reduktázy tiež syntézu geranylovaných proteínov zodpovedných za proliferáciu a migráciu hladkosvalových buniek z cievnej média do intimy a ich premenu z kontraktílného typu na reparačný, čím bránia rastu aterosklerotického plátu. Súčasne dochádza aj ku inhibícii syntézy farnesylovaných proteínov, čím dochádza ku zníženej aktivite nukleárneho faktora kappa B. Tento faktor zohráva kľúčovú úlohu v zápalovom procese – ateroskleróza je v najnovšom ponímaní zápalovou chorobou v spojení s procesom degenerácie a proliferácie v cievnej stene (26).

Statíny a endotelová dysfunkcia

Abnormálna odpoveď endotelu na vazodilatačné pôsobiace podnety je dobrým prediktorom progresie aterosklerózy, ale aj následných koronárnych príhod, dokonca aj kardiovaskulárnych príhod u pacientov po invazívnych zákrokoch v koronárnom riečisku (27, 38). Statíny majú schopnosť zvýšiť syntézu oxidu dusnatého (NO) a tak zlepšovať krvný prietok

Tabuľka 2. Možné pozitívne pleiotropné účinky statínov pri iných ochoreniach

fibrosklerotická aortálna stenóza	prevencia náhlej srdcovej smrti
artériová hypertenzia	hlbková žilová trombóza
Alzheimerova demencia	regresia hypertrofie ľavej komory
reumatické choroby (reumatoidná artritída)	osteoporóza
sclerosis multiplex	vitiligo

závislý od endotelu, tak ako to bolo ukázané napríklad v štúdií Marchesiho a kol. s atorvastatínom, neskôr i v ďalších štúdiách (29, 30).

Statíny a protizápalové účinky

Nedávne výskumy jednoznačne dokázali, že zápal zohráva významnú úlohu u pacientov s koronárnou chorobou srdca, ale aj u pacientov s aterosklerózou v iných lokalizáciách. Zápalová infiltrácia dominuje vo včasných aterosklerotických léziách a ďalšia aktivácia zápalového procesu môže vyvolať dokonca vznik akútnych vaskulárnych syndrómov. Zvýšené markery zápalu ako napríklad CRP (merané vysokosenzitívnou metodikou, tzv. high sensitivity CRP – hsCRP), interleukín-6, intracelulárne adhézne molekuly-1 (ICAM-1), a sérový amyloid A sú spojené s vysokým rizikom prvej, ale aj rekurentných kardiovaskulárnych príhod (31). Mnoho experimentálnych, ale dnes už aj veľkých randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií potvrdilo schopnosť statínov signifikantne redukovat hladinu hsCRP. Čím vyššia je vstupná hodnota CRP, tým významnejší pokles sa pozoruje pri liečbe statínmi, čo bolo dokumentované napríklad v štúdií PROVE IT (32). Pokles hs CRP dosiahol 89 % v skupine pacientov liečených atorvastatínom a 85 % v pravastatínovej skupine. Vo všeobecnosti najvýraznejší pokles hsCRP bol pozorovaný v štúdiách s atorvastatínom a rosuvastatínom. Zvýšené hladiny CRP sú spojené s výraznejšou migráciou monocytov a zvýšeným vychytávaním LDL cholesterolu makrofágmí (33).

Statíny a rast aterosklerotického plátu

Statíny majú signifikantné antiproliferačné účinky, vedú k inhibícii transformácie kontraktílnych hladkosvalových buniek na typ reparačný a bránia ich migrácii z média do intimy tepien (34). Statíny znižujú syntézu extracelulárnej matrix a proteínov Rac1, Rho A a týmto spôsobom brzdia proces rastu aterosklerotického plátu (35).

Z tohto pohľadu boli zistené podstatné rozdiely medzi statínmi. Tak napríklad v štúdií ASAP bolo dokázané, že atorvastatín v najvyššej terapeutickú dávku počas dvojročnej liečby redukoval hrúbku arteriálnej steny, zatiaľ čo rovnaký parameter nebol ovplyvnený simvastatínom, ba dokonca hrúbka steny sa zvýšila (36). Podobné výsledky priniesla aj štúdia ARBITER, kde boli navzájom porovnávané

atorvastatín a pravastatín, signifikantne lepší klinický výsledok dosiahnutý liečbou atorvastatínom (37). V nedávno publikovanej štúdií REVERSAL, kde bol ako metóda kvantifikácie procesu aterosklerózy (meranie objemu aterosklerotického plátu) použitý intravaskulárny ultrazvuk (IVUS) sa ukázalo, že 18 mesiacov trvajúca liečba atorvastatínom v dávke 80 mg denne viedla ku miernemu poklesu objemu aterosklerotických plátov, zatiaľ čo liečba pravastatínom v dávke 40 mg denne bola spojená s ďalšou progresiou aterosklerózy a nárastom objemu aterosklerotických plátov (38). Napokon v roku 2006 publikované výsledky štúdie ASTEROID znamenajú definitívny zlom v nazeraní na aterosklerózu (39). Táto štúdia potvrdila regresiu aterosklerózy po 24-mesačnej liečbe rosuvastatínom v dávke 40 mg denne celkom u 64–78 % liečených v závislosti od sledovaného parametra. Ukázalo sa, že ateroskleróza je chorobou reverzibilnou. V spojení s výsledkami predchádzajúcich morbi-mortalitných štúdií táto štúdia znamenala nateraz definitívne potvrdenie dominancie statínov v kardiovaskulárnej prevencii. Statíny, najmä rosuvastatín a atorvastatín, majú spomedzi dostupných kardiovaskulárnych farmák najväčší antiaterogénny potenciál.

Statíny a neoangiogenéza

Statíny majú schopnosť aktivovať proteínkinázu Akt v endotelialných bunkách a tak stimulovať aktivitu syntetázy oxidu dusnatého, čo vedie ku zvýšenej produkcii NO a stimulácii neoangiogenézy. Stimulácia proteínkinázy Akt tiež zlepšuje myokardiálny aeróbný metabolizmus. Statíny v experimente tiež zvyšujú hladinu angiopoetínu (40).

Statíny a ruptúra aterosklerotického plátu

Statíny signifikantne znižujú aktivitu metaloproteínáz, najmä MMP1 a MMP3, ktoré zohrávajú rozhodujúcu úlohu v procese fisurácie, resp. ruptúry aterosklerotického plátu (41). Pokles krvného tlaku pozorovaný pri dlhodobej liečbe statínmi je spojený so zlepšením reologických pomerov a znížením arteriálnej tuhosti (42).

Statíny a trombóza

Statíny sú schopné znižovať globálnu fibrinolytickú aktivitu krvi, znižujú aktivitu PAI-1 a inhibujú tvorbu trombinu. Údaje o vplyve statínov na hladinu fibrinogénu nie sú také presvedčivé (43).

Statíny a stabilita aterosklerotických plátů

Existuje mnoho pleiotropných účinků statínů, které súvisia s procesom stabilizácie aterosklerotického plátu. Nedávna štúdia ORION s rosuvastatínom ukázala, že proces stabilizácie plátu je závislý od stupňa zníženia LDL cholesterolu, ktorý je úmerný i poklesu zápalovej infiltrácie v pláte (44). Uvedené výsledky korešpondujú so zistením, že LDL cholesterol samotný, najmä jeho oxidovaná forma, pôsobí výrazne prozápalovo, naopak HDL cholesterol má významné protizápalové účinky. Stabilizácia aterosklerotického plátu je nesporným výsledkom komplexného pôsobenia statínov – ich schopnosti znižovať veľkosť lipidového jadra plátu, redukovať množstvo zápalovej infiltrácie v pláte a prispievať ku zvýšenej pevnosti fibróznej čiapky plátu, ktorá je tak menej náchylná na ruptúru (45).

Možné negatívne pleiotropné účinky statínov

Inhibícia HMG-CoA reduktázy nie je spojená len s inhibíciou syntézy cholesterolu, ale vedie ku zníženiu syntézy ďalších dôležitých biologických substancií. Okrem vyššie popísaných pozitívnych pleiotropných účinkov statínov pravdepodobne existujú aj negatívne účinky, napríklad zníženie syntézy geranylpyrofosfátu, s čím súvisí následný pokles tvorby dekaprenyl-4-benzoátu, ktorý je prekursorom koenzýmu Q10. Koenzým Q10 (ubichinón, ubidekarenón) je veľmi dôležitou substanciou predovšetkým z hľadiska myokardiálneho metabolizmu a stability bunkových membrán. Pri jeho deficite sú myocyty náchylnejšie na poškodenie (myopatiu, myozitídu, v najhoršom prípade rabdomyolýzu) (46). Jasné je, že dlhodobá liečba statínmi, najmä vysokými dávkami vedie ku zníženej syntéze endogénneho koenzýmu Q10. Čo však nie je jasné a je predmetom aktuálne prebiehajúcich štúdií, je otázka klinickej významnosti tohto javu (nízka tvorba koenzýmu Q10 ešte nemusí znamenať jeho klinicky významný nedostatok v plazme a toľko nie v cieľových tkanivách, napríklad v myokarde, resp. v priečne pruhovanom svalstve). Statíny budú predpisované zrejme čím ďalej, tým viac („...statíny každému pacientovi s koronárnou chorobou srdca bez ohľadu na hladinu LDL cholesterolu...“, konštatovanie v editoriáli Lancetu od S. Yusufu), preto je dôležité mať na pamäti bezpečnosť takejto terapie (47). Liečba statínmi je v súčasnosti považovaná za dlhodobú, ba dokonca doživotnú, a teda riziko eventuality vedľajších účinkov môže s dĺžkou terapie narastať. Pochopiteľne v súčasnosti je na základe dostupných údajov liečba statínmi považovaná za jednu z najbezpečnejších vôbec v kardiovaskulárnej medicíne (48).

Moosmann a Behl nedávno publikovali v prestížnom Lancete hypotézu o význame deficitu selénu v spojení s možnými vedľajšími účinkami statínov, menovite s myopatiami a polyneuropatiami (49). Všimli si, že charakter vedľajších účinkov statínov je podobný ako pri deficite selénu a poukázali na metabolickú cestu – isopentyláciu selénocysteínovej-tRNA blokovanú práve podávaním statínov. Tento vedľajší účinok statínov by mohol vysvetliť niektoré z ich nežiaducich účinkov, najmä statínmi indukovanú myopatiu.

V nedávnej štúdii Silver a kol. vyšetrili ľavokomorovú diastolicú funkciu dopplerovskou echokardiografiou u pacientov pred a po liečbe statínmi. Statíny zhoršili parametre diastolickej funkcie u väčšiny pacientov; naopak následná substitúcia koenzýmom Q10 viedla ku zlepšeniu, resp. normalizácii parametrov diastolickej funkcie (50). Podobné výsledky vo väčšom súbore pacientov priniesla štúdia Kumara et al. (viac ako 100 sledovaných pacientov) (51).

Treba však jednoznačne konštatovať, že statíny sú mimoriadne bezpečnou skupinou liekov a že riziko z vysadenia alebo neindikovania statínu je vo veľkej väčšine prípadov omnoho vyššie ako hore zmienené riziká. Na druhej strane pri známej bezpečnosti liečby koenzýmom Q10 by bolo chybou ju neodporučiť pacientom, u ktorých by sa očakával benefit tejto substitúcie. Pri

obrovskom počte pacientov, ktorí užívajú statíny, môže byť aj zanedbateľné percento vedľajších účinkov statínov v absolútnych číslach významné, preto úlohu substitúcie koenzýmu Q10 v súčasnosti sledujú viaceré klinické štúdie. Potvrdením vysokej bezpečnosti statínov ako liekovej skupiny bolo nesporne aj uvoľnenie simvastatínu v dávke 10 mg do voľného predaja vo Veľkej Británii v roku 2004 (52).

Pleiotropné účinky statínov pri neaterosklerotických ochoreniach

Úvahy o možných pozitívnych účinkoch statínov pri iných ochoreniach ako ateroskleróze súvisia predovšetkým s ich antiproliferačnými a protizápalovými vlastnosťami. Mnoho klinických štúdií v súčas-

nosti aktuálne prebieha, ktoré pomôžu dať odpovede na otázku relevantnosti podávania statínov pri iných ochoreniach. Prehľad niektorých sledovaných indikácií prináša tabuľka 2 (51).

Záver

Je len málo liekových skupín v súčasnej medicíne, ktoré majú tak pevné postavenie v ére medicíny založenej na dôkazoch ako sú statíny. Hoci uplynulo len 30 rokov od objavu prvého statínu, dnes majú statíny neotrasiteľnú pozíciu predovšetkým v sekundárnej, ale aj v primárnej prevencii ischemickej choroby srdca. Vysvetlenie poklesu nielen kardiovaskulárnej, ale aj celkovej mortality spočíva nielen v ich hypolipemickom účinku, pretože benefit spojený s ich užívaním sa objavuje aj u pacientov s tzv.

normálnymi hladinami LDL cholesterolu, ale zrejme aj v tzv. nelipidových, pleiotropných účinkoch. Komplexné ovplyvnenie aterogenézy, prakticky od jej iniciálnych stupňov charakterizovaných endotelovou dysfunkciou až po stabilizáciu vulnerabilných aterosklerotických plátov, dáva tejto liekovej skupine výsadné postavenie v kardiovaskulárnej prevencii.

Prevzaté z časopisu

Via pract., 2007, roč. 4 (1): 22–28.

doc. MUDr. Daniel Pella, PhD.

Centrum preventívnej a športovej medicíny
Klinika preventívnej medicíny a telovýchovného lekárstva
Lekárska fakulta UPJŠ a Fakultná nemocnica L. Pasteura
Trieda SNP 1, 041 90 Košice
e-mail: pella@stonline.sk

Literatúra

- World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization; 2002.
- American Heart Association. Statistical fact sheet-populations. International Disease Statistics. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
- Endo A, Kuroda M, Tanarawa K. Competitive inhibition of 3-HMGCoA reductase by ML 236 A and ML 236 B. *Febs Lett* 1976; 72: 323–326.
- Roberts J R. Lipid lowering drugs in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1996; 89: 682.
- Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383–1389.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- The 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 broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349–1357.
- 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; 346: 1339–1342.
- Downs J R, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1999; 339: 1615–1622.
- Pedersen T R, Olsson A G, Faergeman O, et al, for the Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453–1460.
- Corsini A, Bellotti S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413–428.
- Veillard N R, Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1771–1786.
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Eng J Med* 2002; 346: 539–540.
- ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on Statins: clinical advisory on the use and safety of statins. *JACC* 2002; 40: 567–572.
- Chong P, Seeger J, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for the therapeutic selection. *Am J Med* 2001; 111: 390–400.
- Chiang CE, Pella D, Singh RB. Coenzyme Q10 and adverse effects of statins. *J Nutritional and Environmental Med* 2004; 14: 1–12.
- Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16: 5–13.
- Mason RP, Jacob RF. Membrane microdomains and vascular biology: emerging role in atherogenesis. *Circulation*. 2003;107: 2270–2273.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA. For the STELLAR study group. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 557–566.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
- Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction - the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1187–1200.
- Bevilacqua M, Guazzini B, Righini V, et al. Metabolic effects of fluvastatin extended release 80mg and atorvastatin 20mg in patients with type 2 diabetes mellitus nad low serum high-density lipoprotein cholesterol levels: a 4 months, prospective, open label, randomised, blinded-end point (Probe) trial. *Curr Ther Res* 2004; 65: 330–344.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 890–896.
- Davignon J. The pleiotropic effects of drugs affecting lipid metabolism. *Atherosclerosis* XI. Elsevier, Paris 1998: 63–77.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (suppl III): III–39–III–43.
- Schoenbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors. Statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 2004; 109 (suppl II): II–18–II–26.
- Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
- Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1567–1572.
- Marchesi S, Lupattelli G, Schillaci G, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 617–621.
- Forgione MA, Leopold JA, Loscalzo J. Roles of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 409–415.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 343: 1139–1147.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins following acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004; 350: 1495–1504.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194–1197.
- Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart* 2000; 83: 247–252.
- Nakagami H, Jensen KS, Liao JK. A novel pleiotropic effect of statins: prevention of cardiac hypertrophy by cholesterol-independent mechanisms. *Ann Med* 2003; 35: 398–403.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effects of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
- Kaski JC. Infection, endothelial dysfunction, and atherogenesis. *Circulation* 2003; 108: E171–E172.
- Callahan A S 3rd. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 33–37.
- Borghi C, Dormi A, Veronesi M, et al. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J* 2004; 148: 285–292.
- Levy Y. Beyond cholesterol lowering: effect of statins on markers of cardiovascular disease. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 490–491.
- Chu B, Hatsukami TS, Pollisar NL, et al. Determination of carotid artery atherosclerotic lesion type and distribution in hypercholesterolemic patients with moderate carotid stenosis using noninvasive magnetic resonance imaging. *Stroke* 2004; 35: 2444–2448.
- Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926–933.
- Singh RB, Rastogi SS, Mechirová V. Significance of coenzyme Q10 in statin intoxication. *Intern J Cardiol* 2004; 97(suppl 2): S18.
- Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 6: 2–3.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97 (suppl): 52C–60C.
- Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 892–894.
- Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, et al. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. *Amer J Cardiol* 2004; 94: 1306–1310.
- Kumar A, Kaur H, Kumar S, et al. Atorvastatin alone/in combination with coenzyme Q10 in 103 cases of heart failure due to ischemic cardiomyopathy. In: Abstract book from the Fourth Conference of the International Coenzyme Q10 Association, Los Angeles 2005: 54–56.
- Nash DB, Nash SA. Reclassification of simvastatin to over-the-counter status in the United Kingdom: a primary prevention strategy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 35F–39F.
- Doggrell SA. New targets and new drugs down under in 2004. *Drug News Perspect* 2005; 18: 149–160.