

Άρθρο Σύνταξης

Υπολειπόμενος Καρδιακός Κίνδυνος Πέρα και Πάνω από την Ελάττωση των Λιπιδίων του Ορού

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Δ. ΠΑΓΚΟΥΡΕΛΙΑΣ^{1,4}, ΓΚΟΣΙΟΣ Δ. ΘΩΜΑΣ², ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ³,
ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ⁴, ΠΑΡΑΣΧΟΣ ΓΚΕΛΕΡΗΣ¹, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Γ. ΑΘΥΡΟΣ⁴

¹Γ Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο ΓΝΘ,

²Α Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ,

³Α Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ

ΑΧΕΠΑ, ⁴Β Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ Ιπποκράτειο

Λέξεις ευρετηρίου:
**Ελάττωση
του ολικού
υπολειπόμενου
καρδιακού
κινδύνου,
αρρυθμίες,
καρδιακή
ανεπάρκεια,
στατίνες και ω3
λιπαρά οξέα.**

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Βασίλειος Γ. Αθύρος

Μονάδες
Αθηροσκληρώσης
και Μεταβολικού
Συνδρόμου, 2η
Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή
Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου,
Θεσσαλονίκη,
Μαγμαρά 15, 551 32,
Θεσσαλονίκη
e-mail: [athyros@med.
auth.gr](mailto:athyros@med.auth.gr)

Αποτελεί αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, ακόμη και μετά την επίτευξη των στόχων των επιπέδων της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής (LDL) χοληστερόλης, της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), με βάση τις τρέχουσες οδηγίες, εξακολουθεί να υφίσταται υψηλός κίνδυνος για εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος).^{1,2} Τα παραπάνω, επιβεβαιώθηκαν στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη δευτερογενούς πρόληψης TNT (Treating to New Targets), στην οποία οι ασθενείς που ελάμβαναν 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως εμφάνισαν 5ετή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ποσοστό 10,9%, ενώ σε όσους ελάμβαναν 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως, η αντίστοιχη επίπτωση ανήλθε στο 8,7%. Το ποσοστό αυτό αντανάκλα τον υπολειπόμενο κίνδυνο που διέτρεχαν οι ασθενείς της ομάδας των 80 mg, παρά την κατά 22% (p<0,001) ελάττωση του σχετικού κινδύνου, σε σύγκριση με την ομάδα των 10 mg και παρά την επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης 77 mg/dl, χαμηλότερα δηλαδή από τα επιθυμητά σύμφωνα με τις οδηγίες επίπεδα.²

Στην εμφάνιση του υπολειπόμενου

αυτού κινδύνου για εκδήλωση μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Τ2ΣΔ) ή μεταβολικό σύνδρομο συνεισφέρει η συχνή συνύπαρξη αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL χοληστερόλης, ενώ η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική (HDL) χοληστερόλη είναι συνήθως χαμηλή.^{3,4} Το σημαντικό αυτό κλινικό ζήτημα αποτελεί το κύριο αντικείμενο της Προτοβουλίας για την Ελάττωση του Υπολειπόμενου Καρδιαγγειακού Κινδύνου (Residual Risk Reduction Initiative-R3i).⁴ Το R3i είναι ένας παγκόσμιος οργανισμός με στόχο: 1) να καταδείξει τη σημασία της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας στην εμφάνιση υπολειπόμενου μικρο- και μακρο-αγγειακού κινδύνου, παρά την βέλτιστη αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, της ΑΥ και του Τ2ΣΔ, και: 2) να προτείνει θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ελάττωση του κινδύνου αυτού, βασισμένες στα υπάρχοντα δεδομένα και τις προτάσεις ειδικών επί του θέματος. Οι μεταβολές του τρόπου ζωής αποτελούν το πρώτο βήμα για την επίτευξη αυτών των στόχων, όμως πολλές φορές απαιτείται επιπλέον προσθήκη φαρμακο-

λογικής θεραπείας (υψηλές δόσεις στατινών, νιασίνη, φιβρατές, ω-3 λιπαρά οξέα), είτε ως μονοθεραπεία είτε (συχνότερα) ως συνδυασμένη αγωγή, ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό λιπιδαιμικό προφίλ.³

Η παραπάνω προσέγγιση όμως, εστιάζεται κυρίως στα καρδιαγγειακά συμβάματα και δεν περιλαμβάνει επιμέρους συμβάματα που απαρτίζουν τον «συνολικό υπολειπόμενο καρδιακό κίνδυνο». Σε αυτά περιλαμβάνεται ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ), οι κοιλιακές αρρυθμίες, η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) και η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στα παραπάνω συμβάματα, επιτυγχάνοντας έτσι συνολική ελάττωση του καρδιακού κινδύνου, επιπλέον της ελάττωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η οποία αποτελεί το κύριο όφελος των υπολιπιδαιμικών στη καρδιά, οδηγώντας έτσι στην ελάττωση του «συνολικού υπολειπόμενου καρδιακού κινδύνου».

Παρά τις σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου, ο ΑΚΘ εξακολουθεί να αποτελεί παγκόσμιο ζήτημα, προκαλώντας 300.000 ως 400.000 θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες και περισσότερους από 3.000.000 παγκοσμίως κάθε έτος.^{5,6} Συχνότερη αιτία του ΑΚΘ είναι οι αρρυθμίες, με την κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή να ενοχοποιούνται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (83,4%).^{6,7} Στο 80% περίπου των αρρυθμιών αυτών υποκρύπτεται στεφανιαία νόσος (ΣΝ), ενώ το υπόλοιπο 20% αποδίδεται σε μυοκαρδιοπάθειες (υπερτροφική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια), συγγενείς καρδιοπάθειες, πρωτοπαθείς ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες, βαλβιδική νόσο, βραδυαρρυθμίες και ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό.^{7,8}

Η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει την επίπτωση του ΑΚΘ.⁹ Η μεγαλύτερη μελέτη που ερεύνησε την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στη δευτερογενή πρόληψη του καρδιακού θανάτου ήταν η διπλή τυφλή, προοπτική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη GISSI Prevenzione.¹⁰ Σε αυτήν περιλήφθησαν 11.324 ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου οι οποίοι, επιπλέον των υπόλοιπων παρεμβάσεων δευτερογενούς πρόληψης, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 850 mg ημερησίως ω-3 λιπαρών οξέων [46% εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) + 36% δεκαεξανοϊκό οξύ (DHA) + 6% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA)], είτε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Η αγωγή με ω-3 λιπαρά οξέα, ελάττωσε σημαντικά την ολική θνητότητα κατά 28%, από τους πρώτους 4 μήνες παρακολούθησης, όφελος που αποδόθηκε κατά κύριο λό-

γο στην ελάττωση του κινδύνου για ΑΚΘ κατά 45% ($p < 0,001$). Καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης των ασθενών (3,5 έτη) το παραπάνω όφελος παρέμεινε σταθερό.⁸ Στη μελέτη JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) συμμετείχαν 18.645 ασθενείς με υπερχοληστελαιμία εκ των οποίων περισσότεροι από 3.500 είχαν ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάματος.¹¹ Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν μόνον στατίνη ή συνδυασμό στατίνης και 1,8 g EPA ημερησίως. Μετά από 5 έτη παρακολούθησης, η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική ελάττωση κατά 19% του σύνθετου τελικού σημείου (θάνατος, επεμβατική επαναιμάτωση, έμφραγμα μυοκαρδίου και ασταθής στηθάγχη) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με στατίνη. Μια πολύ πρόσφατη *post hoc* ανάλυση της μελέτης κατέδειξε παρόμοια οφέλη από τη χορήγηση του συνδυασμού στατίνης και EPA και στα καρδιαγγειακά συμβάματα των ασθενών δευτερογενούς πρόληψης. Σ' αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε ελάττωση του σχετικού κινδύνου (ΣΚ) για το σύνθετο τελικό σημείο κατά 23% ($p = 0,033$), με αποτέλεσμα ο αριθμός των ασθενών που χρειάζεται να θεραπευθεί (number needed to treat-NNT) με το συνδυασμό επί 5 χρόνια για να αποφευχθεί ένα μείζων καρδιαγγειακό σύμβαμα να ανέρχεται μόνο σε 19 άτομα.¹² Η μεγαλύτερη ελάττωση ΣΚ σημειώθηκε σε ασθενείς πρωτογενούς πρόληψης με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (53%, $p = 0,043$) και σε ασθενείς δευτερογενούς πρόληψης με περιφερική αρτηριακή νόσο (57%, $p = 0,041$).^{13,14} Όσον αφορά στο μηχανισμό δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων, πειραματικές μελέτες κατέδειξαν ευνοϊκές επιδράσεις τους στο μεταβολισμό των λιπιδίων, το μηχανισμό πήξης, τη λειτουργία του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων, την αρτηριακή σκληρία, τη φλεγμονή και την σταθερότητα της αθηροσκληρωτικής πλάκας.¹⁵

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία στις οδηγίες της, προτείνει την κατανάλωση τροφής πλούσιας σε ω-3 λιπαρά οξέα (π.χ. λιπαρά ψάρια) ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹⁶ Σε ασθενείς όμως με ΣΝ, η επιθυμητή ημερήσια πρόσληψη (1 g ημερησίως) υπερβαίνει αυτήν που μπορεί να επιτευχθεί μόνον με τη διατροφική λήψη ω-3 λιπαρών οξέων.¹⁶ Για το λόγο αυτό, ασθενείς με ΣΝ, κατόπιν σύστασης του θεράποντος ιατρού τους, είναι χρήσιμο και ωφέλιμο να λάβουν φαρμακευτικά σκευάσματα ω-3 λιπαρών οξέων με σκοπό την ελάττωση του κινδύνου για νέο στεφανιαίο σύμβαμα. Τα συμπληρώματα αυτά επίσης έχουν θέση στη φαρμακολογική

αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαίμιας, όπου απαιτούνται όμως ακόμη μεγαλύτερες δόσεις ω-3 λιπαρών οξέων (2 ως 4 g ημερησίως).¹⁶

Μόλις πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης Alpha Omega Trial. Πρόκειται για μια διπλή τυφλή, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη, ελεγχόμενη με χορήγηση εικονικού φαρμάκου, στην οποία συμπεριελήφθησαν 4.837 ασθενείς ηλικίας 60 ως 80 ετών (78% άνδρες), οι οποίοι είχαν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και λάμβαναν ήδη τη βέλτιστη ανιυπερτασική, αντιθρομβωτική και υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν επί 40 μήνες συνδυασμό EPA + DHA (συνολική δόση 400 mg ημερησίως) ή 2 g α-λινολεϊκού οξέος [alpha-linolenic acid (ALA)] ή συνδυασμό EPA + DHA και ALA ή τέλος εικονικό φάρμακο.¹⁷ Κατά την περίοδο παρακολούθησης, η χορήγηση EPA + DHA ($p=0,93$) ή ALA ($p=0,20$) δεν συσχετίστηκε με ελάττωση της εμφάνισης του πρωτογενούς τελικού σημείου (μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα). Στην προκαθορισμένη υποομάδα των γυναικών, η χορήγηση EPA+DHA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συσχετίστηκε με μείωση της συχνότητας των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε βαθμό που πλησίαζε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,07$).¹⁷ Η απουσία ουσιαστικού οφέλους στην περίπτωση της μελέτης αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στη μικρή προσλαμβανόμενη δόση ω-3 λιπαρών οξέων, καθώς έχει βρεθεί πως η αντιαρρυθμική τους δράση εμφανίζεται σε δόσεις άνω των 750-800 mg ημερησίως (46% EPA+38% DHA) και παραμένει σταθερή ως τα 2,5 g ημερησίως.¹⁸

Οφέλη από την αγωγή με ω-3 λιπαρά οξέα προκύπτουν και σε ασθενείς με ΚΑ.¹⁹ Στην μελέτη GISSI HF προέκυψε ελάττωση της ολικής θνητότητας της τάξης του 9% [Σχετικός Κίνδυνος (Hazard Ratio – HR) 0,91, Διάστημα Εμπιστοσύνης (Confidence Interval – CI) 95% 0,833-0,998, $p=0,041$], καθώς και ελάττωση του συνδυασμού ολικής θνητότητας και νοσηλείας για ΚΑ κατά 8% (προσαρμοσμένο HR 0,92, 95% CI 0,849-0,999, $p=0,009$).¹⁹ Παρόλον ότι το όφελος από τη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων στη μελέτη αυτή ήταν μικρότερο του αναμενόμενου, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό που ελάμβανε ήδη τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για ΚΑ και επίσης παρατηρήθηκε σταθερά σε όλο το φάσμα των προκαθορισμένων ομάδων ασθενών της μελέτης.¹⁹ Επιπρόσθετα, δεν προέκυψαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων. Συγκριτικά το όφελος ήταν σημα-

ντικό γιατί διαπιστώθηκε ότι αποφεύχθηκαν 4,6 θάνατοι /1.000 έτη-ασθενών με χρήση ω-3 λιπαρών οξέων, ενώ στην Heart Protection Study, όπου περιλαμβάνονταν ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που λάμβαναν 40 mg σιμβαστατίνης έναντι εικονικού φαρμάκου, ο αντίστοιχος αριθμός ήταν 3,6 /1.000 έτη-ασθενών.²⁰ Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι στην παραπάνω μελέτη, η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg ημερησίως δε βελτίωσε την πρόγνωση ασθενών με ΚΑ.²¹ Παρά τα προαναφερθέντα οφέλη των ω-3 λιπαρών οξέων, αυτά συμπεριλαμβάνονται στην αγωγή πολύ μικρού ποσοστού ασθενών με ΣΝ ή ΚΑ.

Ένας άλλος τρόπος ελάττωσης του υπολειπόμενου καρδιακού κινδύνου είναι η χορήγηση στατινών. Οι στατίνες έχουν την ικανότητα να αναστείλουν (ή και να οδηγήσουν σε υποστροφή) στις αθηροσκληρωσης και να ελαττώσουν σημαντικά τα καρδιαγγειακά κλινικά συμβάματα.^{22,23} Η επιβράδυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας των στεφανιαίων αγγείων μπορεί να ελαττώσει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία, η οποία δρα ως εκλυτικός παράγοντας κοιλιακών αρρυθμιών και κατ' επέκταση να οδηγήσει σε ελάττωση του ΑΚΘ. Επιπλέον, είναι πιθανό ότι οι στατίνες διαθέτουν επιπρόσθετες άμεσες αντιαρρυθμικές ιδιότητες.²⁴ Η πλειονότητα των ασθενών με μη ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ή ΣΝ, υφίστανται υποτροπιάζοντα επεισόδια κοιλιακών αρρυθμιών, τα οποία αποτελούν και την κύρια αιτία ΑΚΘ στους ασθενείς αυτούς.²⁵ Η χορήγηση ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και/ή στατινών συσχετίζεται με ελαττωμένη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών (HR 0,4, $p=0,01$ και HR 0,1, $p=0,03$, αντίστοιχα).^{25,26} Για την εμφάνιση θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών απαιτείται αρρυθμογόνο υπόστρωμα και παρουσία εκλυτικών παραγόντων. Η οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία αποτελεί τέτοιο παράγοντα σε ασθενείς με ΣΝ οδηγώντας, μέσω των διαταραχών της ομοιόστασης ιοντικών ρευμάτων και της ελάττωσης του ιστικού pH, σε βραδύτερη αγωγή, ελαττωμένη διεγερσιμότητα, παράταση της επαναπόλωσης, διαταραχή της μεσοκυττάριας σύζευξης και εμφάνιση αυτόματης ηλεκτρικής δραστηριότητας.^{5,25} Επιπρόσθετα, στους μηχανισμούς έκλυσης κοιλιακών αρρυθμιών εμπλέκονται μεταβολικές ή αιμοδυναμικές μεταβολές, νευροορμονικοί και νευροψυχολογικοί παράγοντες καθώς και εξωγενείς φαρμακογενείς ή τοξικές επιδράσεις.⁵ Η συνύπαρξη των παραπάνω εκλυτικών παραγόντων με αρρυθμογενές υπόστρωμα (προηγμένη έμφραγμα μυοκαρδίου ή μυοκαρδιοπάθεια) μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρα κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλια-

κή μαρμαρυγή. Με βάση τα παραπάνω, θεραπείες που στοχεύουν στην πρόληψη της εμφάνισης εκλυτικών παραγόντων ή τη σταθεροποίηση του αρρυθμογόνου υποστρώματος θα μπορούσαν να ελαττώσουν τη συχνότητα ΑΚΘ.⁵ Οι μόνες θεραπείες με αποδεδειγμένη ικανότητα πρόληψης ΑΚΘ είναι οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές και οι εμφυτεύσιμοι απινιδωτές,^{25,27} ενώ οι στατίνες θα μπορούσαν ενδεχομένως να ελαττώσουν τη συχνότητα των κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών.^{28,29}

Πολλαπλές μελέτες παρατήρησης έχουν εκτιμήσει τις επιδράσεις των στατινών στον κίνδυνο για θάνατο σε > 10.000 ασθενείς με ΚΑ και, σχεδόν στο σύνολο τους, προέκυψε σημαντική ελάττωση της θνητότητας. Η δεύτερη Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II περιελάμβανε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και κλάσμα εξώθησης ≤ 30%.³⁰ Παρατηρήθηκε ελάττωση κατά 28% (95% CI 0,52-0,99, p=0,046) του κινδύνου εμφάνισης για πρώτη φορά κοιλιακής αρρυθμίας και σημαντική ελάττωση του ΑΚΘ (p<0,01) στους ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη για χρονικό διάστημα ≥90% του χρόνου παρακολούθησης, έναντι όσων ελάμβαναν στατίνη για ≤10% της περιόδου αυτής.³⁰ Στο ερώτημα αν οι στατίνες έχουν άμεση επίδραση στην ελάττωση των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών ή το αποτέλεσμα αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αντιισχαιμικής τους δράσης στόχευε να απαντήσει η μελέτη DEFibrillators in Non-ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE).³¹ Στη μελέτη αυτή ερευνήθηκε η επίδραση των εμφυτεύσιμων απινιδωτών στην πρωτογενή πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών ασθενών με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και κλάσμα εξώθησης ≤35%. Η λήψη στατινών συσχετίστηκε με ελάττωση κατά 78% της ολικής θνητότητας (HR 0,22, 95% CI 0,09-0,55, p<0,001). Ένας ασθενής εκ των 110 (0,9%) υπό αγωγή με στατίνη απεβίωσε λόγω ΑΚΘ έναντι 18 ασθενών από 348 (5,2%) που δεν ελάμβαναν στατίνη (p=0,04). Επίσης, αν και η διαφορά ήταν μη στατιστικά σημαντική, παρατηρήθηκε ελαττωμένος αριθμός απινιδώσεων στην ομάδα υπό στατίνη (HR 0,78; 95% CI 0,34-1,82). Με βάση τα παραπάνω στοιχεία μπορεί να πιθανολογηθεί ότι υπάρχει άμεση ανασταλτική επίδραση των στατινών στις κοιλιακές αρρυθμίες, επιπρόσθετη των αντιισχαιμικών τους ιδιοτήτων. Η Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) συμπεριέλαβε ασθενείς με ισχαιμική και μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και LVEF ≤35% (1.187 υπό αγωγή με στατίνη κατά την τελευταία εξέταση, εκ των οποίων 371 με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια).³² Κατά τη

μέση περίοδο παρακολούθησης 45,5 μηνών, η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με ελαττωμένο κίνδυνο ολικής θνητότητας, ανεξαρτήτως αιτιολογίας της ΚΑ, καταδεικνύοντας τα οφέλη τους σε ασθενείς τόσο με ισχαιμική όσο και σε αυτούς με μη ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ. Επιπρόσθετα, η ελάττωση της ολικής θνητότητας παρατηρήθηκε τόσο σε ασθενείς με εμφυτευμένο απινιδωτή όσο και σε ασθενείς χωρίς αυτόν.³² Μια μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (n=22.275) έδειξε πως η θεραπεία με στατίνες οδήγησε σε σημαντική, κατά 19%, ελάττωση του ΑΚΘ σε ασθενείς με ΚΑ, ανεξαρτήτως ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας (95% CI 0,71-0,93, p=0,003), ενώ το όφελος αυτό δε σχετίστηκε με τις μεταβολές των επιπέδων των λιπιδίων.³³ Ακόμη δεν είναι ξεκάθαρο αν όλες οι στατίνες έχουν αντιαρρυθμικές ιδιότητες σε όλους τους ασθενείς υψηλού κινδύνου ή αν οι δράσεις σχετίζονται με το σκεύασμα ή τη δόση.³⁴

Χρήσιμοι προγνωστικοί δείκτες εμφάνισης αρρυθμογόνων συμβαμάτων και ΑΚΘ είναι οι δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας [heart rate variability (HRV)].³⁵ Χαμηλή HRV θεωρείται προγνωστικός παράγοντας αρρυθμιών και συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.⁶ Η υπερχοληστεριναιμία συσχετίζεται με ελάττωση της HRV σε άνδρες με ή χωρίς ΣΝ.⁶ Η μακροχρόνια χορήγηση ατορβαστατίνης σε υπερχοληστεριναιμικούς ασθενείς βελτίωσε την ισορροπία συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και αύξησε την HRV.³⁶ Παρά τα παραπλήσια επίπεδα LDL χοληστερόλης, ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφάνισαν υπό αγωγή με ατορβαστατίνη εντονότερη αύξηση HRV έναντι ασθενών χωρίς ιστορικό ΣΝ.³⁶ Οι επιδράσεις αυτές των στατινών ενδεχομένως να ελαττώνουν την εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και ΑΚΘ.³⁶ Όντως, η θεραπεία με ατορβαστατίνη συσχετίστηκε με μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΑΚΘ σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ και LVEF <30%.³⁷ Σε μια άλλη μελέτη, η χορήγηση σιμβαστατίνης δεν επηρέασε την HRV σε ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, παρατηρήθηκε όμως μια μετρίου βαθμού συσχέτιση μεταξύ της ελάττωσης των επιπέδων LDL χοληστερόλης και βελτίωσης της απάντησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην άσκηση.³⁸ Η πιθανή αντιαρρυθμική δράση των στατινών μελετήθηκε επίσης με την αξιολόγηση της επίδρασης τους στη διασπορά του QT διαστήματος (QT dispersion), που αποτελεί επίσης μη επεμβατικό προγνωστικό δείκτη για τον ΑΚΘ και τις κοιλιακές αρρυθμίες. Μια πιλοτική μελέτη εξέτασε σε 23 υπερχο-

ληστερλαιμικούς ασθενείς, τις επιδράσεις της χορήγησης 40 mg ημερησίως φλουβαστατίνης στα επίπεδα λιπιδίων και τη διασπορά του διαστήματος QT, διαπιστώνοντας ελάττωση της από 39 ± 8 σε 34 ± 8 msec ($p < 0,05$).³⁹ Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά της ευνοϊκής επίδρασης της φλουβαστατίνης στην ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης και κατ' επέκταση της ελάττωσης του κινδύνου εκδήλωσης κοιλιακών αρρυθμιών.³⁹ Η ελάττωση της θνητότητας ασθενών με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια που λαμβάνουν στατίνες θα μπορούσε επίσης να αποδοθεί και στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των φαρμάκων αυτών.⁴⁰ Σε μια μελέτη ασθενών με μη ισχαιμικής αιτιολογίας μυοκαρδιοπάθεια, ΚΑ κλάσης II και III κατά New York Heart Association (NYHA) και κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$, η χορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg ημερησίως ελάττωσε τα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά 37% ($p = 0,0002$).⁴¹ Μελέτες σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των στατινών και αποκατάστασης της ισορροπίας συμπαθητικού-παρασυmpαθητικού νευρικού συστήματος.⁴² Τέλος, η χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg ημερησίως για περίοδο 2 μηνών και 10 mg ημερησίως για τους επόμενους 4 μήνες σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (κλάσμα εξώθησης $< 40\%$) βελτίωσε την κλάση κατά NYHA και ελάττωσε τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ.⁴³

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης σημειώνουν πως η χορήγηση στατινών πιθανόν ελαττώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΚΜ σε ασθενείς με ΣΝ.^{44,45} Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης ομάδας ασθενών, ερευνήθηκε η συχνότητα πρωτοεμφανιζόμενης ΚΜ σε 449 ασθενείς με σταθερή ΣΝ χωρίς ιστορικό ΚΜ, για μια μέση περίοδο 5 ετών.⁴⁶ ΚΜ εμφανίστηκε σε 12% των ασθενών, όσοι ελάμβαναν όμως στατίνη παρουσία μικρότερη πιθανότητα για ΚΜ [odds ratio (OR) 0,48, 95% CI 0,28-0,83]. Η ελάττωση του κινδύνου αυτού παρέμεινε σταθερή και μετά τη στάθμιση για πιθανούς επικουρικούς παράγοντες που περιλάμβαναν την ηλικία, την ΑΥ, το κλάσμα εξώθησης, την παρουσία ΚΑ ή οξέων ισχαιμικών συμβαμάτων, τα αρχικά επίπεδα LDL χοληστερόλης και τις μεταβολές όλων αυτών (σταθμισμένο OR 0,37, 95% CI: 0,18-0,76).⁴⁶

Μια ανάλυση του πολυκεντρικού μητρώου ασθενών ADVANCE (US National Registry to Advance Heart Health),⁴⁷ το οποίο περιλαμβάνει 25.268 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$, έδειξε μειωμένο κίνδυνο πρωτοεμφανιζόμενης ΚΜ σε ασθενείς υπό αγωγή με υπολιπιδαιμικά φάρμακα (92% στατίνη) σε σύγκριση με υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς χωρίς αγωγή ή ασθενείς χωρίς υπερλιπιδαιμία (25 έναντι 33

έναντι 33%, αντίστοιχα, $p < 0,001$ και για τις δύο συγκρίσεις). Η συσχέτιση αυτή μεταξύ υπολιπιδαιμικής αγωγής και ελαττωμένου κινδύνου εμφάνισης ΚΜ παρέμεινε ισχυρή και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση (OR 0,69, 95% CI 0,64-0,74).⁴⁷ Στην μελέτη ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After Cardiac Surgery), ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, δεν είχαν ιστορικό ΚΜ και δεν ελάμβαναν προηγουμένως στατίνη, τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 40 mg ατορβαστατίνης ή εικονικό φάρμακο επί 7 ημέρες προ της επέμβασης.⁴⁸ Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχε διαφορά στον τύπο της επέμβασης που θα υποβάλλονταν (η πλειονότητα των ασθενών υπεβλήθη σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Η προεγχειρητική χορήγηση ατορβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα την κατά 61% ελάττωση της μετεγχειρητικής ΚΜ (35 έναντι 57% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, σταθμισμένο OR 0,39, 95% CI 0,18-0,85, $p = 0,017$) και του χρόνου νοσηλείας ($6,3 \pm 1,2$ έναντι $6,9 \pm 1,4$ ημέρες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, $p = 0,001$). Τα μέγιστα μετεγχειρητικά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας [high sensitivity CRP (hs-CRP)] ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που εκδήλωσαν ΚΜ μετεγχειρητικά. Η λήψη ατορβαστατίνης, β-αποκλειστών και συνδυασμένη θεραπεία με αυτούς τους δύο παράγοντες αποτέλεσαν τους μοναδικούς ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για ελεύθερη ΚΜ μετεγχειρητική πορεία στη μελέτη αυτή.⁴⁸ Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη, ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ για περισσότερο από 48 ώρες έλαβαν ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο πριν τη διενέργεια ηλεκτρικής ανάταξης.⁴⁹ Οι ασθενείς της ομάδας της ατορβαστατίνης εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματης ανάταξης προ της ηλεκτρικής ανάταξης (25 έναντι 8,3%, $p < 0,05$), ενώ μειώθηκε και η πιθανότητα υποτροπής της ΚΜ κατά τους 3 πρώτους μήνες μετά την ηλεκτρική ανάταξη (12,5 έναντι 45,8%; $p = 0,01$).⁴⁹

Πολλές μεγάλες μελέτες παρατήρησης έδειξαν πως η θεραπεία με στατίνες σχετίζεται με βελτιωμένη πρόγνωση ασθενών με ΚΑ⁵⁰⁻⁵² και ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου,⁵³ πιθανόν χάρη στις πλειοτροπικές τους δράσεις.⁵⁴ Παρόλον ότι μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες επίσης έδειξαν όφελος στη θνητότητα, το κλάσμα εξώθησης και τα συμπτώματα της ΚΑ,⁵⁵ τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών αντικρούουν αυτά τα ευρήματα.^{56,57} Στη μελέτη CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure),⁵⁶ 5.011 ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού, ισχαιμικής αιτιολογίας, συστολι-

κής ΚΑ τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 10 mg ροσουβαστατίνης έναντι εικονικού φαρμάκου. Η ροσουβαστατίνη δεν ελάττωσε το σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο αποτελούμενο από την αθροιστική επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου και του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.⁵⁶ Παρατηρήθηκε μικρότερος αριθμός νοσηλειών για καρδιαγγειακά συμβλήματα ή επιδείνωση της ΚΑ στην ομάδα της ροσουβαστατίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου, αλλά δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της κλάσης λειτουργικής ικανότητας κατά NYHA.⁵⁶ Έχει προταθεί ως πιθανή εξήγηση της απουσίας οφέλους από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης η ένταξη στη μελέτη ασθενών μεγάλης ηλικίας (μέση ηλικία 73 έτη) με προχωρημένη ΚΑ (κλάση NYHA III-IV ή κλάση II με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$).⁵⁷ Πιθανή είναι επίσης στον πληθυσμό της CORONA η παρουσία ΣΝ προχωρημένου βαθμού που δεν επιδέχονταν επαρκούς βελτίωσης. Τέλος, η αναμενόμενη αποκόμιση σημαντικού κλινικού οφέλους μέσω της προσθήκης μικρής δόσης ροσουβαστατίνης (10 mg ημερησίως) στην ήδη λαμβανόμενη βέλτιστη αγωγή για ΚΑ, θεωρήθηκε αισιόδοξη πρόβλεψη.⁵⁷ Παρόλα αυτά, και η μελέτη GISSI-HF που είχε παρόμοιο σχεδιασμό και συμπεριέλαβε ασθενείς μικρότερη ηλικίας είχε παρόμοια αποτελέσματα.²¹ Στην προοπτική, διπλή τυφλή αυτή μελέτη, ασθενείς με ΚΑ ανεξαρτήτως αιτιολογίας και κλάσματος εξώθησης, κλάσης NYHA II ως IV, τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν ροσουβαστατίνη 10 mg ημερησίως (n=2.285) ή εικονικό φάρμακο (n=2.289). Η χορήγηση ροσουβαστατίνης δεν επηρέασε το κλινικό αποτέλεσμα (θνητότητα και νοσηλείες).²¹

Μια μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών στατινών έναντι εικονικού φαρμάκου (n=10,192 ασθενείς με ΚΑ, περίοδος παρακολούθησης 3 ως 47 μήνες), δεν έδειξε επίδραση των στατινών στη θνητότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας, κατέδειξε όμως ελάττωση του κινδύνου για νοσηλεία λόγω επιδείνωσης ΚΑ (OR 0,67, p=0,008).⁵⁸ Ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες επίσης εμφάνισαν αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 4,2% κατά την περίοδο παρακολούθησης (95% CI 1,3-7,1, p=0,004). Επιπλέον, *post hoc* αναλύσεις αποκάλυψαν ετερογένεια ως προς την δράση των διαφόρων στατινών. Η ατορβαστατίνη ελάττωσε σημαντικά τη θνητότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας (OR 0,39, p=0,004) και τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω επιδείνωσης ΚΑ (OR 0,30, p<0,0001).⁵⁸ Η λήψη ατορβαστατίνης ή σιμβαστατίνης βελτίωσε το κλάσμα εξώθησης, επιδράσεις οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό αγωγή με ροσουβα-

στατίνη.⁵⁸ Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας από τη μελέτη GREACE (GREck Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation).⁵⁹ Στη μελέτη αυτή δευτερογενούς πρόληψης, καθοδηγούμενη από την επίτευξη στόχου για την LDL χοληστερόλη και βασισμένη σε «πραγματικές συνθήκες ζωής» τυχαιοποιήθηκαν 1.600 ασθενείς με ΣΝ και έλαβαν ατορβαστατίνη ή τη «συνήθη» αγωγή. Η δόση της ατορβαστατίνης τιτλοποιήθηκε ως τα 80 mg ημερησίως με στόχο την επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης <100 mg/dL (μέση δόση, 24 mg/ημέρα). Η περίοδος παρακολούθησης διήρκεσε 3 χρόνια. Στην GREACE 118 ασθενείς έπασχαν από ΚΑ κατά την ένταξη (63 στην ομάδα της ατορβαστατίνης έναντι 55 στην ομάδα της «συνήθους αγωγής», μέση ηλικία 61 έτη). Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση ατορβαστατίνης οδήγησε σε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 45% (p=0,0062). Επιπλέον, στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, η ατορβαστατίνη ελάττωσε σημαντικά τον κίνδυνο πρωτοεμφανιζόμενης ΚΑ ή επιδείνωσης προϋπάρχουσας ΚΑ κατά 50% (p=0,021). Η σημαντικότερη ελάττωση σε νοσηλείες λόγω ΚΑ παρατηρήθηκε σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΑ.^{59,60} Βάσει των υπαρχόντων δεδομένων, το FDA (Food and Drug Administration) προτείνει ότι σε ασθενείς με κλινικά εμφανή ΣΝ, η χορήγηση ατορβαστατίνης ενδείκνυται και για την ελάττωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ.⁶¹

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τη μελέτη TNT.⁶² Στην TNT 10.001 ασθενείς με σταθερή ΣΝ τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν αγωγή με ατορβαστατίνη 80 mg ή 10 mg ημερησίως για μια μέση περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 4,9 ετών. Ασθενείς με διαπιστωμένο κλάσμα εξώθησης <30% ή προχωρημένη ΚΑ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Κατά την ένταξη, 7,8% των ασθενών είχε ιστορικό ΚΑ. Η συχνότητα νοσηλείας για ΚΑ, η οποία αποτέλεσε προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο της μελέτης, ανήλθε στο 2,4% στην ομάδα των 80 mg ατορβαστατίνης έναντι 3,3% στην ομάδα των 10 mg (HR 0,74, 95% CI 0,59-0,94, p=0,0116). Το όφελος από την υψηλή δόση ατορβαστατίνης ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΑ. Στην υποομάδα αυτή, η συχνότητα νοσηλείας για ΚΑ ήταν 17,3% και 10,5% για το σκέλος των 10 και 80 mg ατορβαστατίνης αντίστοιχα (HR 0,59, 95% CI 0,4-0,88, p=0,009).⁶²

Είναι πιθανό ότι η ευεργετική επίδραση των στατινών στη νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα ουρικού οξέος και την ελαστικότητα της αορτής να συνεισφέρει επιπλέον των μηχανισμών που περιγράφηκαν παραπάνω στην ελάττωση του κινδύνου για ΚΑ.⁶³⁻⁶⁶

Συμπερασματικά, η ελάττωση του «ολικού υπολειπόμενου καρδιακού κινδύνου» μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση κατάλληλων στατινών και ω-3 λιπαρών οξέων. Και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων, εκτός από την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, εμφανίζουν οφέλη από την έμμεση και άμεση αντιαρρυθμική δράση. Μερικές στατίνες επιπρόσθετα φαίνεται να προάγουν αντιφλεγμονώδεις διαδικασίες, να βελτιώνουν την HRV και να ελαττώνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης κοιλιακών αρρυθμιών μετεμφραγματικά. Δεδομένα μελετών σε ασθενείς με ΣΝ και ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζουν ελάττωση του κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή με τη χορήγηση στατινών, απαιτούνται όμως επιπλέον μελέτες ώστε να διευκρινισθεί αν ανάλογη αντιαρρυθμική δράση εμφανίζεται και σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Οι ισχύουσες οδηγίες δεν συστήνουν τη χορήγηση στατινών για την αντιαρρυθμική τους δράση μόνο. Όσον αφορά στα ω-3 λιπαρά οξέα, παρά το αποδεδειγμένο όφελός τους στην πρόληψη αρρυθμιών και στην πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ, παραμένουν στο περιθώριο της αγωγής των ασθενών αυτών, αφήνοντας έτσι ένα σημαντικό κενό που πρέπει να καλυφθεί με στόχο την ελάττωση του «ολικού υπολειπόμενου καρδιακού κινδύνου».

Σημείωση: Αυτό το κύριο άρθρο γράφτηκε ανεξάρτητα και δεν υποστηρίχτηκε από οποιαδήποτε φαρμακοβιομηχανία. Οι συντάκτες δεν έλαβαν οικονομική ή τεχνική βοήθεια για την προετοιμασία του χειρογράφου. Ο Κος Ε. Παγκουρέλιος έχει λάβει υποτροφία από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης και ο Κος Θ. Γκόσιος έχει λάβει υποτροφία από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, για τις μεταπτυχιακές σπουδές τους.

Βιβλιογραφία

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1495-1504.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1425-1435.
3. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005; 5: 379-387.
4. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008; 102(10 Suppl): 1K-34K.
5. Majumdar MD, Tompkins C, Bachmann JM, Blumenthal RS, Marine JE. Effects of lipid-altering therapies on ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Cardiol Rev.* 2009; 17: 60-69.
6. Beri A, Contractor T, Khasnis A, Thakur R. Statins and the Reduction of Sudden Cardiac Death: Antiarrhythmic or Anti-Ischemic Effect? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010; 10: 155-164.
7. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989; 117: 151-159.
8. Huikuri HV, Castellanos GA, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1473-1482.
9. Gazi I, Liberopoulos EN, Saougos VG, Elisaf M. Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids: The Current Evidence. *Hellenic J Cardiol.* 2006; 47: 223-231.
10. GISSI Study Group. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin E, after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.* *Lancet.* 1999; 354: 447-455.
11. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 369: 1090-1098.
12. Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al; JELIS Investigators. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2009; 73: 1283-1290.
13. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. JELIS Investigators. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis.* 2008; 200: 135-140.
14. Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, JELIS Investigators. Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Circ J.* 2010; 74: 1451-1457.
15. Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP. Fish oils and vascular disease prevention: an update. *Curr Med Chem.* 2007; 14: 2622-2628.
16. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, et al; for the Nutrition Committee: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: e20-e31.
17. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *NEJM* 2010, E-publication ahead of print August 29 (10.1056/NEJMoA1003603)
18. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006; 296: 1885-1899.
19. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1223-1230.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
21. 21 Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchio-

- li R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1231-1239.
22. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 61F-68F.
 23. Liberopoulos EN, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Early statin therapy in patients with acute coronary syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2005; 46: 5-8.
 24. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2305-2315.
 25. Dułak E, Lubiński A, Bissinger A, et al. Recurrence of ventricular arrhythmias in patients with non-ischæmic dilated cardiomyopathy: evidence-based predictors. *Kardiol Pol*. 2009; 67: 837-844.
 26. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 489-497.
 27. Moss AJ, Zareba W, Hall J, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 877-883.
 28. Ito MK, Talbert RL, Tsimikas S. Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction. *Pharmacotherapy*. 2006; 26: 85S-97S.
 29. Abuissa H, O'Keefe JH, Bybee KA. Statins as Antiarrhythmics: A Systematic Review Part II: Effects on Risk of Ventricular Arrhythmias. *Clin Cardiol*. 2009; 32: 549-552.
 30. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 769-773.
 31. Goldberger JJ, Subacius H, Schaechter A, et al. Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1228-1233.
 32. Dickinson MG, Ip JH, Olshansky B, et al; SCD-HeFT Investigators. 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: 573-578.
 33. Levantese G, Scarano M, Marfisi R, et al. Meta-analysis of effect of statin treatment on risk of sudden death. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1644-1650.
 34. Athyros VG, Karagiannis A, Kakafika A, Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and renal function. Is the compound and dose making a difference? *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 963-964.
 35. Riahi S, Schmidt EB, Christensen JH, et al. Statins, ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with implantable cardioverter defibrillators and coronary heart disease. *Cardiology*. 2005; 104: 210-214.
 36. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demitriadis DS, et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2001; 157: 463-469.
 37. Vrtovec B, Okrajsek R, Golcicnik A, et al. Atorvastatin therapy increases heart rate variability, decreases QT variability, and shortens QTc interval duration in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail*. 2005; 11: 684-690.
 38. Gentlesk PJ, Wiley T, Taylor AJ. A prospective evaluation of the effect of simvastatin on heart rate variability in non-ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2005; 150: 478-483.
 39. Mark L, Katona A. Effect of fluvastatin on QT dispersion: a new pleiotropic effect? *Am J Cardiol*. 2000; 85: 919-920.
 40. Anastasakis A, McKenna W, Stefanadis C. Prevention of Sudden Cardiac Death in the Young: Targeted Evaluation of Those at Risk. *Hellenic J Cardiol*. 2006; 47: 251-254.
 41. Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1699-1704.
 42. Psychari SN, Apostolou TS, Iliodromitis EK, Kourakos P, Liakos G, Kremastinos DT. Inverse Relation of C-Reactive Protein Levels to Heart Rate Variability in Patients After Acute Myocardial Infarction. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 64-71.
 43. Bielecka-Dabrowa A, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit*. 2009; 15: MS12-23.
 44. Abuissa H, O'Keefe JH, Bybee KA. Statins as Antiarrhythmics: A Systematic Review Part I: Effects on Risk of Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2009; 32: 544-548.
 45. Ganotakis ES, Mikhailidis DP, Vardas PE. Atrial fibrillation, inflammation and statins. *Hellenic J Cardiol*. 2006; 47: 51-53.
 46. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1379-1383.
 47. Hanna IR, Hecke B, Bush H, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm*. 2006; 3: 881-886.
 48. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the AR-MYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation*. 2006; 114: 1455-1461.
 49. Ozaydin M, Varol E, Aslan SM, et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol*. 2006; 9: 1490-1493.
 50. 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: 1086-1092.
 51. 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: 2105-2111.
 52. Lakoumentas JA, Dimitroula TG, Aggeli KA, Harbis PK. Cholesterol Levels and the Benefit of Statins in Heart Failure. *Hell J Cardiol*. 2005; 46: 226-231.
 53. Sankaranarayanan R, Maini S, James MA, Burtchaell S, Chatterjee AK. Do statins improve heart failure outcome in post-myocardial infarction patients with moderate to severe left ventricular dysfunction? *Congest Heart Fail*. 2010; 16: 181-186.
 54. Rosolova H, Cech J, Simon J, Spinar J, Jandova R, et al. Short to long term mortality of patients hospitalised with heart failure in the Czech Republic—a report from the Euro-Heart Failure Survey. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 780-783.
 55. Vrtovec B, Okrajsek R, Golcicnik A, Ferjan M, Starc V, Schlegel TT, Radovancevic B. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with ad-

- vanced chronic heart failure. *J Card Fail.* 2008; 14: 140-144.
56. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2248-2261.
 57. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. CORONA, statins, and heart failure: who lost the crown? *Angiology* 2008; 59: 5-8.
 58. Lipinski MJ, Cauthen CA, Biondi-Zoccai GGL, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Statins Versus Placebo in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1708-1716.
 59. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention. The GREck Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: 220-228.
 60. Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1644-1645.
 61. FDA. Atorvastatin Calcium. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Sep_PI/Lipitor_PI.pdf. Last Accessed November 2010.
 62. Khush KK, Waters DD, Bittner V, 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: 576-583.
 63. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol.* 2004; 57: 728-734.
 64. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREck Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 118-127.
 65. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Uric acid levels and vascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 951-954.
 66. Aksoy N, Ozer O, Sari I, Sucu M, Aksoy M, Geyikli I. Contribution of renal function impairment to unexplained troponin T elevations in congestive heart failure. *Ren Fail.* 2009; 31: 272-277.