

Artículos de Revisión

Las estatinas en prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares

Statins in the prevention and treatment of cardiovascular diseases

José Enrique Castellanos Heredia, Sailí Páez Quevedo

Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Ñíguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de diciembre de 2012
Aceptado después de revisión el
21 de marzo de 2013

Publicado Online el 30 de junio de 2013

Los autores declaran no tener
conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

RESÚMEN

Las estatinas, inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, son fármacos hipolipemiantes, con probados efectos pleiotrópicos, entre los que se incluye el efecto beneficioso antiaterosclerótico, por diferentes mecanismos. Se realizó una revisión de múltiples ensayos clínicos internacionales, publicados en diferentes bases de datos (Hinari, Pubmed, Ebsco, Scielo) que muestran su efecto protector, con dosis bajas, en prevención de la enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, cirugía cardiovascular, trombosis arterial y venosa, sobre el virus de la hepatitis C, la actividad simpática, osteogénesis, hipertensión arterial y estrés oxidativo. A su vez, dosis altas de estatinas reducen, al ser administradas precozmente, las complicaciones cardiovasculares que pueden surgir. En conclusión, dosis baja son beneficiosas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares, y dosis altas son útiles en presencia de eventos agudos para reducir sus complicaciones. Son bien toleradas y sus efectos adversos son reversibles al suprimir el fármaco. Su implementación terapéutica es costo-efectiva y también lo son las dosis altas.

Palabras clave: Estatinas. Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa. Prevención primaria y Secundaria.

Statins in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

ABSTRACT

Statins, inhibitors of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase, are lipid-lowering drugs with proved pleiotropic effects, among which the beneficial antiatherosclerotic effect by different mechanisms is included.

A review of multiple international clinical trials published in different databases (Hinari, PubMed, Ebsco, SciELO) was made, showing the protective effect of low doses in prevention of chronic renal disease, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, cardiovascular surgery, arterial and venous thrombosis, hepatitis C virus, sympathetic activity, osteogenesis, arterial hypertension and oxidative stress.

In turn, high doses of statins reduce, when administered early, cardiovascular complications that can arise. In conclusion, lower doses are beneficial in primary prevention of cardiovascular events, and high doses are useful in the presence of acute vascular events to reduce their complications.

They are well tolerated and its adverse effects disappear with the withdrawal of the drug. Its therapeutic implementation is cost-effective and so are high doses.

Key words: Statins. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase Primary and secondary prevention.

Autor para correspondencia: Dr. José Enrique Castellanos Heredia. Calle 21 No 12-A% 26 y 30. Pueblo Nuevo. Holguín. Cuba.

e-mail: joseenrique@hcqho.hlg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El grupo de fármacos conocido como estatinas inicialmente se empleó como hipolipemiantes en las hipercolesterolemias. Se descubrieron en la segunda mitad del siglo pasado, integrando este grupo Pravastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Atorvastatina y Rosuvastatina. Todas tienen similares efectos. En este siglo múltiples ensayos clínicos han demostrado que este grupo de fármacos tienen además otros efectos beneficiosos en prevención, reducción de complicaciones y una mejor recuperación de distintas formas clínicas de la enfermedad cardiovascular. Las estatinas tienen un potente efecto antiinflamatorio a nivel endotelial provocando modificaciones en el proceso aterogénico por distintos mecanismos, lo que ha permitido que su uso se extienda más allá del tratamiento de las dislipidemias.

MECANISMO DE ACCIÓN Y ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El efecto hipolipemiante de las estatinas se debe a que inhiben de forma competitiva y reversible la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, lo que bloquea la formación de mevalonato, paso inicial y limitante de la síntesis de colesterol. Esto provoca disminución del colesterol intrahepático, que ocasiona aumento en la expresión de los receptores de LDL-C e implica incremento del aclaramiento sanguíneo de esta lipoproteína.

Farmacocinética: Se absorben rápidamente después de su administración vía oral, alcanzando concentraciones picos en 1 a 2 horas. La absorción se incrementa en proporción a la dosis administrada. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 12% y la capacidad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es cercana al 30%. Se unen en 98% a las proteínas plasmáticas. Se metabolizan por el citocromo P-450 3A4 a derivados orto y parahidroxilados y otros productos de la betaoxidación. El metabolismo de primer paso, por citocromo P-450 3A4, difiere con las distintas estatinas, como sucede con rosuvastatina. Aproximadamente 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Las estatinas y sus productos son sustratos de la glicoproteína P. Se eliminan por vía biliar luego del metabolismo hepático y extrahepático. Su vida media es 14 horas, pero la inhibición de la actividad inhibitoria enzimática persiste de 20 a 30 horas.

EFFECTOS DE LAS ESTATINAS EN GRUPOS POBLACIONALES ESPECÍFICOS

• En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)

En pacientes con IRC estadios I-IV, las estatinas demuestran aumentar la velocidad de la onda de pulso a nivel carotídeo, efecto éste que logra mayor elasticidad del vaso.¹ En pacientes sin síntomas de enfermedad cardiovascular reducen de manera significativa los eventos cardiovasculares.² Varios estudios demostraron que en los pacientes con IRC

las estatinas disminuyen el estado inflamatorio al reducir el índice intima-media de la arteria carótida, los niveles de los marcadores bioquímicos de inflamación: proteína C reactiva (PCR), interleuquinas (IL) IL-1, IL-B1, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), los niveles de colesterol total, triglicéridos (TG) y LDL-colesterol, sin embargo no demostró reducir la dimetilarginina asimétrica (DAS), enzima que inhibe la oxido nítrico sintetasa. En los pacientes con IRC y diabetes dosis altas de atorvastatina disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio (IMA), muerte, angina inestable o revascularización).³⁻⁸

En el estudio **CARE** de prevención secundaria, ensayo multicéntrico aleatorizado, en pacientes con niveles "promedio de colesterol", un sub-estudio en pacientes seleccionados según *clearance* de creatinina, con filtrado glomerular (FG) <75 ml/min hubo una importante reducción de los niveles de colesterol y de los eventos cardiovasculares mayores, sin reporte de eventos adversos serios relacionados con la medicación del estudio.⁹ En aquellos pacientes que se encontraban en los primeros estadios de la enfermedad, pravastatina redujo el estrés oxidativo y mejoró la función endotelial, con la resultante respuesta vasodilatadora a la hiperemia reactiva a nivel de la arteria braquial, reducción en la excreción de albúmina y menor índice intima-media a nivel carotídeo.⁶

En pacientes con riñones poliquísticos simvastatina mejoró el filtrado glomerular y la función vascular endotelio dependiente.¹⁰

En pacientes en diálisis, con edad promedio >60 años, reducen de manera acelerada las concentraciones de LDL-colesterol, aunque no los eventos cardiovasculares.

En el **AURORA Study Group** el tratamiento con rosuvastatina, en pacientes en plan de diálisis, redujo los niveles de LDL colesterol pero no tuvo efectos beneficiosos significativos en el punto final primario combinado (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, *stroke* no fatal)¹¹, señalando algunos autores que en el grupo etéreo estudiado (50 a 80 años) existen ya importantes alteraciones estructurales vasculares que interfieren con su efecto vasodilatador; sin embargo la combinación simvastatina con ezetimibe sí demostró reducción de eventos cardiovasculares mayores.¹² Dado el beneficio absoluto del uso de pravastatina en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica en estadio 2 o 3, es que surge la recomendación de emplear estatinas en esta población.⁴ Atorvastatina, aún en días alternos tienen la misma efectividad sobre los niveles de colesterol que su administración diaria.

El empleo de rosuvastatina (10 mg/día), al igual que simvastatina, en pacientes en diálisis peritoneal con hipercolesterolemia redujo el colesterol total, luego de 3 meses de tratamiento, y los niveles de PCR ultrasensible¹³, y en el seguimiento a 6 meses mostró efecto antiagregante plaquetario, mejorando la actividad fibrinolítica extrínseca y la función endotelial.¹¹

El estado antioxidante total valorado a través de marcadores bioquímicos del estrés oxidativo como la 8, hidrox-2, dioxiguanosina (8-OH-2 DG) se redujo, en los pacientes en diálisis en los que se indicó rosuvastatina 10 mg/día.¹⁴

- **En pacientes con falla cardíaca sistólica**

En pacientes con falla cardíaca sistólica e insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, las estatinas reducen los niveles de Gp 91 (enzima que estimula la betaoxidación) y también disminuyen los niveles del 150 prostano un metabolito del estrés oxidativo.¹⁵

- **En pacientes portadores de cardiopatía isquémica**

En pacientes con cardiopatía isquémica (CI), en el estudio **CORONA**, 2 mg/día de rosuvastatina mejoró la función endotelial al reducir el estrés oxidativo y aumentar los niveles de adiponectina en plasma¹⁶, hecho que también ocurrió en los pacientes dialíticos como se mencionó con anterioridad al referirnos a los pacientes con IRC.

En pacientes con hipercolesterolemia y falla cardíaca de etiología isquémica, las estatinas, mejoraron la función ventricular y en la prueba ergométrica graduada lograron incrementar la capacidad funcional, redujeron el tiempo y el voltaje del infradesnivel del segmento ST, en una palabra, disminuyeron el área de isquemia, sin reporte de eventos adversos serios.¹⁷ Los resultados del estudio **LEAD** demostraron que la combinación de 10 mg de ezetimibe con 10-20 mg de simvastatina puede proporcionar una alternativa superior, para reducir los niveles de colesterol LDL, que el doble de dosis de simvastatina (40 mg/día) en pacientes diabéticos con hipercolesterolemia y enfermedad arterial coronaria con alto riesgo cardiovascular.¹⁸

En un meta-análisis de 70388 pacientes, sin enfermedad cardiovascular establecida, pero con factores de riesgo cardiovascular, el uso de estatinas se asoció con un significativo incremento de la sobrevida y una franca reducción de los eventos cardiovasculares mayores.¹⁹

En sujetos con aterosclerosis, 40mg/día de atorvastatina en un período de 12 semanas, redujo significativamente la inflamación arterial, y a varios de sus biomarcadores tal el caso de las metaloproteinasas (MMP-9) y de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us).²⁰

- **En pacientes con alteraciones del metabolismo óseo**

Rosuvastatina (2.5 mg/día), en pacientes con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia, puede tener un efecto beneficioso en el metabolismo óseo estimulando la función de los osteoblastos y la formación ósea, independientemente del descenso de los niveles de colesterol.²¹ Las estatinas también pueden ofrecer cierta protección, cuando es necesario un tratamiento prolongado con esteroides, para evitar el desarrollo de osteonecrosis.

- **En pacientes con incremento de su actividad simpática**

Estudios experimentales en animales y en humanos, en su-

jetos hipertensos y con falla cardíaca, mostraron, a través de técnicas microneurográficas, que las estatinas reducen la actividad simpática de la fibra postganglionar a nivel muscular con la subsiguiente reducción en la frecuencia cardíaca, sin modificar los niveles plasmáticos de norepinefrina.^{22,23} En pacientes hipertensos luego de 8 semanas de tratamiento también incrementaron la actividad de los barorreceptores, al reducir la actividad simpática.²⁴

- **En pacientes con hipertensión arterial**

Las estatinas reducen ligeramente la presión al disminuir la frecuencia cardíaca por inhibición de la actividad simpática, pero además atorvastatina, en el estudio **ASCOT**, al reducir el espesor de la pared de la arteria carótida, ésta adquiere mayor elasticidad y con ello reduce la presión en su interior.²⁵

- **En pacientes portadores de aterosclerosis**

A nivel experimental las estatinas inhiben la enzima Rho quinasa (ROCK), con lo que logran revertir la disfunción endotelial en la aterosclerosis. En humanos, estudios aleatorizados con 80 mg/día de atorvastatina demostraron que la inhibición de esta enzima mejora la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio, sin relación con los niveles de colesterol ni de PCR (26,27). Otros estudio también plantean que lo que inhiben no es la Rho quinasa sino la expresión de la Rac1 y en este punto es donde radica el efecto vasodilatador.²⁸

- **En pacientes con arritmias**

Dosis altas de atorvastatina (60 mg/día) 24 horas después de un síndrome coronario agudo redujeron la incidencia de extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida, sin la aparición de eventos adversos.²⁹ Estudios retrospectivos mostraron que el uso previo de estatinas reduce la fibrilación auricular de novo en los pacientes que se someten a un bypass cardiopulmonar.³⁰

- **En pacientes con placas de ateroma**

Un sub-análisis del **JAPAN-ACS**, en pacientes diabéticos con un síndrome coronario agudo, 72 hs de tratamiento con dosis usuales de pitavastatina (4 mg/día) y atorvastatina (20 mg/día) mostró, por endoscopia y ultrasonografía tri-dimensional intravascular, una reducción significativa del volumen de la placa de ateroma y de sus características cualitativas al reducir el *core* lipídico de la placa.³¹ También en una población japonesa, en el estudio **COSMOS**, con angina crónica estable, rosuvastatina redujo efectivamente el volumen de la placa, incluso en aquellos que previamente recibieron otros hipolipemiantes.³²

El incremento del índice de masa corporal (predictor independiente del cambio de volumen de una placa) atenúa la regresión de la aterosclerosis coronaria que se alcanza con pravastatina.³³

Análisis angioscópicos seriados en pacientes con enferme-

dad arterial coronaria documentada tratados con atorvastatina, demostraron pérdida precoz del *core* lipídico de la placa, y por IVUS el análisis volumétrico mostró la subsecuente regresión de la placa. Estos cambios son indicativos de la menor vulnerabilidad de la placa.³⁴

- **En pacientes con hipertensión pulmonar**

En modelos animales con hipertensión pulmonar (HTP), simvastatina redujo los niveles de presión en arteria pulmonar e indujo regresión la hipertrofia ventricular derecha. 80 mg/día de simvastatina agregada a la terapia convencional, redujo mínima y transitoriamente la masa ventricular derecha y también los niveles de NT-proBNP en sujetos con HTP³⁵, efecto beneficioso que no se pudo sostener en el seguimiento a 12 meses.

- **En pacientes programados para cirugía cardiovascular**

La administración pre-operatoria de estatinas se asoció con menor riesgo post-operatorio de delirium después de una cirugía de by pas cardiopulmonar.³⁶

- **En pacientes diabéticos**

Es conocido el efecto cardioprotector de las estatinas en esta población y que estos fármacos disminuyen la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular. En estos pacientes, la combinación de simvastatina con fibratos no es superior a la terapia con solo simvastatina en la reducción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Estos resultados no sostienen el uso rutinario de la terapia combinada para reducir el riesgo cardiovascular.³⁷

En relación al modo de empleo, 20 mg diarios de atorvastatina comparado con 20 mg de atorvastatina administrada en días alternos, ejercen similar efecto sobre el colesterol LDL y sobre los niveles altos de PCR ultrasensible.³⁸

- **En pacientes portadores del virus de la hepatitis C y el VIH**

Estudios in vitro demuestran que las estatinas inhiben la replicación del virus de la hepatitis C y que tienen efecto sinérgico con el interferón alfa recombinante. Ochenta mg/día de fluvastatina no incrementaron la respuesta virológica sostenida, aunque si la respuesta virológica rápida.³⁹

- **En mujeres con síndrome de ovario poliquístico**

Atorvastatina (20 mg/día) es efectiva en reducir la inflamación, la hiperandrogenemia bioquímica y los parámetros metabólicos del síndrome del ovario poliquístico.⁴⁰

- **En enfermedad cerebrovascular (ECV)**

En el estudio JUPITER, en sujetos aparentemente sanos, con colesterol <130mg/dl y PCR >2.0mg/dl, el empleo de 20 mg de rosuvastatina redujo a la mitad la incidencia de ictus isquémico en el seguimiento a 5 años.⁴¹

En aquellos pacientes que ya sufrieron ECV las estatinas

también reducen la recurrencia de ictus isquémico.⁴² Un meta análisis, que incluyó 25709 pacientes, con altas dosis de atorvastatina se redujo de manera significativa el riesgo relativo de ictus isquémico.⁴³ A su vez, en los pacientes que presentaron un hematoma intraparenquimatoso y tomaban previamente estatinas, la tasa de mortalidad y de discapacidad fue menor.⁴⁴ Es de destacar también que en pacientes tratados con altas dosis de atorvastatina (80 mg/día), con y sin enfermedad en el territorio de las carótidas, en ambos grupos se redujeron los episodios isquémicos cerebrales.⁴⁵

- **En pacientes con trombosis arterial y venosa**

En sujetos <70 años con colesterol LDL <3.4 mmol/L, 40 mg de simvastatina durante 3 meses, redujo los niveles de PCR ultrasensible, mejoró la tasa de recanalización del vaso obstruido, con menor tiempo de lisis del coágulo y mayor susceptibilidad a la misma.⁴⁶

En enfermedad tromboembólica venosa, en 17802 pacientes que tomaron 20 mg/día de rosuvastatina, durante una media de 1.9 años, se logró una significativa reducción en la ocurrencia de trombosis venosa profunda.⁴⁷

En pacientes que tomaban estatinas previamente a que ocurra un infarto agudo de miocardio, al tratar de reperfundir farmacológicamente estos pacientes con un agente fibrinolítico, en ventana terapéutica menor a 12 horas del inicio de los síntomas, hubo una reducción significativa en el tamaño del infarto y en una mayor tasa de éxitos en lograr una recanalización efectiva.⁴⁸

EFFECTOS ADVERSOS

Mas allá del efecto beneficioso en la reducción de los niveles de colesterol LDL y de la B-apolipoproteína, atorvastatina en dosis creciente de 10, 20, 40 y 80 mg/día, incremento de manera significativa la insulinemia en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada, consistentes con un cuadro de **insulinoreistencia**.⁴⁹

En pacientes con historia de infarto de miocardio, con rango de edades de 18-80 años, al comparar 20 vs 80 mg de simvastatina durante un año, la reducción de eventos vasculares mayores fue del 6%, hallazgo similar a otros estudios, con un incremento del 0.9% de la tasa de **miopatías** con la dosis diaria de 80 mg de simvastatina.⁵⁰

La terapia intensiva con estatinas desde la admisión misma de un síndrome coronario agudo, tiene efectos inmediatos en el monitoreo de los lípidos. Atorvastatina (80 mg) redujo los niveles de colesterol total (6%) en la mañana siguiente, pero en contraste se incrementaron los niveles de **triglicéridos** (20%).⁵¹

En un estudio de cohorte prospectivo, los efectos adversos no deseados, fueron similares con todos los tipos de estatinas, excepto la **disfunción hepática** cuyo riesgo fue mayor con fluvastatina. El efecto dosis-respuesta fue evidente para la insuficiencia renal aguda y la disfunción hepática. Todos los efectos adversos persistieron mientras se mantuvo el tratamiento, fueron más marcados durante el primer año, y

son reversibles al suspender el fármaco.⁵²

En el **Heart Protection Study (HPS)** 20536 pacientes de alto riesgo del Reino Unido, con enfermedad vascular y/o diabetes, tratados con simvastatina 40 mg/día, durante 5 años, la incidencia de miopatía fue muy baja (<0.1%). El riesgo de hepatitis, fue casi indetectable, por tal motivo el monitoreo rutinario de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con simvastatina 40 mg/día no se justifica.⁵³

Es aún tema de debate, si las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) junto a sus efectos pleiotrópicos se asocian tanto a riesgo aumentado como disminuido de padecer **cáncer**.⁵⁴

En resumen, los efectos adversos con el uso de estatinas son mínimos, reversibles al suspender el fármaco, no requieren de tratamiento específico alguno, y tampoco comprometen la vida de los pacientes.

COSTO-BENEFICIO

El tratamiento con atorvastatina en comparación con simvastatina, en empleados activos de USA (18 a 64 años de edad) se asoció con reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, de los costos indirectos en salud, con una diferencia mínima en los costos totales.⁵⁵

Desde una perspectiva canadiense, el estudio **IDEAL** en 8888 pacientes con infarto de miocardio previo con un seguimiento promedio de 4.8 años, atorvastatina en dosis alta (80 mg/día) fue costo efectiva en comparación con simvastatina a dosis estándar (20-40 mg/día).⁵⁶ A su vez el tratamiento intensivo con atorvastatina (80 mg) es costo efectivo en comparación con atorvastatina (10 mg) en pacientes canadienses con enfermedad coronaria estable.⁵⁷

CONCLUSIONES

- En prevención primaria, bajas dosis de estatinas son efectivas frente a cualquier factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Sus efectos adversos son mínimos y revierten al suprimir el tratamiento.
- Para reducir las complicaciones cardiovasculares deben de emplearse altas dosis.
- Las altas dosis de estatinas son bien toleradas y también lo son costo-efectivas.

BIBLIOGRAFÍA

- Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, et al. Effects of atorvastatin on arterial stiffness in chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (3): 235-41.
- Kendrick J, Shlipak MG, Targher G, et al. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss: a post hoc analysis of the Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (1): 42-9.
- Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (8): 870-9.
- Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (12): 3748-54.
- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004; 110 (12): 1557-63.
- Nanayakkara PW, van Guldener C, ter Wee PM, et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167 (12): 1262-70.
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Lahera V, et al. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (12 Suppl 3): S 231-5.
- Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, et al. In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (2): 337-44.
- Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al.; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138 (2): 98-104.
- Van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, et al. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (11): 2152-7.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360 (14): 1395-407.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181-92.
- Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, et al. Influence of simvastatin on aspects of thrombogenesis in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23 (3): 260-6.
- Burmeister JE, Miltersteiner DR, Campos BM. Rosuvastatin in hemodialysis: short-term effects on lipids and C-reactive protein. *J Nephrol* 2009; 22 (1): 83-9.
- Mastalerz-Migas A, Reksa D, Pokorski M, et al. Comparison of a statin vs. hypolipemic diet on the oxidant status in hemodialyzed patients with chronic renal failure. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5 (Pt 1): 363-70.
- Lorgelly PK, Briggs AH, Wedel H, et al. CORONA Study Group. An economic evaluation of rosuvastatin treatment in systolic heart failure: evidence from the CORONA trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (1): 66-74.
- Arao K, Yasu T, Umemoto T, et al. Effects of pitavastatin on fasting and postprandial endothelial function and blood rheology in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2009; 73 (8): 1523-30.
- Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, et al. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 20.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376.
- Wu YW, Kao HL, Huang CL, et al. The effects of 3-month atorvastatin therapy on arterial inflammation, calcification, abdominal adipose tissue and circulating biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 (3): 399-407.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Rosuvastatin increased serum osteocalcin levels independent of its serum cholesterol-lowering effect in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Intern Med* 2009; 48 (21):1869-73.
- Gomes ME, Tack CJ, Verheugt FW, et al. Sympathoinhibition by atorvastatin in hypertensive patients. *Circ J* 2010; 74 (12): 2622-6.
- Gomes ME, Lenders JW, Bellersen L, et al. Sympathoinhibitory effect of statins in chronic heart failure. *Clin Auton Res* 2010; 20 (2): 73-8.
- Siński M, Lewandowski J, Ciarka A, et al. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial hypertension. *Kardiologia Pol* 2009; 67 (6):613-20.

25. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, et al. ASCOT Investigators. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension*. **2009**; 54 (5): 1009-13.
26. Nohria A, Psric A, Liu PY, et al. Statins inhibit Rho kinase activity in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis* **2009**; 205 (2): 517-21.
27. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, et al. Evidence for 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 (1): 131-8.
28. Rashid M, Tawara S, Fukumoto Y, et al. Importance of Rac1 signaling pathway inhibition in the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circ J* **2009**; 73 (2): 361-70.
29. He XZ, Zhou SH, Wan XH, et al. The effect of early and intensive statin therapy on ventricular premature beat or non-sustained ventricular tachycardia in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol J* **2010**; 17 (4): 381-5.
30. Kinoshita T, Asai T, Nishimura O, et al. Statin for prevention of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting in Japanese patients. *Circ J* **2010**; 74 (9): 1846-51.
31. Arai H, Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. JAPAN-ACS Investigators. More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome--subanalysis of JAPAN-ACS study. *J Atheroscler Thromb* **2010**; 17 (10):1096-107.
32. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. COSMOS Investigators. 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 (11): 2110-7.
33. Tani S, Nagao K, Anazawa T, et al. Association of body mass index with coronary plaque regression: 6-month prospective study. *J Atheroscler Thromb* **2009**; 16 (3): 275-82.
34. Hirayama A, Saito S, Ueda Y, et al. Qualitative and quantitative changes in coronary plaque associated with atorvastatin therapy. *Circ J*. **2009**; 73 (4): 718-25.
35. Wilkins MR, Ali O, Bradlow W, et al. Simvastatin Pulmonary Hypertension Trial (SiPHT) Study Group. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**; 181 (10): 1106-13.
36. Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, et al. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology* **2009**; 110 (1): 67-73.
37. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **2010**; 362 (17): 1563-74.
38. Keleş T, Akar Bayram N, Kayhan T, et al. The comparison of the effects of standard 20 mg atorvastatin daily and 20 mg atorvastatin every other day on serum LDL-cholesterol and high sensitive C-reactive protein levels. *Anadolu Kardiyol Derg* **2008**; 8 (6): 407-12.
39. Milazzo L, Caramma I, Mazzali C, et al. Fluvastatin as an adjuvant to pegylated interferon and ribavirin in HIV/hepatitis C virus genotype 1 co-infected patients: an open-label randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65 (4): 735-40.
40. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady AM, et al. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**; 94 (1): 103-8.
41. Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* **2010**; 121 (1): 143-50.
42. Chow D, Chen H, Glesby MJ, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* **2009**; 23 (16): 2133-41.
43. Fernández de Bobadilla J, Moreno R, Fernández C, Martínez A, et al. Effect of intensive treatment with atorvastatin versus standard doses of statins on the risk of stroke. A meta-analysis from five randomized trials including 25,709 patients. *Rev Neurol* **2009**; 48 (11): 561-5.
44. Leker RR, Khoury ST, Rafaeli G, et al. NASIS Investigators. Prior use of statins improves outcome in patients with intracerebral hemorrhage: prospective data from the National Acute Stroke Israeli Surveys (NASIS). *Stroke* **2009**; 40 (7): 2581-4.
45. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* **2008**; 39 (12): 3297-302.
46. Undas A, Topór-Madry R, Tracz W. Simvastatin increases clot permeability and susceptibility to lysis in patients with LDL cholesterol below 3.4 mmol/l. *Pol Arch Med Wewn* **2009**; 119 (6): 354-9.
47. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2009**; 360 (18): 1851-61.
48. Kiyokuni M, Kosuge M, Ebina T, et al. Effects of pretreatment with statins on infarct size in patients with acute myocardial infarction who receive fibrinolytic therapy. *Circ J* **2009**; 73 (2): 330-5.
49. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55 (12): 1209-16.
50. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. *Lancet* **2010**; 376 (9753): 1658-69.
51. Vondrakova D, Ostadal P, Kruger A. Immediate effect of intensive atorvastatin therapy on lipid parameters in patients with acute coronary syndrome. *Lipids Health Dis*. **2010**; 14: 9:71.
52. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* **2010**; 340: c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.
53. Armitage J, Bowman L, Collins R, et al. MRC / BHF Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin Pharmacol* **2009**; 9: 6. doi: 10.1186/1472-6904-9-6.
54. Gazerro P, Ciaglia E, Bifulco M. Statins and cancer-related mortality: An open question. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **2013**; Apr 30. doi: 10.1111/bcpt.12080.
55. Simpson RJ Jr, Signorovitch J, Birnbaum H, et al. Cardiovascular and economic outcomes after initiation of lipid-lowering therapy with atorvastatin vs simvastatin in an employed population. *Mayo Clin Proc* **2009**; 84 (12): 1065-72.
56. Wagner M, Lindgren P, Merikle E, et al. Economic evaluation of high-dose (80 mg/day) atorvastatin treatment compared with standard-dose (20 mg/day to 40 mg/day) simvastatin treatment in Canada based on the Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) trial. *Can J Cardiol* **2009**; 25 (11): e362-9.
57. Wagner M, Goetghebuer M, Merikle E, et al. Cost-effectiveness of intensive lipid lowering therapy with 80 mg of atorvastatin, versus 10 mg of atorvastatin, for secondary prevention of cardiovascular disease in Canada. *Can J Clin Pharmacol* **2009**; 16 (2): e331-45.