

**Review**

***A Review of the role of statins in the treatment of heart failure with the emphasis on the oxidative stress***

Ebrahim Salehifar

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, Email: salehifare@yahoo.com

(Received 5 June 2012; Accepted 31 July 2012)

---

***Abstract***

Cholesterol reduction by statins improves the survival of patients with the atherosclerotic cardiovascular diseases, though serum cholesterol level is normal or borderline.

In some studies, statins have been administered to the heart failure patients irrespective of their atherosclerosis state or LDL-levels. Statins may have favorable effects on the oxidative stress and the cardiac remodeling process. Due to the contradictory results of the studies, this review will briefly discuss the role of oxidative stress and inflammation in the heart failure, and then the effects of statins on the inflammatory mediators involved in the heart failure and the clinical trials assigned to the role of statins in the management of heart failure. Finally, considering the methodology of clinical trials, recommendations regarding the use of statins in heart failure patients will be presented.

***Keywords:*** Statin, Atherosclerosis, heart failure, oxidative

**J Clin Exc 2013; 1(1): 116-130 (Persian).**

## مروری بر نقش استاتین‌ها در درمان نارسایی قلبی با تأکید بر استرس اکسیداتیو

ابراهیم صالحی فر<sup>۱</sup>

### چکیده

کاهش کلسترول با استاتین‌ها، میزان بقاء بیماران را در بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی-عروقی افزایش می‌دهد حتی اگر کلسترول سرم نرمال و یا Borderline باشد. در برخی از مطالعات مستقل از وجود آترواسکروز در بیمار و تعیین سطح LDL-C برای بیماران مبتلا به نارسایی قلبی استاتین‌ها تجویز شده‌اند و تأثیر این داروها روی استرس اکسیداتیو و Cardiac remodeling مطرح شده است. با توجه به نتایج متناقض مطالعات انجام شده، در این مقاله به نقش استرس اکسیداتیو و التهاب در نارسایی قلبی اشاره خواهد شد و ضمن بیان تأثیر استاتین‌ها در واسطه‌های التهابی مؤثر بر نارسایی قلبی و بررسی مطالعات بالینی انجام شده در زمینه جایگاه استاتین‌ها در این بیماری، توصیه‌های لازم در خصوص تجویز استاتین‌ها در نارسایی قلبی با در نظر گرفتن متدولوژی کارآزمایی‌های بالینی انجام شده ارائه خواهد شد.

**واژه‌های کلیدی:** استاتین، آرتروسکروزیس، نارسایی قلبی، استرس اکسیداتیو

### مقدمه

استاتین‌ها داروهای ارزشمندی در درمان بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی-عروقی هستند و مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها به صورت پیشگیری اولیه (بیمارانی که شواهد بالینی بیماری کرونر را ندارند) و پیشگیری ثانویه (بیمارانی که بیماری مشخص کرونر دارند) کاهش می‌دهند حتی اگر میزان کلسترول سرم نرمال و یا Borderline باشد. در برخی از مطالعات مستقل

Email: salehifare@yahoo.com

۱. گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۳/۷ تاریخ ارجاع اصلاحات: ۱۳۹۱/۴/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۵/۱

می‌باشند که به شدت فعال و قادرند با سایر ملکول‌های بیولوژیک واکنش نشان دهند، لذا به آنها Reactive Oxygen Species (ROS) گفته می‌شود (۳).

برای مقابله با اثرات مخرب ترکیبات اکسیداتیو، سیستم آنتی اکسیدانی آنزیمی نظیر Superoxide Dismutase (SOD) و کاتالاز و چندین آنتی اکسیدان غیرآنزیمی شامل ویتامین E، بتا کاروتن و ویتامین C وجود دارد. در شرایط پاتولوژیک، میزان رادیکال‌های آزاد اکسیژن افزایش می‌یابد (استرس اکسیداتیو) که در به وجود آمدن طیف وسیعی از بیماری‌ها شامل نارسایی قلبی، آترواسکلروز و سرطان و نیز فرایند پیر شدن (Aging) نقش دارد (۴).

در مطالعات حیوانی مختلف نقش استرس اکسیداتیو در بروز نارسایی قلبی نشان داده شده است. افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش عوامل محافظت کننده شامل سوپراکساید دسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون ممکن است در این زمینه نقش داشته باشند. افزایش استرس اکسیداتیو در نارسایی قلبی می‌تواند به التهاب و اختلال اندوتلیال منجر شود که نقش مهمی در پیشرفت نارسایی احتقانی قلب (CHF) دارد (۵، ۶).

از وجود آترواسکلروز در بیمار و تعیین سطح LDL-C برای بیماران مبتلا به نارسایی قلبی استاتین‌ها تجویز شده‌اند و اثرات سودمندی از این داروها گزارش شده است (۱، ۲). از طرفی نگرانی‌هایی درباره ارتباط بین کاهش کلسترول سرم با پیامدهای نامطلوب در بیماران نارسایی قلبی ارائه شده که تردیدهایی را در خصوص کاربرد استاتین‌ها در بیمارانی که بیماری‌های آترواسکلروتیک قلب و عروق ندارند ایجاد کرده است. با توجه به اهمیت استرس اکسیداتیو و التهاب در پدید آمدن و پیشرفت نارسایی قلبی، ابتدا شواهدی در مورد اهمیت استرس اکسیداتیو در نارسایی قلبی ارائه خواهد شد و سپس در خصوص تأثیرات متنوع استاتین‌ها برای مقابله با استرس اکسیداتیو، به مطالعات بالینی انجام شده در رابطه با جایگاه استاتین‌ها در نارسایی قلبی سیستمولیک و دیاستولیک پرداخته خواهد شد و در نهایت بر اساس متدولوژی کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، توصیه‌های لازم برای تجویز استاتین‌ها در نارسایی قلبی ارائه خواهد شد.

### استرس اکسیداتیو و نارسایی قلبی

ترکیباتی نظیر آنیون سوپراکساید (O<sub>2</sub>) و پراکسید هیدروژن، محصولات جانبی متابولیسم هوازی بدن

نظر به اهمیت استرس اکسیداتیو در نارسایی قلبی و با توجه به این که برخی از عناصر کمیاب (Trace elements) نظیر روی و سلنیوم نقش آنتی اکسیدانتهی و برخی از عناصر نظیر مس در افزایش استرس اکسیداتیو مؤثر هستند. در مطالعات مختلفی برای بررسی اختلالات ناشی از این عناصر در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی پرداخته شده است (۷-۱۳). در مطالعه‌ای روی ۷۸ بیمار با نارسایی احتقانی شدید قلبی (کلاس ۳ و یا ۴ بر اساس تقسیم‌بندی NYHA) و با کسر ضربه‌ای کمتر از ۳۵ درصد نشان داده شد که سطح سرمی روی و نیز نسبت روی به مس در بیماران به‌طور معنی‌داری از داوطلبان سالم هم‌سان پایین‌تر بوده است (۷). بالا بودن میزان مس و نیز ارتباط بین افزایش مس و کاهش روی با شدت نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی ایسکمیک نشان داده شده است (۸). در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی اتساعی ایدیوپاتیک (Idiopathic Dilated Cardiomyopathy) نیز گرایش (Trend) کاهش غلظت روی گزارش شده است. گرچه غلظت مس در این بیماران تفاوتی با داوطلبان سالم نداشت اما نسبت روی به مس در بیماران به‌طور معنی‌داری کاهش داشته است (۹). اگرچه نتایج مطالعات مختلف در خصوص نقش

مس و روی در انواع نارسایی قلبی با تناقضاتی نیز همراه بوده ولی در اکثر مطالعات به نقش احتمالی عدم توازن این عناصر در بروز و یا پیشرفت انواع نارسایی قلبی تأکید شده است (۱۰). کمبود سلنیوم نیز ممکن است در بروز نارسایی مزمن قلبی نقش داشته باشد که مهم‌ترین مثال آن بیماری کشان (Keshan Disease) می‌باشد که نوعی کاردیومیوپاتی اندمیک در چین محسوب می‌شود (۱۱) که کاهش سلنیوم دریافتی جمعیت آن منطقه در بروز کاردیومیوپاتی نقش دارد. در مورد سلنیوم نیز اتفاق نظر وجود ندارد. اگرچه در برخی از مطالعات، پایین‌تر بودن میزان دریافت سلنیوم در رژیم غذایی و کاهش غلظت خونی آن در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در مقایسه با داوطلبان سالم گزارش شده (۱۲)، اما در مطالعه‌ای که اخیراً روی ۷۷ بیمار نارسایی احتقانی قلب و ۷۳ داوطلب سالم در استان مازندران انجام شده، تفاوت معنی‌داری در غلظت سلنیوم مشاهده نشده است (۱۳).

### استاتین‌ها و استرس اکسیداتیو

استاتین‌ها غیر از کاهش کلسترول اثرات متعدد دیگری نیز دارند که ممکن است در نارسایی قلبی مفید باشند (۱۴).

Remodeling قلب نقش دارد. در مطالعه‌ای نقش رزوواستاتین و آلوپورینول در سطح میلوپراکسیداز بیماران نارسایی قلبی بررسی شد. برخلاف آلوپورینول، رزوواستاتین 10 mg/day به مدت یک ماه سبب کاهش میلوپراکسیداز و نیز LDL اکسید شده گردید اما بر CD 40 و IL-6 تأثیری نداشت (۱۸). در مطالعه دیگری که اخیراً با هدف بررسی اثرات رزوواستاتین در Regeneration عروقی و بافتی و تأثیر آن روی عملکرد اندوتلیال و همودینامیک بیماران نارسایی قلبی انجام شد، تجویز 40 mg/day رزوواستاتین به مدت ۱۲ هفته در مقایسه با پلاسبو، سبب افزایش Circulating Endothelial Progenitor Cells (CPCs) و بهبود عملکرد اندوتلیال گردید. افزایش ۴۳ درصد فاکتور رشد مشتق از اندوتلیوم عروقی (VEGF)، کاهش ۲۷ درصد در LDL اکسید شده (oxLDL)، افزایش ۲۲ درصد در شمارش CPCs، افزایش اتساع با واسطه جریان خون [flow-mediated dilatation (FMD)] به میزان ۱۶ درصد و افزایش کسر ضربه‌ای (Ejection fraction) به میزان ۲۷ درصد از یافته‌های این مطالعه بوده است (۱۹).

در مطالعه‌ای که برای اولین بار تأثیر استاتین‌ها را در فعالیت اعصاب سمپاتیک بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلبی بررسی کرد بعد از یک

این داروها، اثرات شناخته شده آنتی اکسیدانی دارند و در مطالعات بالینی نشان داده شده که درمان کوتاه مدت با آتورواستاتین سبب کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد بیماران مبتلا به نارسایی قلبی می‌شود (۱۵). همچنین اثرات ضد آترواسکلروز، تثبیت کنندگی پلاک و ارتقاء عملکرد اندوتلیال این داروها سبب کاهش سندرم حاد کرونر (Acute Coronary Syndrome: ACS) شده، عوارض ایسکمی را در قلب نارسا کاهش می‌دهند (۱۶). همان‌طور که ذکر شد التهاب نقش مهمی در پیشرفت نارسایی احتقانی قلب (CHF) دارد و استاتین‌ها فعالیت سایتوکاین‌های پیش التهابی را کاهش می‌دهند.

نشان داده شده که درمان با آتورواستاتین در بیماران با کاردیومیوپاتی اتساعی، سبب کاهش IL-6 و (N-terminal pro B-NP-type brain natriuretic peptide) پس از ۲ ماه می‌شود و مسافت طی شده توسط بیمار در تست 6-MWT (تست پیاده روی طی ۶ دقیقه) افزایش و شدت نارسایی قلبی بیمار بر اساس تقسیم‌بندی انجمن قلب نیویورک (NYHA) در ۲ و ۶ ماه بعد از شروع درمان بهبود می‌یابد (۱۷).

میلوپراکسیداز آنزیمی است که ممکن است با پیشرفت و شدت بیماری نارسایی قلبی مرتبط باشد و از نظر مکانیسمی احتمالاً در التهاب و

نتایج برخی از مطالعات حاکی از آن است که بیماران مبتلا به نارسایی قلبی با کلسترول پایین تر، پیامدهای (Outcomes) نامطلوب تری داشته اند. در مطالعه‌ای گذشته نگر روی ۱۱۳۴ بیمار نارسایی قلبی کلاس ۳ و ۴ میزان بقاء بیماران با کلسترول پایین تر، کمتر از سایر بیماران بوده است و پایین بودن کلسترول به عنوان مارکر شدیدتر بودن نارسایی قلبی معرفی شد (۲۳).

در مطالعه دیگری شامل ۱۱۴ بیمار، افزایش کلسترول تام در بیماران نارسایی قلبی پیش بینی کننده بقاء بیماران بوده که مستقل از اتیولوژی CHF، سن، کسر ضربه‌ای بطن چپ و ظرفیت تحمل ورزش بوده است. مرگ و میر در بیماران با کلسترول کمتر از  $200\text{mg/dl}$  بالاتر بوده است (۲۴).

Horwich و همکاران (۲۰۰۸) در مطالعه‌ای روی ۱۷۷۹۱ بیمار مبتلا به نارسایی حاد قلبی نشان دادند که سطح کلسترول تام با مرگ و میر بیماران بستری در بیمارستان ارتباط دارد. افزایش هر  $10\text{mg/dl}$  کلسترول تام با ۴ درصد کاهش خطر مرگ و میر داخل بیمارستان همراه بوده است (۲۵).

با توجه به کاهش کلسترول توسط استاتین‌ها، نگرانی‌هایی در مورد تجویز این داروها در دوره

دوره ۶ ماهه، آتورواستاتین (که استاتینی لیپوفیل بر خلاف رزواستاتین که هیدروفیل می‌باشد) سبب بهبود عملکرد اعصاب سمپاتیک گردید (۲۰).

در نارسایی قلبی، استاتین‌ها ممکن است اثرات سودمندی را در پرفیوژن میوکارد داشته باشند اما نگرانی‌هایی در خصوص افزایش متابولیسم ناشی از استاتین‌ها وجود دارد هر چند در یک مطالعه پیشاهنگ با ۱۶ بیمار، از نظر پرفیوژن میوکارد و یا اختلال متابولیسمی اثرات مفید و یا مضر از رزواستاتین مشاهده نشد (۲۱).

در متآنالیزی که به منظور بررسی نقش استاتین‌ها در مارکرهای التهابی بیماران نارسایی احتقانی قلب انجام شد، ۱۰ مطالعه با تعداد ۶۰۵۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. درمان با استاتین‌ها با کاهش معنی‌دار CRP با حساسیت بالا soluble vascular cell adhesion molecule-1 و Reactive protein high-sensitivity C همراه بود هر چند در مورد IL-6 و TNF-a اثرات سودمندی از استاتین‌ها مشاهده نشد (۲۲).

## نگرانی‌های تجویز استاتین‌ها در نارسایی قلبی

الف. ارتباط بین کلسترول پایین و پیامدهای

نامطلوب در نارسایی قلبی

بیمارانی که هاپیرکلسترولمی ندارند و صرفاً به علت سایر اثرات مفید احتمالی آنها، استاتین دریافت می‌کنند وجود دارد. این که آیا کلسترول پایین نقش علیتی (Causative) دارد و یا این که صرفاً مارکری است که نشان دهنده اختلالات تغذیه‌ای قلب می‌باشد، مشخص نیست.

#### ب. ارتباط بین لیپوپروتئین‌ها و عفونت در

##### بیماران مبتلا به نارسایی قلبی

لیپوپروتئین‌ها ممکن است اندوتوکسین باکتری‌ها (لیپوپلی ساکاریدها) را از میان بردارند و نقش پیش‌گیری کننده‌ای در بروز عفونت داشته باشند. با کاهش لیپوپروتئین‌ها توسط استاتین‌ها، بیماران قلبی ممکن است بیشتر مستعد عفونت شوند و این موضوع نیز به‌عنوان یکی از نگرانی‌های تجویز استاتین‌ها در این گروه از بیماران مطرح شده است (۲۶).

#### ج. ارتباط بین تجویز استاتین‌ها و سطح

##### کوآنزیم Q<sub>10</sub>

یوبی کینون (Ubiquinone) کوآنزیمی است که در سوخت و ساز میتوکندری مؤثر است و کاهش آن ممکن است تأثیر منفی روی عضله قلب داشته باشد. استاتین‌ها، غلظت یوبی کینون (کوآنزیم Q<sub>10</sub>) را کاهش می‌دهند. نشان داده شد

که غلظت یوبی کینون به طور معکوس با مرگ و میز بیماران مرتبط می‌باشد. در مطالعه انجام شده MC murray و همکاران (۲۰۱۰) روی ۱۱۹۱ بیمار با عارضه Heart failure، بیماران مسن‌تر و با نارسایی پیشرفته‌تر قلبی، سطح Q<sub>10</sub> پایین‌تری داشتند و در آنالیز تک متغیره (Univariate)، مرگ و میز بیماران با سطح Q<sub>10</sub> پایین‌تر، بیشتر از بیماران بوده که سطح Q<sub>10</sub> بالاتری داشته‌اند، هر چند که در آنالیز چند متغیره (Multivariate)، چنین ارتباطی یافت نشد. رزوواستاتین سبب کاهش سطح کوآنزیم Q<sub>10</sub> شده اما روی پیامدها برای بیماران تأثیر منفی نداشت (۲۷).

در مطالعه Ashton و همکاران (۲۰۱۱) نیز اثرات سودمندی از رزوواستاتین مشاهده نشد که به کاهش کوآنزیم Q در بیماران تحت درمان با رزوواستاتین و نیز افزایش مارکرهای سرعت بازگردش (Turnover) کلاژن شامل Serum types 1 and III N-terminal procollagen peptide (PINP and PIIINP) نسبت داده شده است (۲۸).

#### مطالعات بالینی در خصوص استاتین‌ها

##### در نارسایی قلبی سیستمیک

الف: مطالعات حمایت کننده از نقش

##### استاتین‌ها در نارسایی قلبی

شواهد اولیه مبنی بر نقش استاتین‌ها در بیماران با نارسایی قلبی سیستمیک از مطالعات

نتیجه حاصل از تجویز استاتین با دوز بالا در مقایسه با دوز استاندارد حمایت کرد (۳۵).

در یک متآنالیز شامل ۱۱ مطالعه و ۵۹۰ بیمار، نشان داده شد که استاتین‌ها سبب کاهش LVESD (systolic diameter left ventricular end-)، BNP (B-type natriuretic peptide) و میزان شدت بالینی بیماری بر اساس تقسیم‌بندی NYHA می‌شوند. شواهد موجود نشان می‌دهند که استاتین‌ها سبب بهبود عملکرد قلبی، علایم بالینی و کاهش Remodeling بطن چپ می‌شوند (۳۶).

همچنین نشان داده شد که افزودن سیمواستاتین به لوسارتان سبب بهبود علایم بالینی و عملکرد بطن چپ در نارسایی احتقانی قلب می‌شود و ترکیب یک بلوک کننده آنژیوتانسین همراه با یک استاتین می‌تواند استراتژی درمانی مناسبی در CHF باشد (۳۷).

**ب: مطالعاتی که از نقش استاتین‌ها در نارسایی قلبی حمایت نمی‌کنند.**

بهترین داده‌ها در خصوص نقش درمان با استاتین در بیماران با نارسایی سیستولیک قلبی حاصل دو کارآزمایی تصادفی شده‌ای است که در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸ منتشر شده است. (CORONA و GISSI-HF) که هیچ‌کدام نتایج سودمندی را در پی نداشتند.

Observational و بر اساس آنالیز Post-hoc زیرگروه‌های دریافت کننده حاصل شده است. این مطالعات از تجویز استاتین‌ها در نارسایی قلبی حمایت می‌کنند (۲۹-۳۲).

در مطالعه Khush و همکاران (۲۰۰۷)، ۱۰/۰۰۱ بیمار مبتلا به بیماری کرونر satble، به صورت دوسوکور تحت درمان با دوز روزانه ۱۰ یا ۸۰ میلی‌گرم آتورواستاتین قرار گرفته به مدت ۴/۹ سال پیگیری شدند؛ نشان داده شد میزان بستری شدن بیماران با دوز بالاتر آتورواستاتین (۸۰ mg/day) کمتر از بیماران پیبوده که دوز پایین‌تر (۱۰ mg/day) را دریافت کرده بودند (۳۳).

در آنالیز Post hoc time-to-event نتایج مطالعه La RoSa و همکاران (۲۰۱۰) نیز نشان داده شد که بیماران که دوز روزانه ۸۰ mg دریافت می‌کردند عوارض دوم، سوم، چهارم و پنجم مشابه با کاهش احتمال بروز اولین عارضه در آنها بوده است. با توجه به در نظر گرفتن حوادث بعدی قلبی-عروقی در مطالعه TNT، اثرات سودمند استاتین‌ها بیش از میزانی است که در مطالعه TNT تخمین زده شده است (۳۴).

Tikkanen و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای اثرات سیمواستاتین ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم با آتورواستاتین ۸۰ mg/day را مقایسه نمودند،



در مطالعه Kjekshus و همکاران (۲۰۰۷)، ۵۰۱۱ بیمار (متوسط سن ۷۳ سالگی) با NYHA کلاس ۲ تا ۴ به‌طور تصادفی تحت درمان با رزوواستاتین (۱۰ mg/day) یا پلاسبو قرار گرفتند. متوسط سطح LDL-C در شروع مطالعه، mg/dl ۱۳۷ بوده، شرط ورود به مطالعه عدم نیاز به درمان با استاتین‌ها بوده است (به عبارت دیگر، بیماران استاتین را به علت هایپرکلسترولمی B دریافت نکرده بودند). میزان LDL-C در گروه رزوواستاتین کاهش یافت اما میزان «مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی»، «انفارکتوس میوکارد بدون مرگ و میر» و «استروک بدون مرگ و میر» تفاوتی با پلاسبو نداشت (۳۸).

آنالیز post-hoc روی نتایج ۳۶۶۴ بیماری که مقادیر پایه‌ای پیش ساز پپتیدناتریورتیک نوع مغزی (NT-proBNP) آنها موجود بود، نشان داد که بیماران نارسایی قلبی با دلایل ایسکمیک و NT-proBNP کمتر از ۱۰۳ pmol/l که مارکری از پیش آگهی بهتر می‌باشد، از رزوواستاتین استفاده می‌کنند (۳۹).

در مطالعه GISSI-HF، که دو سو کور تصادفی شده، کنترل شده با پلاسبو بود بی‌خطری و اثربخشی رزوواستاتین ۱۰ mg/day در ۲۲۸۵ بیمار با ۲۲۸۹ بیمار گروه پلاسبو طی

۳/۹ سال مقایسه شد. بیماران به نارسایی قلبی کلاس ۲ تا ۴ مبتلا بودند و متوسط سن آنها ۶۸ سال و کسر ضربه ای بطن چپ (LVEF)، ۳۳ درصد بود. در گروه رزوواستاتین، میزان LDL-C از ۱۲۹ mg/dl به ۸۹ mg/dl کاهش یافت اما پیامدهای عمده (Major outcomes) شامل «مرگ و میر با هر علتی» و یا «مرگ و میر و بستری شدن به علت بیماری‌های قلبی-عروقی» در هر دو گروه کاردیومیوپاتی ایسکمیک و غیرایسکمیک در بیماران گروه رزوواستاتین و پلاسبو تفاوتی نداشت (۴۰).

مطالعه Ghio و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که 3-n اسیدهای چرب اشباع نشده (PUFA) سبب کاهش مورییدیتی و مرگ و میر بیماران علامت‌دار HF با هر علتی می‌شوند و رزوواستاتین در این مورد نقشی ندارد. در مطالعه اکوکاردیوگرافی انجام شده، افزودن امگا-۳ به درمان‌های استاندارد نارسایی قلبی با بهبود کم اما معنی‌دار از نظر آماری عملکرد بطن چپ همراه بوده ولی رزوواستاتین اثر معنی‌داری را در پی نداشت (۴۱).

### استاتین‌ها در نارسایی قلبی دیاستولیک

داده‌های اولیه Observational از سودمندی استاتین‌ها در نارسایی قلبی دیاستولیک حمایت می‌کنند. در گزارشی شامل ۱۳۷ بیمار نارسایی

مطالعه بزرگ تصادفی شده CORONA و GISSI-HF نشان دادند که استاتین‌ها در بیماران با نارسایی قلبی سیستولیک با یا بدون بیماری عروق کرونر و متوسط کسر ضربه‌ای کمتر یا مساوی ۳۳ درصد مفید نمی‌باشند. در بیمارانی که نارسایی قلبی خفیف دارند و کسر ضربه‌ای آنها کمتر از ۳۵ درصد است و نیز در نارسایی قلبی دیاستولیک، استاتین‌ها تنها در صورت وجود اندیکاسیون‌های استاندارد نظیر بیماری‌های آترواسکلروتیک و یا بالا بودن LDL-C توصیه می‌شوند. در صورت عدم وجود اندیکاسیون‌های تأیید شده و رسمی، فعلاً تجویز استاتین‌ها جهت درمان روتین نارسایی قلبی سیستولیک و دیاستولیک توصیه نمی‌شود.

## References:

1. Deedwania PC, Javed U. Statins in failure. *Cardiol Clin* 2008; 26 (4): 573-87.
2. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Haveranek EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation*. 2006; 113(8):1086-92.
3. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*. 2003; 108(16):1912-6.
4. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*. 1997; 337(6): 408-16.

قلبی دیاستولیک که LVEF، مساوی یا بیش از ۵۰ درصد داشته‌اند و بیماری شناخته شده کرونری، بیماری دریچه‌ای قابل توجه و یا نارسایی پیشرفته کلیوی نداشته‌اند درمان با استاتین با مرگ و میر کمتر بیماران همراه بوده است (۴۲).

مطالعات تصادفی شده جهت تأیید و تثبیت این نتایج مورد نیاز است به خصوص آنکه در بیماران با نارسایی قلبی سیستولیک، اثرات اثبات شده قطعی حاکی از مؤثر بودن استاتین‌ها وجود ندارد (۴۳).

## نتیجه‌گیری

علی‌رغم شواهد قوی از سودمندی استاتین‌ها در اکثر زیر گروه‌های بیماران قلبی-عروقی، دو

5. Dhalla AK, Singal Pk. Antioxidant changes in hypertrophied and failing guinea pig hearts. *Am J Physiol*. 1994; 266 (4Pt2): H 1280-5.
6. Hill MF, Singal PK. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 96 (7): 2414-20.
7. Ghaemian A, Salehifar E, Jalalian R, Ghasemi F, Azizi S, Masoumi S, et al. Zinc and copper levels in severe heart failure and the effects of atrial fibrillation on the zinc and copper status. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 143(3):1239-46.

8. Shokrzadeh M, Ghaemian A, Salehifar E, Aliakbari S, Saravi SS, Ebrahimi P. Serum zinc and copper levels in ischemic cardiomyopathy. *Boil Trace Elem Res.* 2009; 127 (2): 116-23.
9. Salehifar E, Shokrzadeh M, Ghaemian A, Aliakbari S, SaediSaravi SS. The study of Cu and Zn serum levels in idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCMP) patients and its comparison with healthy volunteers. *Biol Trace Elem Res.* 2008; 125 (2): 97-108.
10. Ghaemian A, Salehifar E, Shokrzadeh M. Zinc and copper in different types of heart failure. *Trace Elem Electoly.* 2010; 27 (2): 57-64
11. Ge k, Yang G. the epidemiology of Se deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr.* (Suppl) 1993; 259S-263 S.
12. de Lorgeril M, Salen P, Accominotti M, Cadau M, Steghens JP, Boucher F, et al. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. Insights into the potential importance of Se in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:661-669.
13. Ghaemian A, Salehifar E, Shiraj H, Babae Z. A comparison between selenium concentrations in congestive heart failure patients and those of healthy volunteers, the J Tehran Univ Heart Cent. 2012 (Zn p vss Manuscript).
14. Rosenson RS. Mechanism of benefit of lipid lowering in patients with coronary heart disease, *Up To Date.* 19.1, 2011.
15. Greig D, Alcaino H, Castro PF, Garcia L, Verdejo HE, Navarro M, et al. xanthine-oxidase inhibitors and statins in shronic heart failure: effects on vascular parameters. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(4): 408-13.
16. Masoudi FA. Statins for ischemic systolic heart failure. *N Eng J Med.* 2007; 357 (22): 2301.
17. Bielecka-Dabrowa A, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. the influence of atorvastation on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cariomyopathy. *Med Sci Monit.* 2009; 15 (12): MS 12-23.
18. Andreou I, Tousoulis D, Miliou A, Tentolouris C, Zisimos K, Gounari P, et al. Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: a rabdomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2010; 210(1): 194-8.
19. Erbs S, Beck EB, Linke A, Adams V, Gielen S, kräkel N, et al. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double- blind, and placebo-controlled study. *Int J Cardiol.* 2011; 146(1): 56-63.
20. Tsutamoto T, Sakai H, Ibe K, Yamaji M, Kawahara C, nakae I, et al. Effect of atorvastatin vs. rosuvastatin on cardiac sympathetic nerve activity in non-diabetic patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2011; 75 (9): 216-6.
21. Van der Harst P, slart RH, Tio RA, Dunselman PH, Willemsen AT, Van den Heuvel Af, et al. CORONA Study Group. Effects of rosuvastatin on coronary reserve and metabolic nmismatch in patients with heart failure (from the CORONA Study). *Am J Cardiol.* 2010; 105(4): 517-21.
22. Zhang L, Zhang S, Jiang H, Sun A, Wang Y, Zon Y, et al. Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of rabdomized controlled trials. *Arch Med Res.* 2010; 41(6): 464-71.
23. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low Serum total of

- cholesterol is associated with marked increase in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2002; 8 (4): 216-24.
24. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (11):1933-40.
25. Horwich TB, Hernandez AF, Dai D, Yancy CW, Fonarow GC. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2008; 156 (6): 1170 -6.
26. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet.* 2000; 356 (9233): 930-3.
27. McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H, Cleland JG, Lindberg M, Hjalmarson A, et al. CORONA study Group. Coenzyme Q 10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatinmultional study in heart failure). *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(15): 1196-204.
28. Ashton D, Windebank E, Skiba M, Reid C, Schneider H, Rosenfeldt F, et al. why did high-dose rosuvastatin not improve cardiac remodeling in chronic heart failure? Mechanistic insights from the UNIVERSE study. *Int J Cardiol.* 2011; 146(3): 404-7.
29. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patents with ischemic and nonischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(4): 415-26.
30. Horwich TB, Maclellen WR, fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non – ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (4): 642-8.
31. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al. PROVE IT-TIMI 22 Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure an acute coronary syndrome in the PROVE IT- TIMI 22 atudy. *J Am coll Cardiol.* 2006; 47 (11): 2326-31.
32. Domanski M, Coady S, Fleg J, Tian X, Sachdev V. Effect of statin therapy on survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (from the Beta- blocker Evaluation of survival Trial [BEST]). *Am J Coll Cardiol.* 2007; 99 (10):1448-50.
33. Khush KK, waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, et al. Dffect NK. Effect of high-dose atirvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation.* 2007;115(5): 576-83.
34. LaRosa JC, Deedwania PC, Shepherd J, wenggr, wenger NK, Greten H, Demicco DA, et al. TNT Investigators. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Tretingth New Targets [TNT] tria J) *Am J Coll Cardiol.* 2010; 105(3): 283-7.
35. Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R, Holme I, Cater NB, Faergeman O, et al. Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR; IDEAL Investigators. Total cardiovascular didease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Dectease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (25): 2353-7.
36. Zhang L, Zhang S, Jiang H, Sun A, Zou Y, Ge J. Effects of statin treatment on cardiac function in patients with chronic heart failure: a meta – analysis of randomized controlled trials. *J Am Clin Cardiol.* 2011; 34(2):117-23.

37. Maejima Y, Nobori K, Ono Y, Adachi S, Suzuki J, Hirao K, et al. Synergistic effect of combined HMG-cCoA reductase inhibitor and angiotensin-II receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure: the HF-COSTAR trial Heart Failure by Coadministration of Statin and Angiotensin –II Resseptor Blocker (HF-COSTAT) Trial Investigators *Circ J.* 2011; 75 (3): 589-95.
38. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart faifure. *N Engl J Med.* 2007; 357 (22): 2248-61.
39. Clelamd JG, McMurray JJ, Kjeksgus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, et al. CORONA Study Group. Plasma concentration of amino – terminal pro– brain catruretic natriuretic ootide in chronic heart failure : prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (20): 1850-9.
40. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GLSSI-HF trial): a randomised, doucebo – controlled trial. *Lancet.* 2008; 372 (9645): 1231-9.
41. Ghio S, Scelsi L, Latini R, Masson S, Eleuteri E, Palvarini M, et al. GLSSL –HF investigarors. Effects of n – 3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI –HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12 (12): 1345-53.
42. FukutaH, sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005; 112 (3): 357-63.
43. Deedwania PC. Statin therapy in patients with heart failure. *Up To Date.* 19.1, 2011.



## سوالات:

۱- کدام گزینه در خصوص نقش استاتین‌ها در درمان بیماری‌های آترواسکلروتیک قلبی - عروقی صحیح می‌باشد؟

الف) در بیماران اولیه آترواسکلروتیک با و بدون شواهد بالینی بیماری عروق کرونر سبب کاهش مرگ و میر می‌شوند.

ب) در پیشگیری اولیه، اگر کلسترول سرم نرمال باشد تأثیری در کاهش مرگ و میر نخواهد داشت.

ج) در پیشگیری ثانویه، اگر کلسترول سرم نرمال باشد تأثیری در کاهش مرگ و میر نخواهد داشت.

د) در پیشگیری اولیه و ثانویه اگر کلسترول سرم Borderline باشد تأثیری در کاهش مرگ و میر نخواهد داشت.

۲- کمبود کدام یک از عناصر زیر در کاردیومیوپاتی بیماری کشان (Keshan Disease) نقش دارد؟

الف) مس

ب) روی

ج) سلنیوم

د) منگنز

۳- کدام یک از آنزیم‌ها در تشدید التهاب نقش دارند؟

الف) میلوپراکسیداز

ب) سوپراکسید دسموتاز

ج) کاتالاز

د) تمام موارد

۴- کدام یک از گزینه‌های زیر به عنوان نگرانی در خصوص تجویز استاتین‌ها در نارسایی قلبی محسوب می‌شود؟

الف) کاهش کوآنزیم Q10

ب) ارتباط بین کلسترول پایین و outcome های نامطلوب

ج) کاهش نقش لیپوپروتئین‌ها در پیش‌گیری از عفونت

د) تمام موارد

۵- در مطالعه The GISSI trial، چه نتیجه‌ای درخصوص نقش n-3 اسیدهای چرب اشباع نشده

(PUFA) حاصل شده است؟

الف) کاهش مرگ و میر بیماران

ب) کاهش موربیدیتی

ج) بهبود عملکرد بطن چپ

د) تمام موارد

۶- در مورد تأثیر استاتین‌ها در نارسایی قلبی دیاستولیک، گزینه صحیح کدام است؟

الف) در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده سبب مرگ و میر شده‌اند.

ب) در مطالعات observational، سبب کاهش مرگ و میر شده‌اند.

ج) هیچ تأثیری در کاهش مرگ و میر نداشته‌اند.

د) مطالعه‌ای از استاتین‌ها در نارسایی قلبی دیاستولیک منتشر نشده است.

۷- کدام گزینه درخصوص مصرف آتورواستاتین در بیماری مبتلا به نارسایی قلبی سیستولیک و Ejection

Fraction برابر ۴۰٪ و کلسترول نرمال صحیح است؟

الف) مصرف آتورواستاتین توصیه نمی‌شود.

ب) دوز پائین آتورواستاتین (۲۰-۱۰ mg/day) می‌تواند در جلوگیری از Cardiac Remodeling مفید

باشد.

ج) مصرف کوتاه مدت (۳ تا ۶ ماه) آن توصیه می‌شود.

د) در صورت هم‌زمانی با نارسایی قلبی دیاستولیک توصیه می‌شود.

۸- کدام یک از اثرات زیر در مورد استاتین‌ها مطرح شده است؟

الف) آنتی‌اکسیدانتهی

ب) اثرات ضد اترواسکلروز و تثبیت‌کنندگی پلاک

ج) کاهش فعالیت سایتوکین‌های پیش‌التهابی

د) تمام موارد



۹- کدام یک از موارد زیر در خصوص یونی کینون صحیح است؟

الف) سوخت و ساز میتوکندری را کاهش می‌دهد.

ب) تأثیر منفی روی عملکرد عضله قلب دارد.

ج) سطح آن در بیماران مسن‌تر و با نارسایی پیشرفته‌تر قلبی، پایین‌تر است.

د) استاتین‌های لیپوفیل مقدار آن را افزایش می‌دهند.

۱۰- نتیجه مطالعات CORONA و GISSI-HF به عنوان مطالعات بزرگ تصادفی شده در زمینه مصرف استاتین‌ها

در نارسایی قلبی چیست؟

الف) مصرف استاتین‌های هیدروفیل در نارسایی قلبی توصیه شده است.

ب) مصرف استاتین‌ها صرفاً در صورت وجود سایر اندیکاسیون‌های تأیید شده توصیه شده است.

ج) مصرف استاتین‌های با نیمه عمر طولانی‌تر توصیه شده است.

د) مصرف استاتین‌ها در صورت سن بالاتر از ۵۰ سال توصیه شده است.