

HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİNİN PLEİOTROPİK ETKİLERİ

PLEIOTROPIC EFFECTS OF HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS

Ali Murat İRAT, Aşlı CEYLAN IŞIK

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan-Ankara,
TÜRKİYE

ÖZET

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, kolesterol düşürücü etkileri nedeniyle dislipidemi tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin, kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarında azalma oluşturdıklarını göstermektedir. Bu kısa derleme yazısında, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin, kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri, onların kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, endotel, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, vasküler düz kas

ABSTRACT

HMG-Co a reductase inhibitors are used in dyslipidemia for their cholesterol lowering effect. Recent studies suggest that, HMG-Co a reductase inhibitors reduced cardiovascular morbidity and mortality independent of their cholesterol lowering effect. In this short review, the non-cholesterol lowering effects of HMG-Co A reductase inhibitors on cardiovascular system are discussed.

Key Words: Atherosclerosis, endothelium, HMG-Co a reductase inhibitors, vascular smooth musc

GİRİŞ

Hipertansiyon, diyabet, yaş, cinsiyet gibi geleneksel risk faktörlerinin yanısıra kardiovasküler hastalık riskinin ateroskleroz nedeniyle geliştiği de bilinmektedir (1). Ateroskleroz oluşumu bir çok faktöre bağlı olmakla birlikte, artmış serum kolesterol düzeyleri ile aterosklerotik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (2, 3, 4, 5). Son zamanlarda, geniş hasta gruplarında yapılan klinik çalışmalar, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler), hiperkolesterolemisi ve ateroskleroza olan hastalarda, koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığını azalttıklarını göstermiştir (6, 7, 8). 3-Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A (HMG-KoA) Redüktaz inhibitörlerinin (Statinler) lipid düşürücü etkinliklerinin yanısıra endotel fonksiyonları, inflamasyon ve koagülasyon olaylarında belirgin bir pleotropik etkinlik gösterdikleri de saptanmıştır (9).

Statin tedavisiyle, kullanılan statinin dozuna ve türüne bağlı olarak hastaların kolesterol düzeylerinde (10) ve kolesterol üretiminde (11) belirgin bir azalma saptanmıştır. Serum kolesterol düzeyinin koroner aterosklerotik hastalıklarla yakın ilişkisi, statinlerle sağlanan kolesterol düşürücü etkinin kardiyovasküler hastalıklardaki yararlı etkilerinin temelini oluşturduğu olgusunu ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte, yapılan geniş çaptaki klinik çalışmalardan elde edilen alt-grup analizleri, statinlerin yararlı etkilerinin, kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak oluştuğunu ortaya koymaktadır. Statinlerin iskemik myokardı koruyucu etkinliklerinin olduğu da belirtilmektedir (12). Buna ek olarak yapılan meta-analizler de, statinlerle tedavi edilen hastaların, diğer kolesterol düşürücü ilaçlarla tedavi edilenlere göre daha az myokard infarktüsü geçirme riskine sahip olduğunu göstermektedir (13, 14).

Statin tedavisinin kolesterole bağımlı olmayan etkileri aterojenik lezyonların boyutlarında küçülmeye neden olduğunu gösteren anjiyografik çalışmalarla da desteklenmiştir. “Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)” anjiyografik çalışmasında, statinle birlikte safra asidi bağlayan reçineler verilerek, aterosklerotik lezyon büyüklüğündeki değişim oranı %0.7 olarak saptanmış ve koroner hastalıklardaki azalma oranı ise %70 olarak bulunmuştur (13, 15). Buna karşın, “Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)” çalışmasında, akut koroner iskemiden sonra 16 hafta uygulanan statin tedavisinin, iskemik olayların tekrarlanma oranını azalttığı bulunmuştur (16). Serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) kolesterolünün azalmasına bağlı olarak plak stabilitesinde ve lezyon büyüklüğünde belirgin bir iyileşme sağlanabilmesi için belirtilen bu sürenin kısa olduğu bildirilmektedir. Ayrıca statinlerin, serum kolesterol düzeylerinin artmasıyla ilişkili olmayan iskemik felçlerin görülme sıklığını da azalttığı gösterilmiştir. Bütün bu klinik sonuçlar kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız

olarak, vasküler dokuda endotel disfonksiyonu düzeltmek (17), aterogenezi azaltmak, antiinflamatuvar (18) ve antitrombotik etkileri (18) gibi direkt etkilerinin (pleiotropik etkiler) varlığını göstermektedir.

Statinlerin Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Endotel hücreleri vasküler sistemin homeostazında rol oynayan, hücresel bütünlüğün sürekliliğini sağlayan ve vasküler sistemin tonüsünü düzenleyen önemli bir otokrin ve parakrin organdır. Çeşitli endojen ve eksojen faktörler nedeniyle vasküler endotelyumun fonksiyonlarında bozukluk görülebilir. Bu faktörlerden birisi de ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunan hiperkolesterolemidir. Hiperkolesterolemi ile endotelial fonksiyon bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz gelişiminin ilk ve en önemli göstergesidir (19, 20). Endotelial fonksiyon bozukluğunun en önemli karakteristiği ise endotel hücrelerinden salgılanan Nitrik Oksid (NO) yapımındaki, salınımındaki ve etkinliğindeki azalmadır. Endotelial NO'nun vasküler gevşemeyi düzenleyerek, trombosit agregasyonunu ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe ederek aterojenik pek çok fizyopatolojik olguyu giderdiği gösterilmiştir.

Statinler plazmada DDL düzeylerini düşürmek ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeylerini artırmak suretiyle (21) endotel fonksiyonu düzeltebilir. Bazı çalışmalarda, endotel fonksiyonunun düzelmesinin, serum kolesterol düzeylerinin düşmesinden daha önce ortaya çıktığı da görülmüştür (22, 23); bu da, endotel fonksiyonu düzenleyici etkide, kolesterol düşürücü etkiye ek bazı etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Ayrıca statinler, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini arttırarak (24, 25) ya da oksidatif stresi azaltarak (26), NO biyoyararlanımını arttırmaktadır. Statinler, endotel fonksiyonunu bozan hipoksi ve okside-DDL bulunan ortamlarda da eNOS aktivitesini düzeltmektedir (27, 28, 24). Doku tipi plasminojen aktivatör yapımını arttırıp (29), endotelin-1 yapımını inhibe etmeleri de (30) ya da kalp dokusunda olduğu (31) gibi doku seviyelerini düşürmeleri de endotel fonksiyonu üzerine pozitif etkilerinden sayılmaktadır.

Statinlerin Ras ve Rho izoprenilasyonu üzerine etkisi, farnesilpirofosfat (FPF) ve geranilgeraniolpirofosfat (GGPF) ile giderilebilirken, eNOS ekspresyonu üzerine etkisi yalnızca GGPP ile giderilmektedir. Bununla birlikte, statinler gen transkripsiyonunu etkilemeden, eNOS ekspresyonunu, eNOS mRNA yarı ömrünü uzatarak artırır (32).

Statinlerin endotel fonksiyonu düzeltici etkilerinin oluşmasında rol aldığı ileri sürülen diğer bir mekanizma antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Statinler, endotel-kaynaklı gevşemeleri, süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) oluşumunu inhibe ederek arttırır (26); bununla birlikte, lipid düşürücü etkileriyle vasküler oksidatif stresi zaten

azaltmaktadırlar (33, 34). Örneğin atorvastatinin aktif metabolitinin antioksidan etkinlik göstererek membran kolesterol birikimini azalttığı gösterilmiştir (9). Statinler, Rac-1 aracılı NADH oksidaz aktivitesini inhibe ederek ve anjiotensin tip-1 reseptör ekspresyonunu azaltarak vasküler düz kasta anjiotensin 2 ile indüklenen serbest radikal üretimini azaltmaktadır (35). NO, ROT tarafından inaktive edildiğinden statinlerin antioksidan özelliği NO'nin endotelial fonksiyonu düzeltici etkilerine katkıda bulunmaktadır (36, 37).

Vasküler Düz Kas Hücre Proliferasyonu

Vasküler düz kas hücre proliferasyonu vasküler lezyon patogeneğinde önemli bir olaydır. Hücresel proliferasyonun artmasıyla birlikte vasküler yataklarda belirgin bir kalınlaşma görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar, statinlerin, transplant-ateroskleroz gibi immunolojik kaynaklı vasküler proliferatif hastalıkları azalttığını göstermiştir (38, 39). Statinlerin sağladığı izoprenoid inhibisyonu, düz kas hücrelerinde trombosit türevli büyüme faktörü ile indüklenen DNA sentezini azaltmakta (40) ayrıca statinlerin pleotropik etkinliğine aracılık etmektedir (41).

Küçük GTP-bağlayan proteinler olan Ras ve Rho, membran lokalizasyonu ve aktivasyonu için posttranslasyonel modifikasyonu gerektirdiğinden ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol aldığından, statinlerin direkt düz kas antiproliferatif etkileri için olası temeli oluşturur. Ras mitojen ile aktifleşen protein kinaz yolağını aktive ederek hücre döngüsünü ilerletirken (42), Rho hücresel proliferasyon yapar (43). Statinlerle inhibe olan vasküler düz kas hücre proliferasyonu, FPP ya da DDL-kolesterol ile değil, GGPP ile giderilebilir (40). Rho kaynaklı trombosit türevli büyüme faktörü ile indüklenen vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve statinlerle sağlanan Rho inhibisyonu, statinlerin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edici etkisinin temelini oluşturur.

Statinlerin Trombosit Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Bilindiği gibi trombositler akut koroner sendromların oluşumunda önemli roller oynamaktadır (44). Akut koroner sendromlarda plak ve vasküler hasar alanında akut trombus oluşumunun gözlemlendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (45).

Trombositlerin aktive olmasına neden olan faktörlerden birisi de hiperkolesterolemidir. Hiperkolesteroleminin trombosit reaktivitesini artırdığı daha önce belirlenmiştir (46). Bu anomaliler, trombositlerdeki kolesterol/fosfolipid oranındaki artış ile bağlantılıdır. Buna ek olarak diğer potansiyel mekanizmalar trombosit A2 biyosentezinde (47), trombosit α 2-adrenerjik reseptör yoğunluğunda (48) ve trombosit sitozolik kalsiyum düzeyinde (49) artışı içerir.

Statinlerin çeşitli patolojik olgularda artan trombosit aktivitesini inhibe ettiği gözlemlenmiştir (50, 51, 52). Statinlerin bu etkisinde tromboksan A2 ve trombosit membranındaki kolesterol içeriğinin düzenlenmesi önemli rol oynamaktadır (53). Ayrıca, hayvan çalışmalarında, statin tedavisi ile hasarlı damarlarda trombosit agregasyonunun inhibe olduğu ve trombosit trombus oluşumunun azaldığı da gösterilmiştir. (54, 55). Statinlerin, makrofajların doku faktör ekspresyonunu inhibe ederek, vasküler duvarın trombotik potansiyeli de azalttığı *in vitro* çalışmalarla desteklenmiştir (54). Bütün bu çalışmalar çeşitli patolojik olguların tedavi edilmesinde statinlerin olası iyileştirici etkilerini göstermesi açısından önemlidir.

Statinlerin Plak Stabilitesi Üzerine Etkisi

Bilindiği gibi aterosklerotik plakların bulundukları yerden ayrılmaları, akut koroner sendrom nedenlerinden biridir (20, 56, 57, 58). Aterosklerotik lezyon, lipid çekirdeğinin içinde trombojenik materyal içerir ve bu fibröz yapıyla kaplanarak kan dolaşımıyla bağlantısı kesilir (Fernandez-Ortiz ve ark., 1994). Fibröz yapıda oluşan herhangi bir çatlama, yırtılma ya da hasar sonucu, plak bulunduğu yerden ayrılır ve tromboz oluşur (45). Kollajen, fibröz yapının ana bileşenidir ve gerginliğinin korunmasını sağlar. Makrofajlar ise fibröz yapıyı aşındırabildiğinden, aterosklerotik plak oluşumunda ve stabilitesinin sağlanmasında önemli rol oynar (59). Matriks metalloproteinler (MMP) gibi makrofajlarca aktive edilen proteolitik enzimlerin salgılanması, fibröz yapının aşınmasına neden olabilir. Aşınan fibröz yapı da plak stabilitesinin bozulmasına, plağın bulunduğu yerden kopmasına ve sonuçta trombus oluşumuna neden olmaktadır (56).

Statinlerle sağlanan lipid düşürücü tedavi, plak boyutunun küçültülmesi ve lipid çekirdeğin fizikimyasal özelliklerinin düzenlenmesi ile plak stabilitesinin korunmasına katkıda bulunur (60). Lipid düşürücü tedavi ile plak boyutunda olan değişim, zaman gerektiren bir süreçtir ve anjiyografi ile saptanabilir. Lipid düşürücü tedavinin klinikteki önemi, MMP üretiminin inhibe edilmesi ve aterosklerotik lezyonda makrofaj birikiminin azaltılması biçimindedir (61). Öte yandan, statinlerin MMP ekspresyonunun ve doku faktörleri üzerine inhibitör etkileri, kolesterole bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla sağlanır (60, 61); kolesterolden bağımsız etkileri ya da direkt makrofajlar üstüne olan etkileri, daha kısa bir süreçte ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, statinlerin plak stabilizasyonu üzerine olan etkileri, lipid, makrofaj ve MMP düşürücü etkilerinin kombinasyonu sonucu oluşmaktadır (61). Statinlerin bu etkileri, plakların bulundukları yerden ayrılma eğilimlerini, buna bağlı olarak akut koroner sendrom oluşma sıklığını azaltmaktadır.

Ateroskleroz ve Statinlerin Vasküler İnflamasyon Üzerine Etkisi

Ateroskleroz, ateroma içinde T lenfositleri, monositler ve makrofajların bulunmasıyla karakterize olan kompleks bir inflamatuvar olgudur. Ateroma içindeki makrofajlar ve T lenfositleri tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinler, endotel fonksiyonunu, düz kas hücre proliferasyonunu, kollajen degradasyonunu ve trombozisi değiştirebilir (56).

Makrofajların aktivasyonu ile birlikte başlayan süreç sonucunda gerçekleşen monosit adezyonu ve sonrasında monositlerin subendotelyal yüzeye geçişleri aterojenezisin erken fazını oluşturmaktadır (62). Son yapılan çalışmalar, statinlerin aterosklerotik plaklarda bulunan inflamatuvar hücreleri azaltabilme yeteneklerinin onların antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklandığını göstermiştir (53). Etkinin mekanizması tam olarak açıklanamasa da, statinlerin bir düzenleyici bölge olan $\beta 2$ integrin ve lökosit fonksiyonlu antijen-1'e bağlanarak inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir (63). Statinlerin, normokolesterolemik ve diyabetik hayvanlarda, P-selektin ve lökosit adezyonunu azaltarak iskemik myokardiyumu koruduğu da gösterilmiştir (64, 65). Kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ortaya çıkan bu etkinin, eNOS eksikliğinde ya da L-NAME ile tedavi edilen deney hayvanlarında oluşmuyor olması, statinlerin vasküler koruyucu etkilerinin eNOS bağımlı olduğunu göstermektedir.

Bu mekanizmalara ek olarak, inflamasyonun göstergesi olan ve karaciğer tarafından proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak üretilen C reaktif proteinin (hs-CRP) (66) yükselmiş düzeyleri koroner arter hastalıklarının bir göstergesi olarak bilinir ve koroner arter hastalığı ile koroner iskemisi olan hastalarla, myokard infarktüsü geçiren hastalarda oldukça yüksektir (67). Statin tedavisinin hiperkolesterolemisi olan hastalardaki hs-CRP düzeyini de düşürdüğü saptanmıştır (68). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar, statinlerin sistemik ve vasküler inflamasyonu azalttığını da göstermiştir (67).

SONUÇ

Özet olarak belirtmek gerekirse statin grubu ilaçlar pleiotropik etkileri sayesinde başta endotel fonksiyonunun düzeltilmesi olmak üzere bir çok olumlu etki meydana getirmektedirler. Statinler endotel hücrelerde neden oldukları olumlu değişikliklerin yanı sıra kan akışının düzenlenmesi, vasküler düz kas proliferasyonu ve trombosit agregasyonunun azaltılması/inhibisyonu gibi metabolik olaylarda da rol oynamaktadırlar. Hiperkolesterolemi, diyabet ya da herhangi başka bir patolojik bozukluk nedeniyle oluşan aterosklerotik plak stabilitesinin artırılması da statinler tarafından sağlanmaktadır. Plak stabilitesinin sağlanmasının ölümle sonuçlanabilecek bazı olayların başlamasını engelleyeceği, dolayısıyla bu gibi durumlarda statin kullanımının yararlı olacağı

belirtilmelidir. Bunlara ek olarak oksidatif stresin arttığı durumlarda DDL'in oksitlenmesine bağlı olarak gelişebilecek hücre hasarları da statinler tarafından önlenmektedir. DDL oksidasyonunun engellenmesi özellikle aterom plaklarının oluşumlarının engellenmesi anlamına gelmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, statinlerin yukarıda ayrıntılarıyla sözü edilen etkilerinin, izoprenoid sentezi üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklandığını göstermektedir. Vasküler Rho GTPaz inhibisyonu, ateroprotektif gen ekspresyonunu arttırmakta ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmektedir. Statinlerin kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız olarak ortaya çıkan yararlı etkilerinin sayısı her geçen gün artmaktadır. Bütün bunlardan dolayı kardiyovasküler hastalıklarda ve özellikle aterosklerotik lezyonların oluşma olasılığı yüksek olan durumlarda statinlerin kullanımının klinik öneminin yüksek olduğu rahatlıkla ileri sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. **Jaumdally JR, Lip GY, Varma C.** "Traditional risk factor for coronary atherosclerosis in indians: the need for a reappraisal". *Curr Pharm Des.* **12** (13): 1611-21 (2006)
2. **Gordon T, Kannel WB.** "Premature mortality from coronary heart disease : the Framingham study". *JAMA.* **215**: 1617-1625 (1971).
3. **Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM.** "Serum cholesterol lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: the Framingham study". *Ann Intern Med.* **74**: 1-12 (1971).
4. **Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD.** "Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350.977 men screened for the multipl risk factor intervention trial". *N Engl J Med.* **320**: 904-910 (1989).
5. **Sytowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB.** "Changes in risk factors and decline in mortality from cardiovascular disease: the Framingham study". *N Engl J Med.* **322**: 1635-1641 (1990).
6. **Downs JR, Clerfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr.** "Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study". *JAMA.* **279**: 1615-1622 (1998).
7. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC.** "The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators". *N Engl J Med.* **335**: 1001-1009 (1996).

8. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ.** “Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group”. *N Engl J Med.* **333**: 1301-1307 (1995).
9. **Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF.** “Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism”. *J Biol Chem* **281** (14): 9337-45 (2006).
10. **Havel RJ, Paraport E.** “Management of primary hyperlipidemia”. *N Eng J Med* **332**:1491-98 (1995).
11. **Maron DJ, Fazio S, Linton MRF.** “Current Perspectives on Statins”. *Circulation*, **101**: 207-13 (2000)
12. **Wright DG, Lefer DJ.** “Statin mediated protection of the ischemic myocardium”. *Vascul Pharmacol*, Apr-May; **42** (5-6): 265-70 (2005).
13. **Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ.** “Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease”. *Circulation* **87**: 1781-1791 (1993).
14. **Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA.** “Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease”. *N Eng J Med.* **322**: 1700-1707 (1990).
15. **Brown BG, Hilger L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ.** “Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease: observations from the FATS Trial: Familial Atherosclerosis Treatment Study”. *Ann N Y Acad Sci.* **748**: 407-418 (1995).
16. **Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T.** “Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes” The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* **285**: 1711-1718 (2001).
17. **Tesfamariam B.** “The effects of HMG-CoA Reductase inhibitors on endothelial function”. *American Journal of Cardiovascular Drugs* **6** (2): 115-20 (2006).
18. **Varughese GI, Patel JV, Lip GY, Varma C.** “Novel concepts of statin therapy for cardiovascular risk reduction in hypertension” *Curr Pharm Des* **12** (13): 1593-1609 (2006).

19. **Liao JK, Bettmann MA, Sandor T, Tucker JI, Coleman SM, Creager MA.** "Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis" *Circ. Res.* **68**: 1027-1034 (1991).
20. **Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK.** "Molecular biology of atherosclerosis" *Int J Cardiol.* **62** (Suppl 2): S23-S29 (1997).
21. **Paoletti R, Bolego C, Cignarella A.** "Lipid and non-lipid effects of statins" *Handb Exp Pharmacol* **170**: 365-88 (2005).
22. **Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P.** "The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion" *N Engl J Med.* **332**: 488-493 (1995).
23. **O'Driscoll G, Green D, Taylor RR.** "Simvastatin an HMG-Co A reductase inhibitor improves endothelial dysfunction within 1 month" *Circulation.* **95**: 1126-1131 (1997).
24. **Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK.** "Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors" *Circulation.* **97**: 1129-1135 (1998).
25. **Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K.** "The HMG-Co A reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals" *Nat Med.* **6**: 1004-1010 (2000).
26. **Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, Nishi H, Inoue N, Yokoyama M.** "Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-Co A reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits" *Atherosclerosis.* **154**: 87-96 (2001).
27. **Dulak J, Loboda A, Jazwa A, Zagorska A, Dorler A, Alber H, Dichtl W, Weidinger F, Frick M, Jozkowicz A.** "Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells" *Endothelium* Sep-Dec **12** (5-6): 233-41 (2005).
28. **Laufs U, La Fata V, Liao JK.** "Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down regulation of endothelial nitric oxide synthase". *J Biol Chem.* **272**: 31725-31729 (1997).
29. **Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Srae JD, Fredlander G.** "3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins". *Circ Res.* **83**: 683-690 (1998).

30. **Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S.** “Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells” *J Clin Invest.* **101**: 2711-2719 (1998).
31. **Lee TM, Lin MS, Chou TF, Chang NC.** “Additive effects of combined blockade of AT1 receptor and HMG-CoA reductase on left ventricular remodeling in infarcted rats”. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Mar **24** (2006).
32. **Laufs U, Liao JK.** “Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase” *J Biol Chem.* **273**: 24266-24271 (1998).
33. **Cai H, Harrison DG.** “Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress” *Circ Res.* **87**: 840-844 (2000).
34. **Landmesser U, Hornig B, Drexler H.** “Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic interventions”. *Semin Thromb Hemost.* **26**: 529-537 (2000).
35. **Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rosen R, Bohm M, Nickenig G.** “HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species” *Hypertension* **37**: 1450-1457 (2001).
36. **Munzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG.** “Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance: a novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance” *J Clin Invest.* **95**: 187-194 (1995).
37. **Harrison DG.** “Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction” *J Clin Invest.* **100**: 2153-2157 (1997).
38. **Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ.** “Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease” *Circulation* **98**: 82-89 (1998).
39. **Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA.** “Effects of pravastatin on outcomes after cardiac transpalantation” *N Engl J Med.* **333**: 621-627 (1995).
40. **Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK.** “3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing Rho GTPase-induced down-regulation of p27 (Kip 1)” *J Biol Chem.* **274**: 21926-21931 (1999).

41. **Rutishauser J** "The role of statins in clinical medicine—LDL—cholesterol lowering and beyond" *Swiss Med Wkly* Jan 21; **136**(3-4): 41-49 (2006).
42. **Hughes DA**. "Control of signal transduction and morphogenesis by Ras". *Semin Cell Biol.* **6**: 89-94 (1995).
43. **Hengst L, Reed SI**. "Translational control of p27 Kiplumulation during the cell cycle". *Science* **271**: 1861-1864 (1996).
44. **Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA**. "Platelet activation in unstable coronary disease" *N Eng J Med.* **315**: 983-989 (1986).
45. **Fuster V, Badimon JJ, Badimon L**. "Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression" *Circulation* **86** (suppl III): III1-III11 (1992).
46. **Tremoli E, Colli S, Maderna P, Baldassarre D, Di Minno G**. Hypercholesterolemia and platelets. *Semin Thromb Hemost.* **19**: 115-121 (1993).
47. **Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, La Placa FP, Patrono C**. "Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia". *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **15**: 247-251 (1995).
48. **Baldassarre D, Mores Ni, Colli S, Pazzucconi F, Sirtori CR, Tremoli E**. "Platelet alpha-2 adrenergic receptors in hypercholesterolemia: relationship between binding studies and epinephrine-induced platelet aggregation" *Clin Pharmacol Ther.* **61**: 684-691 (1997).
49. **Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA**. "Platelet cytosolic Ca^{+2} and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia: effects of pravastatin" *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **15**: 759-764 (1995).
50. **Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, Malinin AI, Lowry DR, Tanguay JF, Hennekens CH**. "Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibitor by statins PARIS study)". *Am J Cardiol* 1; **97** (9): 1332-6 (2006).
51. **Huhle G, Ablesthauser C, Mayer N, Weidinger G, Harenberg J, Heene DL**. "Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA reductase inhibitor" *Thromb Res.* **95**: 229-234 (1999).
52. **Schorr K**. "Platelet reactivity and arachidonic acid metabolism in type II hyperlipoproteinaemia and its modification by cholesterol-lowering agents" *Eicosanoids* **3**: 67-73 (1990).

53. **Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT.** “The evolving role of statins in the management of atherosclerosis” *J Am Coll Cardiol.* **35:** 1-10 (2000).
54. **Alfon J, Fernandez de Arriba A, Gomez-Casajus LA, Merlos M.** “Alternative binding assay of gp IIb/IIIa antagonists with a nonradioactive labeling method of platelets”. *Thromb Res.* **102:** 247-253 (2001).
55. **Alfon J, Royo T, Garcia-Moll X, Badimon L.** “Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin” *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **19:** 1812-1817 (1999).
56. **Libby P.** “Molecular bases of the acute coronary syndromes” *Circulation.* **91:** 2844-2850 (1995).
57. **Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.** “Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts” *Circulation* **82** (Suppl II): II47-II59 (1990).
58. **Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L.** “Characterization of the relative thrombogenicity of plaque rupture” *J Am Coll Cardiol.* **23:** 1562-1569 (1994).
59. **Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT.** “Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture” *Circulation* **90:** 775-778 (1994).
60. **Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, Hill CC, Enomoto M, Hirouchi Y, Shiomi M, Aikawa, M.** “Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits” *Circulation* **103:** 993-999 (2001).
61. **Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Frutkin Y, Shiomi M, Schoen FJ, Libby P.** “An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases, and tissue factor in vivo and in vitro” *Circulation* **103:** 276-283 (2001).
62. **Ross R.** “Atherosclerosis is an inflammatory disease” *Am Heart J.* **138:** S419-S420 (1999).
63. **Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, Cottens S, Takada Y, Hommel U.** “Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site” *Nat Med.* **7:** 68 (2001)
64. **Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ.** “Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease” *Cardiovasc Res.* **49:**281-287 (2001).

65. **Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R.** “A new HMG-CoA reductase inhibitor, risovastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid” *Br J Pharmacol.* **133**: 406-412 (2001).
66. **Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr.** “Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events” *N Engl J Med.* **344**:1959-1965 (2001).
67. **Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E.** “Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein: the cholesterol and recurrent events (CARE) investigators” *Circulation* **100**: 230-235 (1999).
68. **Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP.** “Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia” *Circulation* **103**: 1191-1193 (2001).

Received: 28.06.2006

Accepted: 19.02.2007