

## Pleiotropni učinci statina

### *Pleiotropic Effects of Statins*

**Damir Fabijanić**

Kardiološki odjel

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

**Sažetak** Novije kliničke studije sugeriraju da statini pozitivne učinke na smanjenje kardiovaskularnog rizika ne ostvaruju samo sniženjem razine kolesterola već i nizom o kolesterolu neovisnih – pleiotropnih – učinaka. Navedeni učinci obuhvaćaju poboljšanje endotelne funkcije, slabljenje vaskularnog i miokardijalnog remodeliranja, inhibiciju upalnog odgovora i stabiliziranje plaka, mehanizme koji su važni u kroničnom procesu aterogeneze, a osobito su izraženi u nastajanju akutnih kardiovaskularnih incidenata. Ovaj pregled prikazuje statinski pleiotropizam s obzirom na rezultate bazičnih i kliničkih istraživanja, s posebnim naglaskom na značenje pleiotropnih učinaka u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i visokorizičnih bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću srca.

**Ključne riječi:** ateroskleroza, koronarna bolest, akutni koronarni sindrom, statini, pleiotropizam

**Summary** Recent clinical studies suggest that the beneficial effects of statins on cardiovascular risk may not only be due to their cholesterol lowering effects, but also to their cholesterol-independent – pleiotropic – effects. These effects include improvement of endothelial function, attenuating vascular and myocardial remodeling, inhibiting vascular inflammatory response, and stabilizing atherosclerotic plaques, mechanisms which are important in chronic process of atherogenesis, and are particularly pronounced in emerging acute cardiovascular events. This review presents statins pleiotropism through results of basic and clinical studies, with special emphasis on the importance of pleiotropic effects in patients with acute coronary syndrome and in high risk patients with stable coronary artery disease.

**Key words:** atherosclerosis, coronary artery disease; acute coronary syndrome, statins, pleiotropism

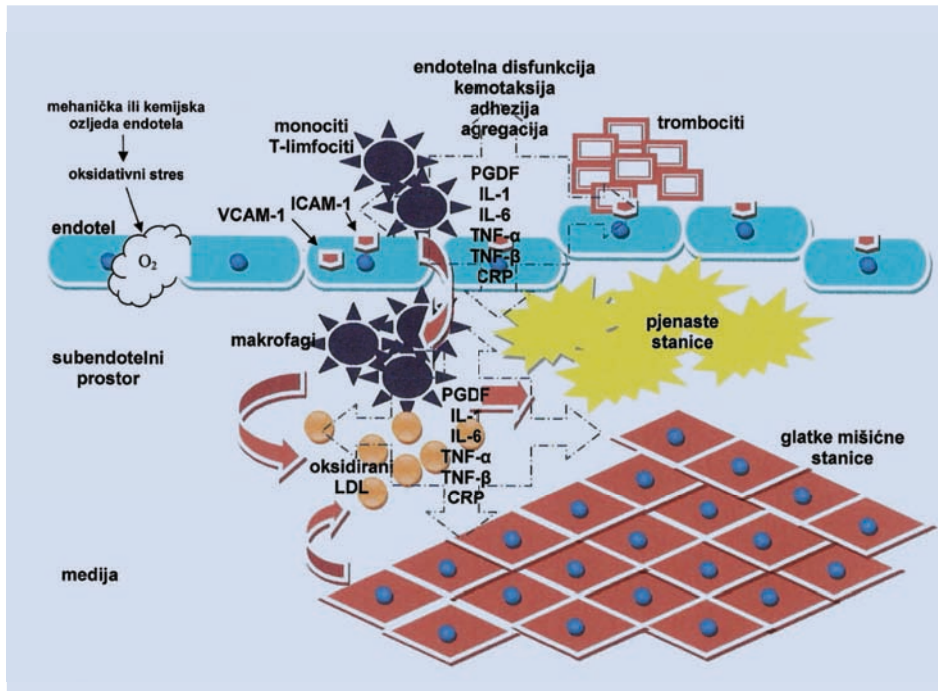
Osnovni učinci hipolipemika na smanjenje kardiovaskularnog rizika ostvaruju se smanjenjem ukupnog, a napose LDL-kolesterola (1). Naime, brojne su kliničke studije pokazale da je smanjenje broja kardiovaskularnih – osobito koronarnih incidenata – razmjerno sniženju razine LDL-kolesterola (1). No, nizom je studija pokazano da, unatoč jednakom učinku na serumske lipide, primjenu statina prati značajno brže smanjenje kardiovaskularnog rizika u odnosu na nestatinske hipolipemike (niacin, fibrati, ezetimib) (2). Pretpostavlja se da statini dodatani učinak na smanjenje broja kardiovaskularnih incidenata postižu nizom specifičnih, nelipidnih – pleiotropnih – učinaka (3-6).

### *Aterogeneza*

Današnji je stav da upala ima središnju ulogu u nastajanju i napredovanju aterosklerotskog procesa (slika 1) (7-9). Naime, potvrđeno je da mehaničku i/ili kemijsku ozljedu endotela koju uzrokuju oksidativni stres, oksidirani LDL-kolesterol, pušenje, hiperglikemija, hipertenzija, a možda

i niz bakterija i/ili virusa, slijedi disfunkcija endotelnih stanica. Na područja s oštećenim endotelom prijanjaju upalne stanice (monociti, makrofagi i T-limfociti), koje potom migriraju u subendotelne slojeve arterijske stijenke, u kojima oslobađaju posrednike upale – citokine (interleukin 6, interleukin 1, čimbenik nekroze tumora  $\alpha$ ). Upalni posrednici potiču kemotaksiju upalnih stanica na mjesto ozljede endotela, ali i migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije prema subendotelnim slojevima; ove stanice pritom gube kontraktilnu, a poprimaju fagocitnu sposobnost (7-9). Zajedno s makrofagima, nastalim iz monocita, fagocitiraju oksidirane čestice LDL-kolesterola, pretvarajući se u pjenaste stanice koje nakon raspadanja postaju dio lipidne jezgre ateroma. Citokini nastali na mjestu oštećenja arterijske stijenke perpetuiraju upalni proces te tako podupiru napredovanje ateroskleroze (7-9).

Upala, također, značajno sudjeluje u destabiliziranju i rupturi aterosklerotskog plaka, stoga posredno i u akutizaciji do tada klinički neprimjetne ili stabilne koronarne bolesti srca (KBS) (2, 8). Naime, iako se ruptura plaka najčešće događa na mjestu na kojem je fibrozna kapa ateroma naj-



Slika 1. Aterogeneza je kronična upala, koja započinje endotelnom disfunkcijom, stvaranjem upalnih posrednika (citokina), privlačenjem upalnih stanica, njihovim prodiranjem u subendotelni sloj, potom fagocitiranjem oksidiranog LDL-a; istodobno se zbivaju proliferacija i migracija glatkih mišićnih stanica u subendotelni prostor pri čemu one fagocitiraju oksidirani LDL. Iz makrofaga i glatkih mišićnih stanica tako nastaju pjenaste stanice čijim raspadanjem nastaje lipidna jezgra ateroma.

tanja i sadržava najviše pjenastih stanica, ruptura je česta i na područjima ateroma koja su bogato infiltrirana upalnim stanicama, napose makrofagima koji fagocitozom i/ili izlučivanjem proteolitičkih enzima – kovinoproteinaza – mogu razgraditi stanični matriks (8). Smatra se da su monociti i makrofagi važni za razvoj akutnoga koronarnog sindroma (AKS) i nakon rupturiranja plaka jer ubrzavaju nastajanje trombina i razvoj trombotske okluzije (8, 10).

Upalni posrednici nastali na mjestu oštećenja arterijske stijenke stimuliraju sintezu C-reaktivnog proteina (CRP) u jetri (9). No, dokazano je da zalihe CRP-a postoje i u ateromima arterijske stijenke, pa se pretpostavlja da se CRP u bolesnika s KBS-om osim u jetri pohranjuje – a možda i stvara – i u aterosklerotskim lezijama (9). Novija su istraživanja, štoviše, pokazala da CRP aktivno sudjeluje u procesu aterogeneze. CRP u stijenci arterije potiče ekspresiju adhezijske molekule E-selektina, adhezijske molekule stanične stijenke 1 (VCAM-1) i intracelularne adhezijske molekule 1 (ICAM-1) na endotelnim stanicama. CRP, nadalje, potiče stvaranje makrofagne kemotaktične bjelancevine 1 čime privlači monocite na mjesto oštećenog endotela, opsoniziranjem LDL-kolesterola pojačava njegov unos u makrofage te, konačno, aktivira sustav komplementa koji ima važnu ulogu u “sazrijevanju” aterosklerotskih plakova (9).

Disfunkcija endotelnih stanica uzrokovana CRP-om rezultira smanjenim stvaranjem dušičnog oksida, što za posljedicu ima pojačanu vazoreaktivnost na mjestima aterosklerotske lezije (9). CRP, također, senzibilizira endotelne stanice na destrukciju citotoksičnim CD4+ T-limfocitima, a u makrofagima stimulira biosintezu tkivnog faktora i tako pojačava trombogenezu (9).

Povišene razine hs-CRP-a (od engl. *high sensitivity*) koje neposredno koreliraju s intenzitetom upale u aterosklerot-

skim plakovima posredni su pokazatelj njihove vulnerabilnosti i sklonosti rupturi te su – u kliničkim studijama, ali sve više i u svakodnevnoj kliničkoj praksi – prihvaćene kao središnji biljeg kardiovaskularnog rizika i pouzdan prediktor nastanka i ishoda akutnih oblika aterosklerotske – napose koronarne – bolesti (9). Praćenjem promjene serumskih razina hs-CRP-a posredno se procjenjuje učinak primijenjenih lijekova – primjerice statina, odnosno njihov protupalni učinak i učinak na stabilizaciju plaka (9).

## Patofiziološki mehanizmi pleiotropnih učinaka statina

Pleiotropni (izvedenica iz grčkih riječi **pleio** – mnogo i **trepein** – utjecaj) učinci obuhvaćaju učinke statina na endotelnu (dis)funkciju, upalnu reakciju, stabilnost plaka i trombogenezu (tablica 1), mehanizme koji sudjeluju u kroničnom procesu aterogeneze, no osobito su važni u patogenezi AKS-a (7, 8, 11).

U tumačenju pleiotropnih mehanizama važan je podatak da je HMG-CoA-reduktaza ubikvitiran enzim, prisutan u gotovo svim stanicama tijela. Stoga primjena statina učinak ovog enzima, osim u hepatocitima, blokira i u stanicama endotela, miocitima i upalnim stanicama (3-6). Unatoč tomu, izgledno je da je najveći dio pleiotropnih učinaka statina posljedica inhibicije HMG-CoA-reduktaze u hepatocitima s posljedičnim smanjenjem stvaranja izoprenoida (12, 13). Naime, suprotno očekivanjima da će lipofilni statini zbog boljeg prodiranja kroz staničnu membranu ostvariti jači pleiotropizam, brojni su dokazi o nepostojanju značajnijih razlika u pleiotropnim učincima između lipofilnih i hidrofilnih inhibitora HMG-CoA-reduktaze; iz toga se zaklju-

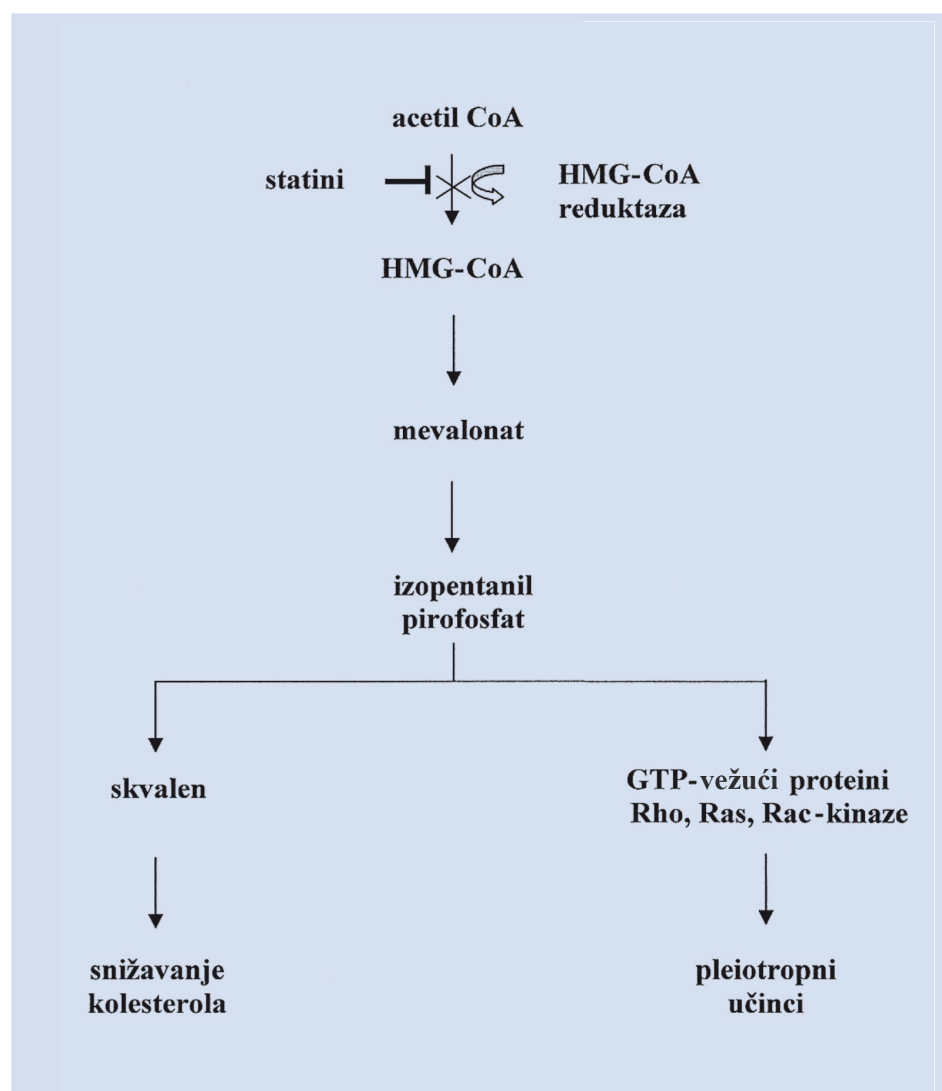
Tablica 1. Pleiotropni učinci statina

Ciljni mehanizam	Učinak
endotelna (dis)funkcija	pojačavaju učinak dušičnog oksida povećavaju učinak endotelnih progenitor- nih stanica smanjuju učinak ciklooksigenaze 2 smanjuju učinak endotelina 1 smanjuju učinak adhezijskih molekula
upala	smanjuju učinke CRP-a smanjuju učinke CD40 smanjuju učinak adhezijskih molekula smanjuju učinak proupalnih citokina
tromboza	smanjuju učinak fibrinogena smanjuju agregaciju trombocita smanjuju učinak tromboksana A2 smanjuju učinak inhibitora aktivatora plazminogena (PAI) 1 povećavaju učinak aktivatora tkivnog plazminogena (tPA)

čuže da se dominantan utjecaj statina ostvaruje kočenjem HMG-CoA-reduktaze na razini jetre (3-6).

Posttranslacijska modifikacija uzrokovana izoprenilacijom GTP-vežućih, unutarstaničnih signalizacijskih proteina (slika 2), kao što su primjerice Rho, Ras ili Rac, ključna je za pravilnu funkciju i lokalizaciju ovih molekula uključenih u regulaciju staničnog ciklusa, ekspresiju endotelne sintaze dušičnog oksida (eNOS), migraciju glatkih mišićnih stanica, ekspresiju aktivatora i inhibitora aktivatora tkivnog plazminogena, aktivnost NAD(P)H-oksidge te još niza staničnih funkcija važnih za proliferacijske i oksidativne procese koji sudjeluju u aterotrombogenezi (12, 13). Primjenom statina i smanjenim stvaranjem izoprenoida može se utjecati na navedene procese, a time i modificirati proces aterogeneze (12, 13).

U *ex vivo* analiziranim ljudskim aterosklerotskim plakovima primjena pravastatina smanjivala je aktivnost kovino-proteinaza, važnog čimbenika u destabilizaciji i rupturi plaka (4, 6, 14). U mišjem modelu žarišne moždane ishemije, simvastatin i lovastatin smanjili su veličinu moždanog



Slika 2. Shematski prikaz djelovanja statina. Blokiranjem enzima HMG-CoA-reduktaze statini smanjuju stvaranje kolesterola, ali i izoprenoida; potomji mehanizam rezultira inhibicijom proteina upalne kaskade, osobito Rho, Ras i Rac-kinaza. Iako je HMG-CoA-reduktaza ubikvitiran enzim, glavina pleiotropnih učinaka ostvaruje se njegovom supresijom na razini jetre, što objašnjava nepostojanje razlike u pleiotropnim učincima lipofilnih i hidrofobilnih statina.

infarkta povećanjem aktivnosti eNOS-a, enzima – koji uz ostale učinke – potiče vazodilataciju i smanjuje agregaciju trombocita (15).

Statini, nadalje, smanjuju nastajanje trombocitnih čimbenika (osobito medijatora liganda CD40) važnih u formiranju trombina. Atorvastatin primijenjen u dozi od 10 mg u bolesnika s nestabilnom anginom i normalnim vrijednostima kolesterola snižava razine von Willebrandova faktora, faktora V, proteina C i antitrombina III, već tijekom prvog tjedna primjene (15). Statini smanjuju trombogenezu i povišenjem razine aktivatora tkivnog plazminogena te istodobnim sniženjem razine inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1) (15, 16).

*In vitro* i *in vivo* studijama pokazan je imunomodulacijski učinak različitih statina (17). Izražajnost molekula velikog kompleksa histokompatibilnosti II na ljudskim endotelnim stanicama i makrofagima specifično je inhibirana ovisno o primijenjenim dozama atorvastatina, lovastatina i pravastatina (4, 6, 17). Stoga se, temeljem ovih dokaza, statini mogu promatrati kao potencijalni imunosupresivi. U istom slijedu pokazano je da su bolesnici s transplantiranim srcem koji su liječeni pravastatinom imali manju pojavnost vaskulopatije i zadebljanja arterijske intime presatka te odbacivanja presatka u odnosu prema transplantiranim bolesnicima u placeboj skupini (2, 4, 6). Značajno je da unatoč izraženom imunomodulatornom/imunosupresivnom učinku, primjenu statina ne prati povećana učestalost težih infekcija. Jednako tako, važan je podatak da fluvastatin smanjuje pojavnost kardiovaskularnih incidenata u bolesnika s transplantiranim bubregom; unatoč tomu nije dokazano da primjena ovog lijeka rezultira smanjenjem odbacivanja presatka (2, 4, 6).

U bolesnika s autoimunskim bolestima primjena simvastatina i lovastatina pokazala je regresiju lezija pojačanih gadolinijem u bolesnika s relapsnim oblikom multiple skleroze (18). U bolesnika s reumatoidnim artritisom (studija TARA) dodavanje atorvastatina standardnom liječenju ove bolesti značajno je smanjilo biljege upale te umjerenom smanjilo kliničke pokazatelje aktivnosti bolesti (19).

## Kliničke studije

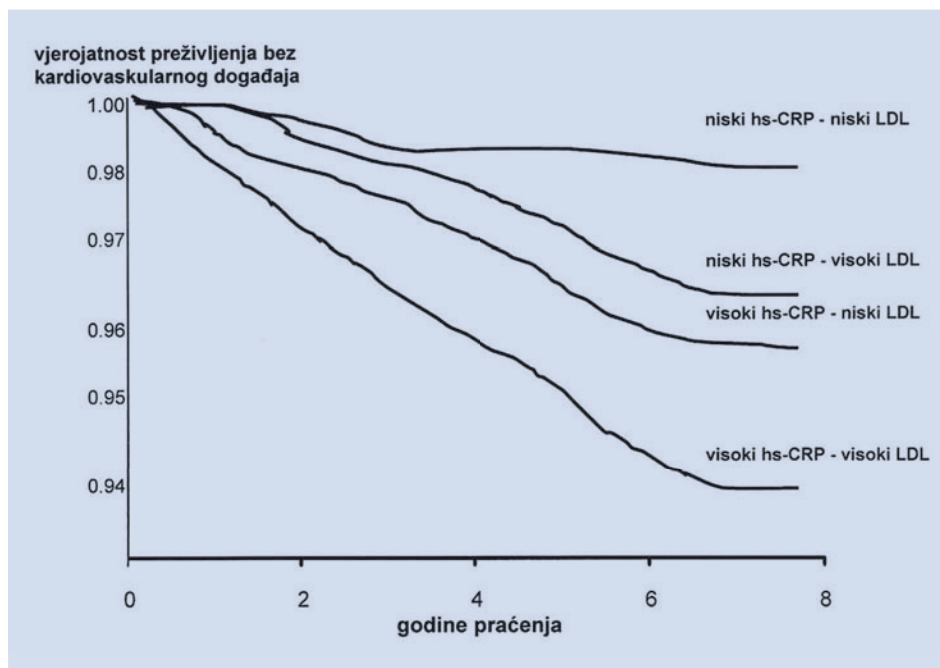
Rezultati metaanaliza kliničkih “hipolipemičkih” studija sugeriraju da sama modifikacija serumskih lipida značajno pridonosi smanjenju kardiovaskularnog rizika i poboljšanju kliničkih ishoda (1). Odnos krivulja smrtnosti i vrijednosti LDL-kolesterola nakon višegodišnjih praćenja podjednak je za statine i nestatinske hipolipemike, a smanjenje kardiovaskularnog rizika pozitivno korelira sa smanjenjem LDL-kolesterola, iz čega se zaključuje da je dugoročno smanjenje neželjenih kardiovaskularnih ishoda dominantno rezultat hipolipemičkih učinaka ovih lijekova (1). Istodobno je opaženo da se smanjenje neželjenih ishoda – unatoč podjednakom sniženju LDL-kolesterola – u statinskim studijama postiže značajno brže nego u nestatinskim (nakon 5 godina u statinskim prema 7-9 godina u nestatinskim studijama), što je još jedna potvrda specifičnih pleiotropnih učinaka ove skupine hipolipemika (2). Studije primarne prevencije (primjerice WOSCOPS, CARDS,

HPS) pokazale su da primjena statina u bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom – osobito u bolesnika s većim brojem čimbenika kardiovaskularnog rizika ili s bolestima koje su ekvivalent koronarnoj, kao što je primjerice šećerna bolest (CARDS, HPS) – smanjuju broj neželjenih kliničkih ishoda, napose kardiovaskularnu smrtnost, značajno više od primjene placeba, pa i u skupinama s jednakim smanjenjem ishodišnih vrijednosti LDL-kolesterola (20-22). Pretpostavka da je temelj ovih pozitivnih učinaka statina smanjenje upale – što je posredno pokazatelj stabilizacije aterosklerotskih promjena, usporavanja progresije (ili čak postizanja regresije) aterosklerotskog procesa i smanjenja vjerojatnosti nastajanja akutnih kardiovaskularnih incidenata – potvrđena je praćenjem hs-CRP-a. Naime, vrijednosti hs-CRP-a (**koji je biljeg upale, ali i aktivni sudionik aterotrombogeneze!**) snižene su značajno više u skupini bolesnika liječenih statinom nego placeboj; sniženje vrijednosti hs-CRP-a pozitivno je koreliralo sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika (20-22).

U navedenom slijedu su i rezultati nedavno objavljene studije JUPITER koja je pokazala da je primjena rosuvastatina u dnevnoj dozi od 20 mg učinkovita u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti čak i u bolesnika bez tradicionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika koji uz povećanu vrijednost hs-CRP-a (> 2 mg/l) imaju niske vrijednosti LDL-kolesterola (< 3,4 mmol/l) (23). Smanjenje kardiovaskularnog rizika u ovoj kategoriji bolesnika bolje je koreliralo sa sniženjem hs-CRP-a nego sa smanjenjem LDL-kolesterola, što je posredna potvrda pleiotropnih – osobito protuupalnih – učinaka statina (23).

Pleiotropni učinci statina osobito su važni u patogenezi AKS-a, u kojem su akutna upala i trombogeneza posebno naglašene (10). Značajno je da su ovi učinci neovisni o učincima statina na LDL-kolesterol. Naime, upala iskazana povišenim vrijednostima hs-CRP-a prediktor je nepovoljnih ishoda (osobito smrti) bolesnika s AKS-om, a sniženje hs-CRP-a primjenom visokih doza statina rezultira izrazitim smanjenjem upalnog odgovora i gotovo razmjernim smanjenjem neželjenih ishoda, čak i u bolesnika u kojih nije postignuto značajno sniženje ishodišnih vrijednosti LDL-kolesterola (9, 10). Statinske studije (PROVE-IT i MIRACL) provedene u bolesnika s AKS-om pokazale su da visokodoziran atorvastatin (80 mg/dan) primijenjen tijekom prvih 96 sati od nastanka AKS-a postiže značajnije sniženje hs-CRP-a u odnosu prema primjeni standardne doze statina (pravastatin 40 mg/dan) ili placeba, uz istodobno značajno veće smanjenje neželjenih kliničkih ishoda u “intenzivno” liječenih bolesnika (slika 3) (24, 25).

Primjenom intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) u statinskim studijama slikovnog prikaza pokazano je da visoke doze atorvastatina ili rosuvastatina – osim sniženja LDL-kolesterola i hs-CRP-a – prati jasan učinak na stabilizaciju i regresiju aterosklerotskih oštećenja. U studiji REVERSAL pokazana je regresija aterosklerotskih plakova u bolesnika liječenih 80 mg dozom atorvastatina te njihova istodobna progresija u bolesnika liječenih pravastatinom u standardnoj – 40 mg – dozi (26). Podudarni su rezultati studija ASTEROID i COSMOS u kojima su primjenjivane visokodjelotvorne – 40 mg – doze rosuvastatina (27, 28).



Slika 3. Vjerojatnost pojave kardiovaskularnog događaja prema vrijednostima hs-CRP-a i LDL-kolesterola; najmanji kardiovaskularni rizik imaju bolesnici s niskim vrijednostima obaju parametara, najveći oni s visokim vrijednostima obaju. Osobito je značajno da u kombinacijama s jednim visokim, a drugim niskim parametrom niži kardiovaskularni rizik imaju bolesnici s nižim hs-CRP-om, što upućuje na značajnije upale u procesu aterogeneze, osobito u "akutizaciji" bolesti (modificirano prema ref. 24).

Navedene kliničke studije pokazale su da visoke doze statina primijenjene u bolesnika s AKS-om ili stabilnim kroničnim oblicima KBS-a ako su opterećeni vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom (uz potvrđeni KBS još šećerna bolest, metabolički sindrom, pušenje, snižene vrijednosti HDL-kolesterola i povišene vrijednosti triglicerida) pozitivne učinke na smanjenje kardiovaskularnog rizika – osim sniženjem LDL-kolesterola – postižu izrazitim pleiotrofnim učincima koji se očituju stabiliziranjem aterosklerotskog plaka, (29) regresijom njegova volumena i posljedičnim povećanjem prethodno stenoziranog arterijskog lumena (slika 4) – što je, dakako, praćeno i poboljšanjem koronarnog protoka, a time i poboljšanjem kliničkih parametara (26-28). Značajno je da je u spomenutim studijama regresija plaka bolje korelirala sa sniženjem hs-CRP-a nego LDL-kolesterola (26-28).

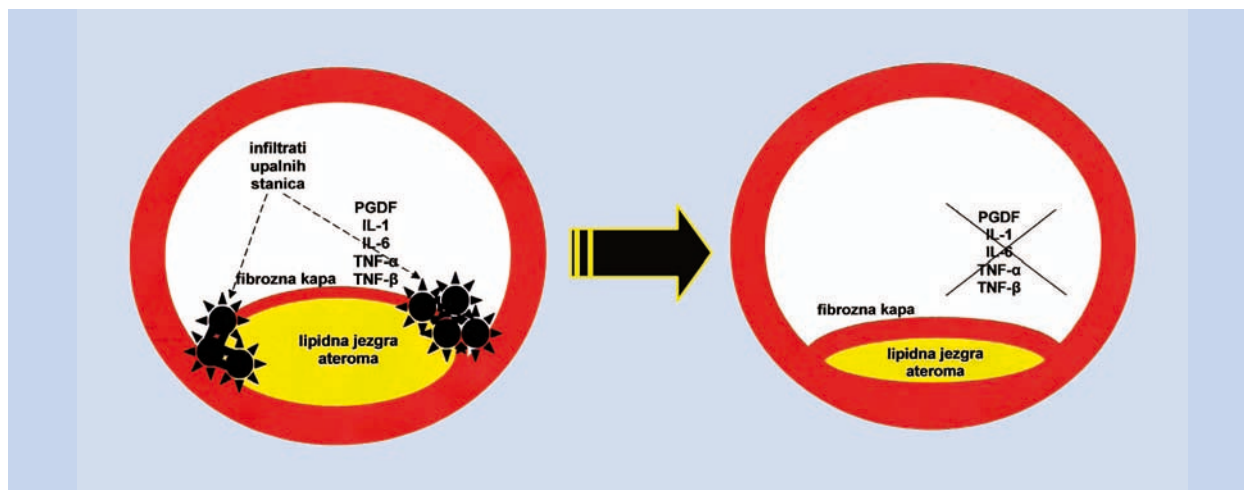
## Zaključak

Statini, za razliku od drugih hipolipemika, uz snažan učinak na snižavanje ukupnog i LDL-kolesterola (važan je, dakako, i njihov individualni učinak na sniženje triglicerida i povišenje HDL-kolesterola, bitne sastavnice ostatnog rizika) posjeduju niz specifičnih nelipidnih – pleiotrofnih – učinaka. Ovi su učinci osobito važni u suzbijanju protuupalnih, protrombotskih i oksidativnih mehanizama nužnih u započinjanju i napredovanju aterosklerotskog procesa, osobito u nastajanju akutnih oblika bolesti, što statinima daje značajnu prednost u odnosu na nestatinske hipolipemike. Za svakodnevnu praksu osobito je važno da su pleiotropni

učinci snažno povezani s dozom statina (**viša doza – jači pleiotropni učinak**), naglašeniji su u početnim fazama liječenja (**akutni učinak statina**) i nisu u isključivom odnosu sa sniženjem LDL-kolesterola (**pleiotropni učinak može biti izražen i u bolesnika s normalnim vrijednostima lipida**). Ova opažanja opravdavaju primjenu visokodoziranih statina u bolesnika s AKS-om i visokorizičnih bolesnika sa stabilnim kroničnim oblicima aterosklerotske bolesti (primjerice dijabetičari tipa II sa stabilnom anginom pektoris) pa i ako se ciljne vrijednosti lipida mogu postići nižim dozama statina.

Tumačenja akronima kliničkih studija:

<b>ASTEROID</b>	A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden
<b>CARDS</b>	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
<b>HPS</b>	Heart Protection Study
<b>JUPITER</b>	Justification for the Use of statin in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
<b>MIRACL</b>	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering
<b>PROVE-IT</b>	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
<b>REVERSAL</b>	Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering
<b>WOSCOPS</b>	West of Scotland Coronary Prevention Study



Slika 4. Krajnji rezultat aterogeneze je aterosklerotski plak (aterom) koji reducira lumen arterije, a nestabilan k tomu prijeti i prsnućem i nastajanjem akutnog oblika bolesti, primjerice akutnim koronarnim sindromom. Nestabilan aterom (A) odlikuje tanka fibrozna kapa, voluminozna lipidna jezgra te infiltrati upalnih stanica koje podupiranjem upale i lučenjem proteolitičkih enzima (kovinoproteinaza) destabiliziraju plak i potiču njegovo prsnuće. Stabilizirani plak (B) – stabiliziranju pridonose i pleiotropni učinci statina – odlikuje deblja fibrozna kapa, manja lipidna jezgra i odsutnost upale; regresiju plaka prati povećanje protočnog lumena arterije. Upravo ovakve promjene pokazane su statinskim "imaging" studijama (REVERSAL, ASTEROID, COSMOS).

## Literatura

1. WIVIOTT SD, CANNON CP. The safety and efficacy of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with high dose statin therapy. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:626-30.
2. LIAO JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:624-9.
3. PALINSKI W. New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:3-5.
4. WANG CY, LIU PY, LIAO JK. Pleiotropic effects of statin therapy: Molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008;14:37-44.
5. ZOU Q, LIAO JK. Statins and cardiovascular diseases: From cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des* 2009;15:467-8.
6. ZOU Q, LIAO JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circ J* 2010;74:818-26.
7. ROSS R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
8. FUSTER V, BADIMON L, BADIMON J i sur. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
9. FABIJANIĆ D, BANIĆ M, KARDUM D. C-reaktivni protein u procjeni kardiovaskularnog rizika. *Liječ Vjesn* 2006;128:167-74.
10. PAPAGEORGIU N, TOUSOULIS D, ANTONIADES C, GIOLIS A, BRIASOULIS A, STEFANADIS C. The impact of statin administration in acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiol* 2010;51:250-61.
11. FABIJANIĆ D, GIUNIO L, ČULIĆ V, BOŽIĆ I, MARTINOVIĆ D, MIRIĆ D. Predictors of type and site of first acute myocardial infarction in men and women. *Ann Saudi Med* 2005;25:134-9.
12. GOLDSTEIN JL, BROWN MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.

13. ADAMSON P, MARSHALL CJ, HALL A, TILBROOK PA. Post-translational modifications of p21rho proteins. *J Biol Chem* 1992;267:20033-8.
14. LIU PY, LIU YW, LIN LJ, CHEN JH, LIAO JK. Evidence of statin pleiotropy in humans: Differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation* 2009;119:131-8.
15. LAUFS U, La FATA V, PLUTZKY J, LIAO JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
16. ROBINSON JG, SMITH B, MAHESHWARI N, SCHROTT H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1855-62.
17. KWAK B, MULHAUPT F, MYIT S, MACH F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.
18. SENA A, PEDROSA R, GRACA MORAIS M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:754-5.
19. McCAREY DW, McINNES IB, MADHOK R i sur. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.
20. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I i sur. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Heart Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
21. COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN i sur. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
23. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FA i sur. Rosuvastatin to prevent cardiovascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
24. RIDKER PM, CANNON CP, MORROW D i sur. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
25. KINLAY S, SCHWARTZ GG, OLSSON AG i sur. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004;110:386-91.
26. NISSEN SE, TUZCU EM, SCHOENHAGEN P i sur. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
27. NISSEN SE, NICHOLLS SJ, SIPAHI I i sur. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
28. TAKAYAMA T, HIRO T, YAMAGISHI M i sur. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: Multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009;73:2110-7.
29. KOH KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000;47:648-57.

**Adresa za dopisivanje:**

Doc. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.  
 Kardiološki odjel  
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Splitu  
 KBC Split  
 21000 Split, Spinčićeva 1  
 e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

**Primljeno / Received**

21. 09. 2010.  
 September 21, 2010

**Prihvaćeno / Accepted**

18. 10. 2010.  
 October 18, 2010