

Kalp yetersizliği tedavisinde statinlerin yeri

The role of statins in the treatment of heart failure

Dr. Mehmet Eren

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Statin tedavisinin hiperlipidemi ve koroner kalp hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler mortalite ve morbiditede önemli düşüşler sağladığı bilinmektedir. Gerek lipit, gerekse kalp yetersizliği çalışmalarından elde edilen gözlemsel sonuçlar, statin tedavisinin kalp yetersizliği gelişimini önlediği, kalp yetersizliğinden dolayı ölümleri ve hastaneye yatışları azalttığı yönündedir. Statinlerin bu yararlı etkisinin, lipit düşürücü etkilerinden mi veya pleiotropik etkilerinden mi kaynaklandığı tam anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, statinlerin bazı etkileri (koenzim Q ve selenoprotein azalması gibi) kalp yetersizliği hastalarında kötü sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, kalp yetersizliği hastalarında statinlerin etkinliği ve güvenliğini test etmek için, iskemik hastalarda CORONA ve herhangi bir nedene bağlı kalp yetersizliği hastalarında GISSI-HF çalışmaları yapılmıştır. Her iki çalışmada, 10 mgr rosuvastatin ile kan kolesterol ve enflamasyon göstergelerinde düşüş görülmesine rağmen, mortalite üzerine etkisi gözlenmemiştir. Ayrıca, CORONA çalışmasında rosuvastatinin hastane yatışlarını azalttığı görülmüştür. Her iki çalışmada, bir statin olan rosuvastatinin kalp yetersizlikli hastalarda güvenle kullanılabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Kalp yetersizliği/ilâç tedavisi; hidrosimetilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri/terapötik kullanım.

Kalp yetersizliği tedavisinde statinlerin yeri

Statin tedavisinin hiperlipidemi ve koroner kalp hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler mortalite ve morbiditede önemli düşüşler sağladığı bilinmektedir. Burada statinlerin lipit düşürücü etkilerinin yanı sıra pleiotropik etkileri de rol oynamaktadır. Aterosklerozda olduğu gibi, kalp yetersizliği fizyopatolojisinde de enflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğu yer almaktadır. Statinlerin, deneysel veya küçük çaplı çalışmalarda

It is well-known that statin therapy results in significant reductions in cardiovascular morbidity and mortality in patients with hyperlipidemia and coronary heart disease. Findings of observational studies on lipids and heart failure demonstrate that statins prevent the development of heart failure and decrease heart failure-related mortality and hospitalization. It is not clear, however, whether these beneficial effects result from their lipid-lowering actions or pleiotropic actions. Besides, some of the effects of statins (e.g. decreasing coenzyme Q and selenoprotein levels) may lead to adverse consequences. Two studies yielded significant information on the efficacy and safety of statins in patients with heart failure: the CORONA study included patients with ischemic heart failure and the GISSI-HF study included patients with heart failure of any cause. In both studies, 10 mg rosuvastatin reduced blood cholesterol and inflammatory parameters without any effect on mortality. In addition, rosuvastatin caused a decrease in the rate of hospitalization in the CORONA study. Both of these studies are important to demonstrate that rosuvastatin might be safe in patients with heart failure.

Key words: Heart failure/drug therapy; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors/therapeutic use.

kalp yetersizliği tedavisinde kullanılabileceği yönünde bazı bulgular elde edilmiştir.

Bu derlemede, statin kullanımını destekleyen lipit ve kalp yetersizliği çalışmalarından çıkarılan sonuçlar ve kalp yetersizliğinde statinlerin etkinliğini değerlendiren çokmerkezli randomize CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure)^[1] ve GISSI-HF (Gruppo di Ricerca GISSI Heart Failure Trial)^[2] çalışmaları ele alınacaktır.

Geliş tarihi: 18.02.2009 Kabul tarihi: 22.06.2009

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Eren. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 34660 Haydarpaşa, İstanbul. Tel: 0216 - 542 44 89 e-posta: meseren@hotmail.com

Statinlerin kalp yetersizliğinde pleiotropik etkileri

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı bir basamak olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enzimini inhibe ederek görev yaparlar (Şekil 1). Bu enzim HMG-KoA'dan mevalonat oluşumunu katalizler. Mevalonattan ise, kolesterol sentezine doğru giden bazı ara ürünler (izoprenoidler, farnesil pirofosfat ve geranilgeranil pirofosfat) sentezlenir. Bu ara ürünler de, hücre içi olaylarda aracılık yapan GTP'ye bağlı Rho, Ras ve Rac proteinlerinin aktivasyonlarını gerçekleştirirler. Bunlardan Rho proteini enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu ve hücre iskeletinin bütünlüğünü sağlayıcı olaylarda rol alır.^[3-5] Ras proteinleri hücre çoğalması ve hipertrofi-sinden sorumlu iken, Rac proteinleri de oksijen radikallerinin oluşumunu sağlar.^[5] Statinlerin kolesterol düzeyinde sağladıkları düşüşten kaynaklanmayan yararlı etkilerine pleiotropik etkiler denir (Tablo 1) ve bu yararlı etkilerin mekanizması yukarıda adı geçen proteinler üzerinden açıklanabilir.

Statinlerin kalp yetersizliğinde zararlı etkileri

Statinlerin kalp yetersizliğinde zararlı potansiyel etkiye sahip olabileceğini gösteren üç hipotez vardır (Tablo 1):

1. Endotoksin-lipoprotein hipotezi. Dolaşımda bulunan kolesterol ve trigliserit yönünden zengin lipoproteinler bakteriyel endotoksinlerin etkisiz hale getirilmesinde görev alırlar. Bakteriyel endotoksinlerin kalp yetersizlikli hastalarda enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarıcı etkileri vardır. Böylece, yüksek serum kolesterol ve lipoprotein düzeylerinin kalp yetersizlikli hastalarda yararlı olabileceği aklı gelir.

2. Ubikinon (koenzim Q10) hipotezi. Statinler mevalonattan üretilen ubikinonun sentezini baskırlar. Ubikinon ise, mitokondriyal solunum zincirinde merkezi bir rol oynar. Ubikinonun azalması adenozin trifosfat üretimini azaltmasına ve serbest oksijen radi-

kallerinin artışına yol açar.^[6] Böylece, kalp yetersizliği daha da ilerleyebilir. Statin tedavisi altında ubikinonun azaldığının gösterilmesine rağmen,^[7] bu durumun kalp yetersizlikli hastalarda kötü sonuçlara yol açtığını gösteren bir çalışma yoktur.

3. Selenoprotein hipotezi. Selenoproteinler kas metabolizması için gereklidir. Bu proteinlerin fonksiyon bozukluğunda veya selenyum eksikliğinde miyopati gelişebilir. Selenosistein transfer RNA aktivasyonu için gerekli olan izopentenil pirofosfat mevalonattan üretilir. Böylece, statinler selenoproteinlerin sentezini baskılayarak iskelet ve kalp kasında miyopatiye yol açabilirler.^[8]

Statinlerin lipit çalışmalarında gözlenen kalp yetersizliği gelişimine olan etkileri

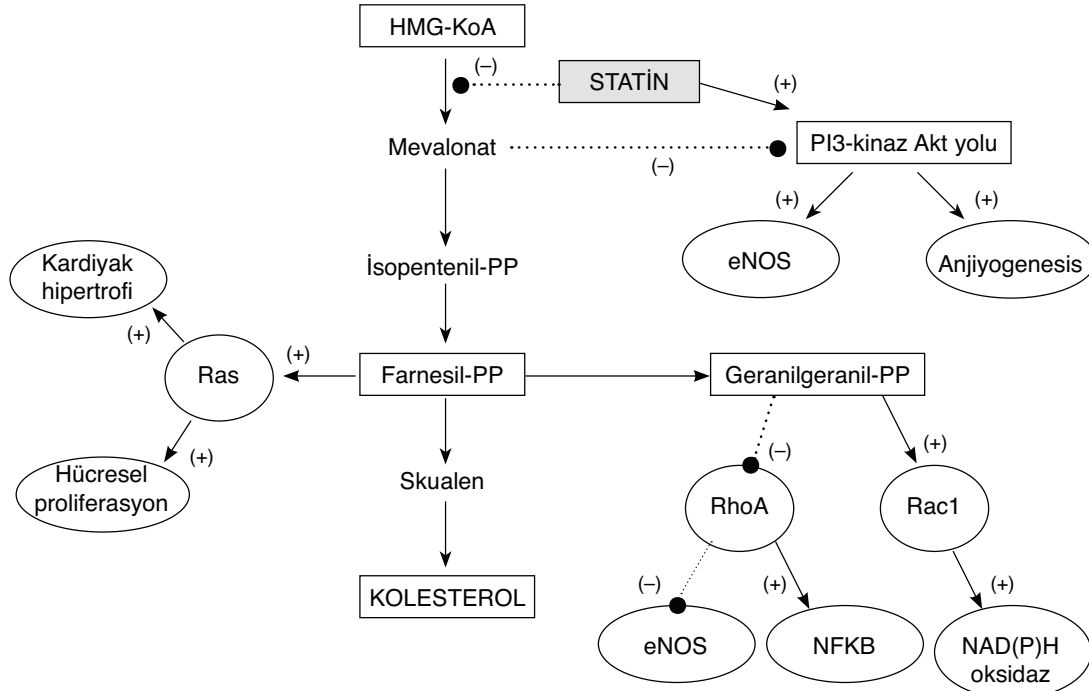
4S çalışmasında (Scandinavian Simvastatin Survival Study) simvastatin kullanımı ile yeni kalp yetersizliği gelişiminde %21 azalma gözlenmiştir.^[9] Kalp yetersizliği gelişen hastalarda simvastatin kullanımı ile mortalitede %20 azalma görülmüştür. Bu yararın simvastatinin doğrudan kalp yetersizliği üzerine etkisinden mi, yoksa ölümcül olmayan miyokart enfarktüsünde yaptığı azalmadan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Çünkü, kalp yetersizliği öncesi gelişen miyokart enfarktüsünde simvastatinle %23 azalma gerçekleşmektedir.

GREACE çalışmasında (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) koroner arter hastalığı olan 1600 hasta kılavuzlara uygun olarak atorvastatinle tedavi edilmiş ve statin alan hastalarda kalp yetersizliğinde %50 azalma görülmüştür.^[10]

Akut koroner sendromlu hastalarda yüksek doz statin (atorvastatin 80 mgr) ile orta doz statin (pravastatin 40 mgr) tedavilerinin karşılaştırıldığı PROVE-IT çalışmasında (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22), yüksek doz statinin kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışlarını %45 azalttığı görülmüştür.^[11] İlginç olarak, bu fark tekrarlayan miyo-

Tablo 1. Kronik kalp yetersizliğinde statinlerin potansiyel yararları ve riskleri

Potansiyel yararları (pleiotropik etkileri)	Potansiyel riskleri
1 Antienflamatuvar etki	1 Düşük kolesterol düzeyi ile artmış mortalite ilişkisi
2 Antioksidan etki	2 Ubikinon düzeyinin azalması
3 Bozulmuş endotelial fonksiyonu düzeltir	3 Selenoprotein düzeyindeki azalmaya bağlı iskelet ve kalp kasında miyopati
4 Anjiyogenesisi artırır	4 Azalan lipoproteinlere bağlı bakteriyel endotoksinlerde artış
5 Kardiyak hipertrofiyi geriletir	5 Kullanılan ilaç sayısında gereksiz artış
6 Kardiyak yeniden biçimlenmeyi iyi yönde şekillendirir	
7 Nörohormonlar ve otonom sinir sistemini olumlu etkiler	
8 Antiaritmik etkileri	



Şekil 1. Kolesterol sentezinin basamakları ve bu basamaklardaki ara ürünlerin hücre içi ulaklara etkileri görülmekte. eNOS: Endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz; HMG-KoA: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A; NAD(P)H: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat; NFkB: Nükleer faktör kappa B; PI3: Fosfatidilinositol-3; PP: Pirofosfat; (+): İndükler; (-): Baskılar.

kart enfarktüsünden kaynaklanmıyordu. Benzer fark TNT (Treating to New Targets; 10 mgr ile 80 mgr atorvastatin),^[12] A to Z (20 mgr ile 80 mgr simvastatin)^[13] ve IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering; 20 mgr ve 40 mgr simvastatin ile 80 mgr atorvastatin)^[14] çalışmalarında da gözlenmiştir. Bu dört çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, kalp yetersizliğinden yatışların yüksek doz statinle düşük doza göre %27 oranında azalma gösterdiği bulunmuştur.^[11] TNT çalışmasında gözlenen ilginç bir bulgu ise, daha önce kalp yetersizliği olan hastaların olmayanlara göre yüksek doz statinden daha fazla yarar görmeleriydi.

Statinlerin kalp yetersizliği çalışmalarında gözlenen etkileri

Kalp yetersizliği çalışmalarında statin kullanımını ve etkinliği değerlendirilirken, sistolik kalp yetersizliği,^[15-19] miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu,^[20] sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan cihaz tedavisi^[21-25] ve diyastolik kalp yetersizliği^[2,26] çalışmalarından elde edilen bulgular göz önüne alınacaktır (Tablo 2).

Statinlerin yararının görüldüğü ilk kalp yetersizliği çalışması PRAISE'de (Prospective Randomized

Amlodipine Survival Evaluation) ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda amlodipin tedavisi diğer standart tedavilerle karşılaştırılmıştır.^[15] Statin alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, statin tedavisinin mortalitede %62'lik bir azalma sağladığı görülmüştür. Bu yararlı etki hem iskemik hem de iskemik olmayan hastalarda gözlenmiştir. Bu çalışmanın önemli bir bulgusu ise, statin almayan hastalarda kolesterol düzeyi ile mortalite arasında ters bir ilişki var iken, statin alanlarda bu ilişkinin düz çizgi şeklinde olmasıdır. PRAISE çalışmasının bir diğer özelliği, beta-bloker kullanımından önce yapılmasıdır. Ayrıca, bu çalışmanın gözlemsel olduğu ve burada bahsedilen sonuçların randomize plasebo kontrollü çalışmalarda elde edilen verilerden daha farklı değerlendirilmesi gerektiği de akılda tutulmalıdır.

ELITE II çalışmasında (Losartan Heart Failure Survival Study) da statin kullanımıyla mortalitede %39'luk bir azalma sağlanmıştır.^[16] Bu çalışmada kolesterol düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki kolesterol düzeyi 200 mg/dl'den düşük olanlarda ters iken, 200 mg/dl'nin üzerinde olanlarda düz çizgi şeklinde idi. Bu çalışmada statin tedavisinin bu ilişkiye etkisi test edilmemiştir.

Val-HeFT çalışmasında (Valsartan Heart Failure Trial) da statin kullanımıyla mortalitede %19'luk

Tablo 2. Sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda statin tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği geriye dönük çalışmalar

Çalışma	NYHA sınıfı	Kullanılan ilaç	Toplam hasta (statin oranı, %)	Ejeksiyon fraksiyonu (%)	İskemi (%)	Mortalite azalması
Kalp yetersizliği						
PRAISE ^[15]	IIIB-IV	Amlodipin	1153 (%12)	21	74	%62, p<0.001
ELITE II ^[16]	II-IV	ACEİ ile ARB	3132 (%13)	31	74	%39, p=0.003
Val-HeFT ^[17]	II-IV	ARB	5010 (%32)	27	57	%19, p=0.005
CIBIS II ^[18]	II-IV	Beta-bloker	2746 (%8)	23	59	%40, p<0.005
BEST ^[19]	III-IV	Beta-bloker	1024 (%7)	–	0	%62, p=0.013
Miyokart enfarktüsü sonrası						
OPTIMAAL ^[20]	SVSFB	ACEİ ile ARB	5301 (%47)	–	100	%26, p<0.001
Cihaz						
AVID ^[21]	Ani ölüm	Amiodaron ile ICD	713 (%21)	31	81	%36, p=0.03
MADIT II ^[22]	I-III	ICD	654 (%64)	23	100	%35, p<0.01
DEFINITE ^[23]	I-III	ICD	458 (%24)	21	0	%77, p=0.002
SCD-HeFT ^[24]	II-III	Amiodaron ile ICD	2510 (%38)	24	52	%30, p=0.001
COMPANION ^[25]	III-IV	KRT ile KRT-D	1520 (%40)	21	55	%23, p=0.03

NYHA; New York Heart Association; ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri; ICD: Kalp içi defibrilatörü; KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; KRT-D: Kardiyak resenkronizasyon ve kalp içi defibrilatörü kombine tedavileri; SVSFB: Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu.

bir azalma görülmüştür.^[17] Statin tedavisi alan ve almayan hastalarda kolesterol düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki PRAISE çalışmasındakine benzer bulunmuştur.

CIBIS II çalışmasında (Second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda bisoprolol plasebo ile karşılaştırılmış, statin alan hastalarda almayanlara göre mortalitede %40'lık bir azalma görülmüştür.^[18] Bu çalışmada en fazla yarar statin ve beta-bloker tedavisini beraber alan hastalarda gözlenmiştir. Ancak, bu noktada PRAISE çalışmasında beta-bloker kullanımı olmamasına rağmen statinden elde edilen yararın daha fazla olduğu gözardı edilmemelidir.

OPTIMAAL çalışmasında (Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan) miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar değerlendirilmiştir.^[20] Statin tedavisine kılavuzlara uygun olarak başlanmış ve beta-blokere benzer bir mortalite azalması gözlenmiştir (%26). Statin ve beta-bloker birlikte kullanıldığında ise mortalitede azalma %48 bulunmuştur.

Kalp yetersizliğinde cihaz tedavisi çalışmalarında statin tedavisi ile mortalite azalması hem iskemik hem de iskemik olmayan hastalarda gözlenirken, kalp içi defibrilatörünün çok sayısında azalma sadece iskemik hastalarda görülmüştür.^[21-25]

Diyastolik kalp yetersizlikli hastalarda yapılan bir çalışmada^[26] statin kullanımı daha düşük mortalite ile

ilişkili bulunmuştur. Ancak, GISSI-HF çalışmasında ejeksiyon fraksiyonu %40'dan büyük olan hastalarda 10 mgr rosuvastatinin mortalite ve diğer sonuçlar üzerine etkisi görülmemiştir.^[2] Böylece, günümüzde diyastolik kalp yetersizliği olan hastalarda statin kullanımı sadece lipit profiline ve risk durumuna dayandırılmalıdır.

CORONA çalışması

Gerek lipit^[9-14] gerekse kalp yetersizliği^[15-20] çalışmalarından elde edilen gözlemsel sonuçlar, statin tedavisinin kalp yetersizliği gelişimini önlediği, kalp yetersizliğinden dolayı ölümlerin ve hastaneye yatışların azaldığı yönündedir. Statinlerin bu yararlı etkilerinin, lipit düşürücü veya pleiotropik etkilerin hangisinden kaynaklandığı tam olarak anlaşılama-maktadır. Çoğu büyük randomize statin çalışmasında kalp yetersizliğinin dışlanmış olması ve bu çalışmalardaki esas yararın miyokart enfarktüsünün önlenmesine bağlı oluşu, bu çalışmalarda statinlerden elde edilen yararlı etkilerin kalp yetersizliği hastalarında da görülüp görülmeyeceği sorusunu akla getirmiştir. Hatta bazı etkilerin (koenzim Q ve selenoprotein azalması gibi)^[6-8] kalp yetersizliği hastalarında kötü sonuçlar doğuracağı endişesine yol açmıştır. Böylece, kalp yetersizliği hastalarında statinlerin etkinliğini ve güvenliğini test edecek CORONA çalışmasının yapılması gerekli olmuştur.^[27]

CORONA çalışmasında, herhangi bir kolesterol düşürücü ilaç tedavisi gerektirmeyen, iskemik kaynaklı, NYHA sınıf II-IV (%62 sınıf III) sistolik

	Olay sayısı (oran, %) Plasebo / Rosuvastatin	HR	%95 GA	p
Birincil sonuçlar	732 (%12.3) / 692 (%11.4)	0.92	0.83 - 1.02	0.12
Toplam mortalite	759 (%12.2) / 728 (%11.6)	0.95	0.86 - 1.05	0.31
Koroner olaylar	588 (%10.0) / 554 (%9.3)	0.92	0.82 - 1.04	0.18
Aterosklerotik sonuçlar	264 (%4.4) / 227 (%3.7)	0.84	0.70 - 1.00	0.05
Toplam mortalite veya kalp yetersizliğinden yatış	1116 (%20.5) / 1064 (%19.2)	0.94	0.86 - 1.02	AD

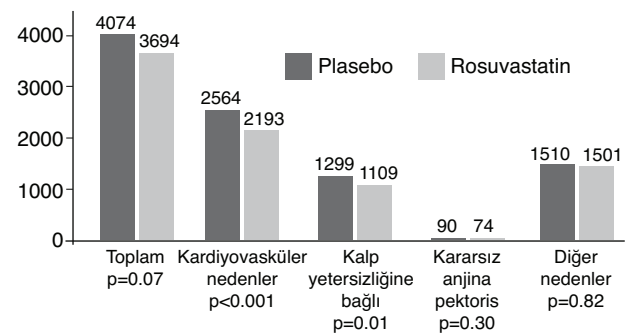
Şekil 2. CORONA çalışmasının birincil ve ikincil sonuçları görülmekte. Koroner olaylar olarak, ani ölüm, miyokart enfarktüsü, perkütan koroner girişim, koroner baypas cerrahisi, kalp içi defibrilatörü olanlarda cihazın şok yapması, kalp durmasına bağlı resüsitasyon ve kararsız anjinala bağlı hastane yatışları alındı. Aterosklerotik sonuçlar olarak, ölümlü sonuçlanan veya sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve inmeler alındı. AD: Anlamlı değil; GA: Güven aralığı; HR: Hazard ratio.

kalp yetersizliği olan yaşlı hastalarda (≥ 60 yaş, ortalama yaş 73, %23 kadın) 10 mgr rosuvastatin plasebo ile ortalama 32.8 aylık bir takip sonucunda gelişen olaylar yönünden karşılaştırılmıştır. Kararsız anjinalı, son altı ay içinde miyokart enfarktüsü geçirmiş, dekompanse kalp yetersizliği olan, koroner revaskülarizasyon ameliyatı geçirmiş, cerrahi düzeltme yapılmamış organik kapak hastalığı olan, hipertrofik kardiyomyopati, anormal karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların hepsi çalışma gruplarına randomize edilmeden iki hafta önce optimal yetersizlik tedavisi ile kararlı hale getirilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanma noktaları kardiyovasküler nedenlerden ölüm, ölümlü sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü veya inme; ikincil sonlanma noktaları ise, toplam mortalite, herhangi bir koroner olay, kardiyovasküler nedenlerden ölüm ve hastaneye yatış sayısı olarak kabul edilmiştir.

Çalışma sonunda rosuvastatinin birincil sonlanım noktası ve ikincil sonlanım noktalarından toplam mortalite ve herhangi bir koroner olay gelişimine bir etkisi gözlenmezken, aterosklerotik son noktalarda (ölümlü sonuçlanan veya sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve inmeler) plaseboya göre rosuvastatin lehine bir azalma eğilimi gözlenmiştir (Şekil 2).^[1] Hastaneye yatış nedenlerine bakıldığında, sadece kararsız anjinala nedeniyle yatış yönünden fark gözlenmezken, herhangi bir nedenle yatış, kardiyovasküler nedeni yatış ve kalp yetersizliğinden dolayı yatış rosuvastatin grubunda daha az bulunmuştur

(Şekil 3). Rosuvastatin LDL-kolesterol düzeyinde başlangıca göre %43.8 ($p < 0.001$) ve plaseboya göre %45'lik ($p < 0.001$) bir azalma sağlamıştır. Ayrıca, rosuvastatin grubunda yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyinde plaseboya göre %37.1 azalma görülmüştür. Yan etkiler yönünden ilaç sonlandırılması plasebo grubunda daha fazla görülmüştür. Rosuvastatin grubunda kas ile ilgili şikayetler, kreatin kinaz ve alanin aminotransferaz düzeylerinde anlamlı yükselmeler plasebo grubundan daha fazla bulunmamıştır.

CORONA çalışmasında rosuvastatinin en geniş güvenlik aralığı alındığında bile mortalite üzerine azaltıcı etkisi %17'dir.^[1] Bu oran daha önceki gözlemsel çalışmalarda bildirilen %25-65'lik azalmanın yanında çok küçük kalmaktadır.^[28] Bu çalışmalarla CORONA arasındaki farkların kullanılan statin türüne, dozuna ve seçilen hasta özelliklerine bağlı olabileceği düşünülebilir.



Şekil 3. CORONA çalışmasında çalışma gruplarında hastaneye yatış nedenleri ve sayıları.

Kullanılan statin türü. CORONA çalışmasında sadece rosuvastatin test edildiği için statinlerin kalp yetersizliğinde sınıf etkisi konusunda bir veri bulunmamaktadır. Yapılmış küçük çaptaki ileriye yönelik randomize olmayan çalışmalarda simvastatin^[29] ve atorvastatinin^[30,31] kalp yetersizliği hastalarında yararlı etkileri gösterilmiştir.

Kullanılan statin dozu. CORONA çalışmasında rosuvastatin düşük dozda kullanılmıştır. Yüksek doz ile düşük doz statin tedavilerini karşılaştıran PROVE-IT,^[11] TNT,^[12] A to Z^[13] ve IDEAL^[14] çalışmalarında yüksek doz statinle daha fazla yarar gözlenmiştir. Acaba rosuvastatin de 20 mgr veya 40 mgr kullanılsa idi, daha fazla yarar elde edilebilir miydi? Her ne kadar sağlıklı ve yüksek hs-CRP düzeyi olan hastalar üzerinde yapılmış olsa da, JUPITER çalışmasında (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) 20 mgr rosuvastatin ciddi yan etkilere yol açmaksızın kardiyovasküler olaylarda azalma sağlamıştır.^[32] UNIVERSE çalışmasında (Rosuvastatin Impact on Ventricular Remodeling, Lipids and Cytokines) ise, rosuvastatinin ventrikül yeniden biçimlenmesi üzerine plasebodan farksız olduğu gözlenmiştir.^[33] Bu çalışmada rosuvastatinin plazma koenzim Q düzeyini düşürmesi, yüksek dozda potansiyel yan etkilerinin ortaya çıkması ile yararlı etkilerin maskelenmiş olabileceği akla gelmektedir.^[34] Ancak, bugün için kalp yetersizlikli hastalarda yüksek doz rosuvastatinin etkinliğini bilmiyoruz. Bu yüzden, düşük ve yüksek doz rosuvastatinin etkilerini karşılaştıracak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Seçilen hasta özellikleri. Statinlerin bilinen yararlı etkileri, koroner arter hastalığı olan veya risk altındaki hastaları değerlendiren çalışmalarda akut koroner olaylarda azalma yapmaları ile ortaya konmuştur. Kalp yetersizliğinin ön planda olduğu CORONA çalışmasında ise, miyokart enfarktüsü veya aterotrombotik olaylar bu çalışmalara göre düşük oranda gözlenmiştir. Başka bir deyişle, CORONA çalışmasında gözlenen olayların sayısı, statinlerin anti-aterotrombotik özelliklerini ortaya koyacak yeterlilikte değildir. CORONA gibi yaşlı hastaları içeren PROSPER çalışmasında (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) bildirilen miyokart enfarktüsü oranları CORONA'nın dört katıdır.^[35] CORONA'da aterotrombotik olayların az gözlenmesinin bir nedeni, kalp yetersizliği semptomları gelişen sistolik kalp yetersizliği hastalarında ölümün genellikle ilerleyen pompa yetersizliğinden ve ani gelişen aritmilerden kaynaklanmış olmasıdır. Bu yüzden, alttaki iskemik olaya bağlı ölümler için zaman kalma-

mış olabilir. Ayrıca, CORONA çalışmasında koroner hastalığı stabil olan hastaların alınması da buna katkıda bulunmuş olabilir.

CORONA çalışmasına yaşlı hastaların alınması ve bu hasta grubunda eşlik eden başka ölümcül hastalıkların sıkça görülmesi statinlerin yararını azaltmış olabilir. Oysaki, kalp yetersizlikli hastalarda statinlerin yararını araştıran gözlemsel ve klinik çalışmalara daha genç hastalar alınmıştır.^[28,36] CORONA çalışmasında bile 77 yaş altı hastalarda, 77 yaş üzerine göre rosuvastatin ile mortalitede azalma eğilimi vardır. Aynı çalışmalarda kalp yetersizliği daha hafif olan hastalar ele alınmış ve yetersizliğin ne kadar erken evresinde statin başlanırsa o kadar fazla yarar gözlenmiştir.^[28] CORONA çalışmasında ise hastaların çoğunluğunda ileri derecede (NYHA sınıf III/IV) kalp yetersizliği olması, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden beklenen yararın düşük kalmasına yol açmış olabilir. Yetersizlik durumu daha hafif, daha yüksek sistolik kan basıncı ve daha düşük B tipi natriüretik peptid düzeyleri olan hastalarda rosuvastatin ile gözlenen mortalite azalmasındaki eğilim bu teoriyi desteklemektedir. Ayrıca, CORONA çalışmasındaki hastalar optimal düzeyde yetersizlik tedavisi aldıkları için, bu tedavilerin yanında statinlerin yararı sönük kalmış olabilir.

Sonuçta rosuvastatin, lipit düzeyleri ve enflamasyon göstergeleri üzerine yararlı etki göstermesine rağmen, optimal yetersizlik tedavisi alan, yaşlı, ciddi ve iskemik kaynaklı sistolik kalp yetersizlikli hastalarda birincil sonlanım noktaları veya toplam mortaliteyi azaltmamıştır. Ancak, hastane yatışlarında azalma gözlenmiş ve yan etkilerde artış görülmemiştir. CORONA çalışmasının sonuçları bize statinlerin kalp yetersizliği hastalarında güvenli olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Koenzim Q ve selenoproteinleri azaltma potansiyelleri nedeniyle kalp yetersizliğini kötüleştirebilme endişelerinin aksine, kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı yatışlarda azalma sağlamıştır. Ayrıca, kalp yetersizlikli hastalarda statin tedavisi ile gerçekleşen kolesterol düzeyindeki düşüşün mortalitede artışa yol açmadığı görülmüştür. Çalışma bulguları, rosuvastatin tedavisi ile, ileri yaşta olmayan, hafif derecede ve iskemik kaynaklı kalp yetersizlikli hastalarda lipit düzeyindeki düşüşten bağımsız olarak mortalite ve morbiditede bazı yararların elde edilebileceğini akla getirmektedir.

Statin kullanımına dair kalp yetersizliği çalışmalarının meta-analizi

Ramasubbu ve ark.^[28] 2008 yılında yayımlanan bir meta-analizle sistolik kalp yetersizliğinde statin

Tablo 3. Meta-analize alınan çalışmalar ve hasta özellikleri*

Çalışma	Tarih	Toplam hasta (statin oranı, %)	Takip süresi	Yaş	İskemik hasta oranı (%)	İskemik olmayan hasta oranı (%)
Horwich ve ark. ^[36]	2004	551 (45)	2 yıl	52±13	45	25
Mozaffarian ve ark. (PRAISE) ^[15]	2004	1153 (12)	15 ay	66±8	63.6	36.4
Ray ve ark. ^[37]	2005	28828 (4)	17-24 ay	77	?	?
Sola ve ark. ^[30]	2005	446 (57)	24±5 ay	55±6	44	56
Folkeringa ve ark. ^[38]	2006	524 (20)	31±18 ay	74	36	?
Krum ve ark. (Val-HEFT) ^[17]	2006	5010 (32)	2 yıl	63	57	43
Krum ve ark. (CIBIS II) ^[18]	2006	2647 (9)	15 ay	61	59	36.5
Foody ve ark. ^[39]	2006	54960 (17)	3 yıl	79	57.8	42.2
Anker ve ark. (ELITE II) ^[16]	2006	3132 (13)	1 yıl	72±7	73.5	26.5
Anker ve ark. (European study) ^[16]	2006	2068 (34)	3 yıl	62±0.3	58.1	41.9
Go ve ark. ^[40]	2006	24598 (51)	2.4 yıl	70±10	80.1	19.9
Dickinson ve ark. (SCD-HeFT) ^[24]	2007	2521 (38)	45.5 ay	61	52	48
Kjekshus ve ark. (CORONA) ^[1]	2007	5011 (50)	32.8 ay	73±7	100	0

*28 no'lu kaynak verilerinden yararlanılmıştır.

tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Meta-analize alınan çalışmalarda, İngilizce yayımlanmış olması, statin kullanılmış olması, semptomatik kalp yetersizliği ve/veya sistolik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olma şartları aranmıştır. Böylece, 2004 ile 2007 tarihleri arasında basılmış olan, 11'i geriye dönük olmak üzere, aralarında CORONA çalışmasının da olduğu 13 çalışma meta-analize alınmıştır (Tablo 3).^[1,15-18,24,30,36-40] Tüm nedenlere bağlı mortalitenin değerlendirildiği meta-analizde, statin tedavisi ile kalp yetersizlikli hastalarda mortalitede %26 oranında azalma görülmüştür. Hastalar iskemik kaynaklı olan ve olmayanlar şeklinde incelendiğinde, her iki grupta da benzer risk azalması (%27) gözlenmiştir. Meta-analize alınan çalışmaların çoğunun geriye dönük analizler olması, çalışmalarda tam bir randomizasyon olmaması, takip süreleri, kullanılan statin ve dozu yönünden farklılıklar olması gibi kısıtlamalara rağmen, bu meta-analiz sonuçları kalp yetersizlikli hastalarda statinlerin altta yatan neden ve azalan kolesterol düzeyinden bağımsız olarak yarar sağlama-yağını göstermektedir.

GISSI-HF çalışması

CORONA çalışmasında, iskemik kaynaklı olmayan veya korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahip kalp yetersizlikli hastalar bulunmamaktadır. Hem bu iki özelliğe sahip, hem de iskemik kaynaklı kalp yetersizlikli hastalarda statin tedavisinin etkinliğini araştırmak için GISSI-HF çalışması planlanmıştır.^[41] Bu çalışmada iki farmakolojik ajanın plasebo kontrollü olarak iki birincil sonlanım noktasına (1. toplam mortalite, 2. toplam mortalite veya kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış) etkileri araştırılmıştır. Bu ajanlardan biri,

antiaritmik etkisinden dolayı ani ölümü azaltma ve kalp yetersizliğinde pleiotropik etki potansiyeline sahip olacağı düşünülen n-3 çoklu doymamış yağ asidi (n-3 PUFA), diğeri ise rosuvastatindir. Burada optimal kalp yetersizliği tedavisi alan hastalara, ek olarak günlük 1 gr n-3 PUFA veya 10 mgr rosuvastatin verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda yaş ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu sınırı aranmamış, yetersizliğin kaynağına bakılmamış ve ciddiye olarak da NYHA sınıf II-IV hastalar seçilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'dan büyük olan hastalarda, çalışmaya alınmadan önceki bir yıl içinde en az bir kez kalp yetersizliğinden dolayı hastaneye yatmış olması şartı aranmıştır.

Bu derlemede GISSI-HF çalışmasında sadece 10 mgr rosuvastatin alan hastaların plasebo ile karşılaştırması ele alınacaktır. GISSI-HF çalışmasında rosuvastatin ile tedavi edilen hastaların CORONA çalışmasındaki hastalardan bazı farkları vardır (Tablo 4).^[1,2] Bu farkların en başta geleni, çalışmaya alınan hasta profilinden kaynaklanmaktadır. CORONA'da hastaların hepsinde yetersizlik iskemiden kaynaklanırken, bu oran GISSI-HF hastalarında sadece %39.8'dir. Ayrıca, CORONA çalışmasında hastalar daha yaşlı (73'e karşı 68 yıl) ve ciddi kalp yetersizliği (NYHA sınıf III/IV) oranı daha yüksek (%63'e karşı %38.8) idi. Sonlanım noktaları açısından da farklar vardır: CORONA çalışması iskemik olaylara odaklanırken, GISSI-HF'de kalp yetersizliği ile ilgili olaylar hedeflenmiştir.

Çalışma sonunda birincil noktalara rosuvastatinin etkisi bulunmamış, ikincil noktalara da bir etkisi gözlenmemiştir. Ayrıca, yaşlı-daha genç (≥ 70 yaş ve < 70 yaş), korunmuş-düşük ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 4. CORONA ve GISSI-HF çalışmalarında rosuvastatin 10 mgr verilen çalışma gruplarının özellikleri ve tedavinin plaseboya göre etkinlikleri

	CORONA ^[1]	GISSI-HF ^[2]
Hasta sayısı	2514	2285
Takip süresi	32.8 ay	3.9 yıl
Yaş (ort±1 SS)	73±7.1	68±11
Kadın cinsiyet (%)	24	23.8
İskemik neden (%)	100	39.8
NYHA sınıf III/IV (%)	63	38.8
Ejeksiyon fraksiyonu (%ort±1 SS)	31±7	33.4±8.8
Ejeksiyon fraksiyonu >%40 (%)	0	10.3
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/ Anjiyotensin reseptör blokeri (%)	91	94.1
Beta-bloker (%)	75	62.7
Aldosteron antagonisti (%)	39	39
Başlangıç LDL-kolesterol düzeyi (mmol/l)	3.54±0.95	3.16
Primer sonlanım noktası	1. Kardiyovasküler mortalite 2. Ölümle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü 3. Ölümle sonuçlanmayan inme	1. Toplam mortalite 2. Toplam mortalite veya kardiyovasküler nedenli yatış
Toplam mortalitede azalma (%)	5 (p=0.31)	0 (p=0.94)
Kardiyovasküler nedenli yatanlarda azalma (%)	8 (p=0.04)	4 (p=0.37)
Kalp yetersizliğinden yatan hastada azalma (%)	9 (p=0.11)	3 (p=0.61)
LDL-kolesterol düzeyinde azalma (%)	43.8 (3. ayda)	32 (1. yılda)

(>%40 ve ≤%40), iskekiye bağlı-iskemi dışı neden, orta-ciddi yetersizlik (NYHA sınıf II ve NYHA III/IV), diyabet var-yok ve kan kolesterol düzeyi yüksek-düşük (>4.97 mmol/l ve ≤4.97 mmol/l) olarak yapılan altgrup analizlerinde de rosuvastatinin toplam mortalite veya kardiyovasküler nedenli hastane yatışları üzerine etkisi gözlenmemiştir. Rosuvastatin ile LDL-kolesterol düzeyinde başlangıca göre birinci yılda %32 (p<0.001), üçüncü yılda %27'lik (p<0.001) bir azalma görülmüştür. Ayrıca, 626 hastayı kapsayan altgrup analizinde rosuvastatinin hs-CRP düzeyinde de azalma sağlamıştır. Yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması plasebo grubu ile aynı düzeyde bulunurken, rosuvastatin grubunda kas ile ilgili şikayetler de plasebo grubundan daha fazla olmamıştır. Kreatin kinaz ve alanin aminotransferaz düzeylerinde rosuvastatin grubunda yükselme eğilimi olsa da, bu farklar plaseboya göre anlamlı düzeye çıkmamıştır.

Aynı doz rosuvastatinin kullanıldığı CORONA ve GISSI-HF çalışmalarında statin tedavisinin mortalite üzerine bir etkisi saptanmamıştır. CORONA çalışmasında, GISSI-HF'den farklı olarak, 10 mgr rosuvastatinin kardiyovasküler nedenli hastane yatışlarında azaltma sağladığı görülmektedir. Bu durum, CORONA çalışmasında rosuvastatinin akut iskemik olayları (ölümle sonuçlanmayan miyokart enfarktüsü ve inme) önlemesine bağlanabilir.

Hem CORONA ve hem de GISSI-HF çalışmalarında rosuvastatinin LDL-kolesterol ve C-reaktif protein düzeylerini azaltmasına rağmen, bunlardan beklenen yarar görülmemiştir. Kalp yetersizliği gelişen hastalarda koroner arter hastalığının önlenemeyecek kadar ilerlemiş olması, beklenen yararı engellemiş olabilir. Çalışma sonuçları üzerine rosuvastatinin ve kullanılan dozun etkisinin olup olmadığı ancak diğer statinlerle veya yüksek doz rosuvastatinle yapılacak çalışma sonuçları ile aydınlatılabilir.

Gerek CORONA, gerekse GISSI-HF'de çalışmanın esas amaçlarından biri de kalp yetersizlikli hastalarda düşük kolesterol düzeyinden veya kolesterol düzeyinin düşürülmesinden kaynaklanabilecek potansiyel tehlikelerin test edilmesi idi. Her iki çalışma sonuçları statinlerin kalp yetersizliği hastalarında güvenli olduğunu göstermiştir.

Sonuç

Kalp yetersizliğinde yapılan deneysel, geriye dönük çalışma analizleri ve küçük ileriye yönelik klinik çalışmalar, statin tedavisinin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız yararlarının olabileceğini göstermektedir. Pleiotropik etkiler olarak adlandırılan bu yararlarının yanı sıra, ubikinon ve selenoproteinlerin düzeylerini azaltarak kalp kası metabolizmasını olumsuz etkileme potansiyelleri de vardır. Bu ikilemi çözmek için çokmerkezli rando-

mize yapılan CORONA çalışmasında rosuvastatinin mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarla çelişen bu durum, hasta özelliklerinin, kullanılan statin ve dozunun farklılığından kaynaklanabilir. CORONA çalışması bize statinlerin kalp yetersizliği hastalarında güvenle kullanılabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca, esas yararın yaşlı olmayan hafif derecedeki iskemik kalp yetersizlikli hastalarda görülebileceği yönünde bulguları vardır. CORONA çalışmasına iskemik olmayan veya korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahip kalp yetersizlikli hastalar alınmamıştır. Hem bu iki özelliğe sahip, hem de iskemik kaynaklı kalp yetersizlikli hastalar GISSI-HF çalışmasına dahil edilerek plasebo kontrolü ile rosuvastatinin sonuçlara etkisi araştırıldığında, burada da rosuvastatinin kalp yetersizlikli hastalarda güvenli olmasına rağmen, hastanın yaşına, yetersizliğin kaynağına ve ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın hem mortaliteye ve hem de morbiditeye etkisiz olduğu gözlenmiştir. CORONA ve GISSI-HF çalışmalarının sonuçları ışığında, kan kolesterol düzeyi statin tedavisi gerektirmeyen hastalarda aşağıdaki önermelerde bulunmak uygun olacaktır:

1. Statinler dahil herhangi bir ilacın klinik kullanıma sokulması, gözlemsel çalışmalar veya *post-hoc* analizlerden ziyade, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmalara dayandırılmalıdır.

2. İskemik olmayan yetersizliklerde statin tedavisinin yeri yoktur.

3. İskemik kaynaklı hastalarda da statinin tedaviye eklenmesi ile, çoklu ilaç kullanımına veya etkinliği gösterilmiş diğer ilaçlara bağlı hasta uyumunda bozulma gelişirse, statin kesilmeli veya verilmemelidir.

4. Rosuvastatin çok fazla ilaç kullanan kalp yetersizlikli (özellikle yaşlı) hastalarda güvenlidir.

5. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kalp Yetersizliği Kılavuzu'nda, iskemik kaynaklı ve sistolik kalp yetersizliği olan semptomatik yaşlı hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı hastane yatışlarını azaltmak için statin verilmesi önerilmektedir (öneri sınıfı IIb, kanıt düzeyi B).^[42]

KAYNAKLAR

1. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
2. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of

rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.

3. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:413-21.
4. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem* 1999;274:32048-54.
5. Brown JH, Del Re DP, Sussman MA. The Rac and Rho hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits. *Circ Res* 2006;98:730-42.
6. Hargreaves IP. Ubiquinone: cholesterol's reclusive cousin. *Ann Clin Biochem* 2003;40(Pt 3):207-18.
7. Appelkvist EL, Edlund C, Löw P, Schedin S, Kalén A, Dallner G. Effects of inhibitors of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase on coenzyme Q and dolichol biosynthesis. *Clin Investig* 1993;71(8 Suppl):S97-102.
8. Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004;363:892-4.
9. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-54.
10. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyros VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
11. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326-31.
12. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;115:576-83.
13. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
14. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
15. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is

- associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1124-9.
16. Anker SD, Clark AL, Winkler R, Zugck C, Ciccoira M, Ponikowski P, et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure—results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol* 2006;112:234-42.
 17. Krum H, Latini R, Maggioni AP, Anand I, Masson S, Carretta E, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol* 2007;119:48-53.
 18. Krum H, Bailey M, Meyer W, Verkenne P, Dargie H, Lechat P, et al. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II. *Cardiology* 2007;108:28-34.
 19. Domanski M, Coady S, Fleg J, Tian X, Sachdev V. Effect of statin therapy on survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (from the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial [BEST]). *Am J Cardiol* 2007;99:1448-50.
 20. Hognestad A, Dickstein K, Myhre E, Snapinn S, Kjekshus J; OPTIMAAL Investigators. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:603-6.
 21. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP; AVID Investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:81-7.
 22. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, Olshansky B, McNitt SA, Hall WJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:769-73.
 23. Goldberger JJ, Subacius H, Schaechter A, Howard A, Berger R, Shalaby A, et al. Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1228-33.
 24. Dickinson MG, Ip JH, Olshansky B, Hellkamp AS, Anderson J, Poole JE, et al. Statin use was associated with reduced mortality in both ischemic and nonischemic cardiomyopathy and in patients with implantable defibrillators: mortality data and mechanistic insights from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Am Heart J* 2007;153:573-8.
 25. Sumner AD, Boehmer JP, Saxon LA, Carson P, Feldman AM, Galle E, et al. Statin use is associated with improved survival in patients with advanced heart failure receiving resynchronization therapy. *Congest Heart Fail* 2009;15:159-64.
 26. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357-63.
 27. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1059-69.
 28. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:415-26.
 29. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:839-43.
 30. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:332-7.
 31. Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E, Szyguła-Jurkiewicz B, Nowak J, Poloński L, et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2006;97:899-904.
 32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
 33. Krum H, Tonkin A. The rosuvastatin impact on ventricular remodelling cytokines and neurohormones (UNIVERSE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:61A–62A.
 34. Krum H, Ashton E, Schneider H, Rosenfeldt F. Why did high-dose rosuvastatin not improve cardiac remodeling in chronic heart failure? Mechanistic insights from the UNIVERSE Study. *Heart Lung Circ* 2007;16:S22.
 35. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
 36. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:642-8.
 37. Ray JG, Gong Y, Sykora K, Tu JV. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:62-7.
 38. Folkeringa RJ, Van Kraaij DJ, Tieleman RG, Nieman FH, Pinto YM, Crijns HJ. Statins associated with reduced mortality in patients admitted for congestive heart failure. *J Card Fail* 2006;12:134-8.
 39. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek

- EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2006;113:1086-92.
40. Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* 2006;296:2105-11.
41. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:635-41.
42. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29:2388-442.