

Alenka Goličnik¹, Mateja Ferjan²

Vpliv atorvastatina na trajanje intervala QTc pri bolnikih s srčnim popuščanjem³

Effect of Atorvastatin on QTc Interval Duration in Patients with Heart Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčno popuščanje, statini, elektrokardiografija

Srčno popuščanje je povezano s podaljšanjem intervala QTc in spremembami QRS-kompleksa v EKG-zapisu. Vse bolj se kot napovedni dejavnik srčnega popuščanja uveljavlja tudi povišana plazemska vrednost možganskega natriuretičnega peptida (proBNP). V zadnjem času številne študije dokazujejo, da bi inhibitorji 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA reduktaze ali statini lahko izboljšali stanje pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Naša hipoteza je bila, da kratkotrajno zdravljenje s statini skrajša interval QTc in ima ugodne učinke pri bolnikih s srčnim popuščanjem. 43 bolnikov s srčnim popuščanjem ishemičnega ali neishemičnega izvora smo naključno razporedili v dve skupini. Bolniki v študijski skupini (n = 23) so tri mesece prejeli atorvastatin v odmerku 10 mg/dan, bolniki v kontrolni skupini (n = 20) pa atorvastatina niso prejeli. Po treh mesecih se je trajanje intervala QTc v študijski skupini pomembno skrajšalo (460,30 ± 34,50 ms ob začetku, 443,35 ± 30,35 ms ob koncu, P < 0,05), medtem ko v kontrolni skupini teh sprememb nismo opazili. Telesna zmogljivost se je v študijski skupini po treh mesecih močno izboljšala (309,83 ± 84,46 m ob začetku, 341,33 ± 82,21 m ob koncu, P < 0,05). Pomembno skrajšanje intervala QTc v študijski skupini (≥ 10 ms) je bilo povezano z izboljšanjem telesne zmogljivosti. Plazemske vrednosti proBNP in trajanje kompleksa QRS se med študijo niso bistveno spreminjale, prav tako nismo opazili pomembnih razlik med skupinama. Kratkotrajno zdravljenje s statini pri bolnikih s srčnim popuščanjem skrajša trajanje intervala QTc in je povezano z izboljšanjem njihove telesne zmogljivosti, ne vpliva pa na kompleks QRS in plazemske vrednosti proBNP. Skrajšanje intervala QTc je povezano z izboljšanjem telesne zmogljivosti bolnikov s srčnim popuščanjem.

ABSTRACT

KEY WORDS: heart failure congestive, statins, electrocardiography

Heart failure is related to QTc interval prolongation and changes in the QRS complex. Recently, elevated plasma levels of brain natriuretic peptide (proBNP) is also being recognized as an important prognostic factor of heart failure. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase, statins, might improve general condition and outcome in patients with heart failure. We hypothesized that short-term statin treatment shortens QTc interval duration and has beneficial effects in patients with heart failure. Forty-three patients with heart failure of ischemic or nonischemic etiology were randomly divided into two groups. The atorvastatin group (n = 23) received atorvastatin in a dosage of 10 mg/day for 3 months, while the

¹ Alenka Goličnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

² Mateja Ferjan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

³ Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetnim Prešernovim priznanjem v letu 2005.

control group (n=20) did not. After 3 months, QTc interval duration in the atorvastatin group was significantly shorter compared to baseline (460.30 ± 34.50 vs. 443.35 ± 30.35 , $P < 0.05$), while there were no such changes in the control group. Exercise tolerance was much better in the atorvastatin group after 3 months (309.83 ± 84.46 vs. 341.33 ± 82.21 , $P < 0.05$). A significant shortening (≥ 10 ms) of the QTc interval in the atorvastatin group was associated with improvement in exercise capacity. Plasma levels of proBNP and QRS complex duration did not change significantly during the study and neither did they differ between the groups. Short-term atorvastatin treatment shortens QTc interval duration in patients with heart failure and is related to improved exercise capacity, without affecting QRS complex duration or plasma levels of proBNP. QTc interval shortening is related to improvements of exercise capacity in patients with heart failure.

UVOD

Srčno popuščanje

Definicija, etiologija

Srčno popuščanje je stanje, v katerem srce ob normalnem polnitvenem tlaku ni več sposobno dovajati tkivom zadostne količine krvi, da bi zadostilo njihovi potrebi po kisiku in hranilnih snoveh. Klinično se kaže kot nabor znakov in simptomov, ki izhajajo iz kongestije organov in zmanjšane prekrvitve tkiv (1–3).

Patofiziološki temelj srčnega popuščanja je oslABLJENA sistolna in/ali diastolna funkcija prekatov. Pri sistolni disfunkciji je oslABLJENA moč krčitve prekatov, ki ob normalnem polnitvenem tlaku niso sposobni izčrpati zadostne količine krvi, pri diastolni disfunkciji pa je zmanjšana podajnost prekatov, kar ob normalnem polnitvenem tlaku oteži njihovo polnjenje in vodi do zmanjšanja utripnega volumna srca (4).

Srčno popuščanje je rezultat mnogih boleznih oz. stanj, ki neposredno ali posredno prizadenejo srce. V grobem bi lahko vzročne dejavnike za nastanek srčnega popuščanja delili na ishemične in neishemične. V prvem primeru gre za neravnovesje med oskrbo srčne mišice s kisikom in hranilnimi snovmi ter njeno potrebo po teh snoveh. Najpogostejši vzrok ishemične okvare srca je koronarna arterijska bolezen, ki je tudi najpogostejši vzrok za srčno popuščanje v razvitem svetu (5). Poleg ishemije obstajajo še številni drugi vzroki okvare srčne mišice, ki bodisi neposredno prizadenejo srčno mišico bodisi ustvarijo pogoje, v katerih je delovanje srca oteženo. Pri majhnem deležu bolnikov s srč-

nim popuščanjem pa je oslABELOST srčne mišice posledica neopredeljene okvare srčne mišice. V tem primeru govorimo o dilatativni kardiomiopatiji neznanega vzroka (5).

Patofiziologija srčnega popuščanja

Ob okvari srčne funkcije pride do številnih sprememb, ki podrejo fiziološko ravnovesje srčno-žilnega sistema. Vključijo se uravnavni procesi, ki pomagajo vzdrževati čim bolj normalen utripni volumen in periferno prekrvljenost. Ti mehanizmi kratkoročno sicer uravnovesijo stanje v organizmu, dolgoročno pa njihovo delovanje še dodatno oslABI delovanje srca.

Uravnavni procesi na nivoju srca

Ob poškodbi srčne mišice ali spremembi obremenitve srca pride do prilagoditvenih sprememb oblike, volumna in mase prekatov ter spremembe strukture oziroma biokemične sestave mišičnih, žilnih in vezivnih elementov srčne mišice. Ti procesi vključujejo hipertrofijo srčne mišične celice, povečano tvorbo zunajceličnega matriksa, aktivacijo lokalnega tkivnega sistema renin-angiotenzin in drugih živčno-hormonalnih sistemov, povečano aktivnost matriksnih metaloproteinaz ter vključitev določenih sestavin imunskega sistema, npr. faktor tumorske nekroze α (TNF α) (1, 6).

Uravnavni procesi na nivoju organskih sistemov

Na nivoju organizma pride do aktivacije sistemskih živčnohormonalnih uravnavlnih mehanizmov, ki delujejo predvsem v smeri povečanja volumna krvi in posledično ponovne vzpostavitve normalnega utripnega volumna

kljub oslabljenemu delovanju srca. Prilagoditveni mehanizmi, s katerimi skuša organizem doseči ustrezno periferno prekrvljenost za normalno delovanje tkiv, temeljijo na aktivaciji simpatičnega živčevja, aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), povečanem izločanju antiidiuretičnega hormona (ADH), atrijskega natriuretičnega peptida (ANP) in možganskega natriuretičnega peptida (BNP) ter spremembah v žilni steni (3, 4, 7–12). Predvsem v zadnjem času se del odgovornosti za razvoj in napredovanje srčnega popuščanja pripisuje tudi vnetnim dejavnikom, predvsem TNF α , ki so povišani pri oslabljenem delovanju srca. Izvirali naj bi iz poškodovane oziroma prizadete srčne mišice (12).

Napovedni dejavniki pri srčnem popuščanju

Ocena napovedi pri bolnikih s srčnim popuščanjem temelji na številnih dejavnikih, med katerimi se je najbolj uveljavilo ocenjevanje aerobne telesne zmogljivosti (13). V zadnjem času je vse več dokazov, da lahko stopnjo ogroženosti bolnikov s srčnim popuščanjem natančno ocenimo tudi z meritvijo dolžine intervala QTc in kompleksa QRS na standardnem EKG-posnetku (14, 15). Tudi plazemske vrednosti BNP in proBNP (amino konec BNP) se vse bolj uveljavljajo kot napovedni kazalec poteka srčnega popuščanja (10).

Telesna zmogljivost

Telesna zmogljivost je pomemben napovedni dejavnik pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Za ocenjevanje telesne zmogljivosti se pogosto uporablja test 6-minutne hoje, ki je enostaven in varen ter kot tak zelo uporaben kot presejalni test pri bolnikih s srčnim popuščanjem. V primerjavi z obremenilnim testiranjem je test 6-minutne hoje lažje izvedljiv in za bolnike manj obremenjujoč. Dosedanje raziskave kažejo, da je razdalja, ki jo bolnik prehodi pri izvajanju testa 6-minutne hoje, neodvisen napovedni dejavnik preživetja: smrtnost je bistveno večja pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki v 6 minutah prehodijo manj kot 300 metrov (13).

Interval QTc

Interval QT je določen kot čas od začetka kompleksa QRS do konca vala T (16, 17).

Vključuje kompleks QRS, segment ST in val T ter odraža čas depolarizacije in repolarizacije prekatov (18, 19). Na EKG-posnetku izmerjeni interval QT je v tesni povezanosti s trajanjem akcijskega potenciala v srčni mišici prekatov, kar omogoča enostavno in neinvazivno oceno elektrofizioloških lastnosti prekatov pri različnih bolezenskih stanjih (16).

Interval QT je v tesni, obratnosorazmerni povezavi s srčno frekvenco. Za izločitev vpliva srčne frekvence na dolžino intervala QT je na voljo več metod, ki temeljijo na linearnih, eksponentnih ali potenčnih funkcijah (16). Med njimi se najpogosteje uporablja Bazetova korekcijska enačba:

$$QTc = QT / \sqrt{RR} \quad (20, 21).$$

Rezultati raziskav so pokazali, da je podaljšan interval QTc pomemben dejavnik tveganja za nastanek prekatnih motenj ritma, nenadne srčne smrti in smrti zaradi črpalne odpovedi (20, 22–24). Umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem, ki imajo podaljšan QTc-interval, je bistveno večja kot umrljivost bolnikov z normalno dolžino QTc-interval. QTc-interval, daljši od 440 ms, je močan napovedni dejavnik tako črpalne odpovedi srca kot nenadne srčne smrti pri bolnikih s srčnim popuščanjem, zlasti pri tistih, ki imajo obenem vrednosti BNP > 400 pg/mL (25). Podaljšan QTc bi lahko bil zelo pomemben pri prepoznavanju bolnikov, ki že imajo tlačno ali volumsko preobremenjen levi prekat in bi lahko bili izpostavljeni večjemu tveganju nenadne srčne smrti ali črpalne odpovedi srca.

Kompleks QRS

Dolžina kompleksa QRS predstavlja čas depolarizacije srčne mišice prekatov (22). Raziskave so pokazale, da je podaljšano trajanje kompleksa QRS (> 120 ms) pri bolnikih s srčnim popuščanjem povezano s slabo napovedjo in da je podaljšan kompleks QRS močan, neodvisen napovedni dejavnik za povečano umrljivost (15, 23).

Možganski natriuretični peptid (BNP, proBNP)

BNP izločajo volumsko preobremenjeni precati (8). Ob srčnem popuščanju skupaj z drugimi natriuretičnimi peptidi nasprotuje

uravnalnimi mehanizmom in je vpleten v proces vzpostavljanja volumske homeostaze (8, 9). Rezultati mnogih raziskav so pokazali, da so pri bolnikih s srčnim popuščanjem plazemske vrednosti BNP in proBNP povišane (8, 9, 10, 26, 27) in povezane s stopnjo srčnega popuščanja ter kliničnim stanjem bolnika (10). BNP in proBNP sta tudi močna napovedna dejavnika poteka bolezni pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ne glede na vzrok bolezni (10). Pri brezsimptomnih ljudeh naj bi povišan BNP v plazmi služil kot napovedni dejavnik za razvoj koronarne bolezni ali srčnega popuščanja, pri že simptomatskih bolnikih pa njegova vrednost odraža tlačno obremenitev levega prekata in lahko služi kot pomoč pri oceni prekatne funkcije (26, 28).

Zdravljenje srčnega popuščanja

Farmakološko zdravljenje srčnega popuščanja je usmerjeno proti uravnalnimi mehanizmom, ki dolgoročno vodijo v odpoved srca. Vključuje izboljšanje srčne krčljivosti z inotropnimi (vplivajo na moč mišične krčljivosti) snovmi (kardiotonični glikozidi) in razbremenitev srčne mišice z ACE-zaviralci, diuretiki, betablokatorji, antiaritmiki ter vazodilatatorji (4, 29). Kljub napredku v zdravljenju velik delež bolnikov še vedno doseže napredovalo stopnjo srčnega popuščanja, ki je povezana z visoko umrljivostjo (30). Zato raziskave tečejo v smeri odkrivanja novih zdravilnih sredstev, ki bi pozitivno učinkovala na oslabele srčno mišico. V zadnjem času je vedno več dokazov, da je delovanje srčne mišice pri bolnikih s srčnim popuščanjem možno izboljšati z uporabo statinov (31, 32).

Statini

Inhibitorji 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) reduktaze ali statini so zaradi svoje učinkovitosti pri zniževanju LDL-holesterola, varnosti in malo stranskih učinkov najpogostejša terapija pri zdravljenju povišanega holesterola v krvi (33). Uporabljajo se skupaj z zdravili, ki znižujejo maščobe v krvi, saj zmanjšujejo verjetnost nastanka aterosklerotičnih leh in razvoja bolezni srca in ožilja (34).

Statini in srčno popuščanje

Dokazano je, da statini preprečujejo koronarne in možganskožilne zaplete pri bolnikih s povišanim plazemskim holesterolom (33, 35–37), kar se pripisuje predvsem njihovemu vplivu na proces ateroskleroze. Z zniževanjem plazemskega holesterola statini zmanjšujejo nastajanje aterosklerotičnih leh, poleg tega pa le-te tudi stabilizirajo (32, 33, 37, 38), kar zmanjšuje tveganje za nenadne koronarne zaplete in izboljša preživetje pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (32).

V večini dosedanjih raziskav so izključili bolnike z ishemično boleznijo srca in kroničnim srčnim popuščanjem, zato so podatki o vplivu statinov pri tej skupini bolnikov nepopolni. V skladu s predkliničnimi študijami so tudi rezultati nerandomizirane klinične raziskave pokazali zmanjšanje umrljivosti bolnikov s srčnim popuščanjem, ki so bili zdravljeni z enim od statinov (39). Na podlagi teh podatkov lahko sklepamo, da bi statini lahko imeli pomembno vlogo tudi pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja pri bolnikih z ishemično boleznijo srca.

Pomen zdravljenja s statini pri bolnikih z neishemičnim vzrokom srčnega popuščanja je slabo opredeljen. Nedavno objavljena raziskava je pokazala, da kratkotrajno zdravljenje bolnikov z dilatativno kardiomiopatijo neznanega vzroka s simvastatinom (14 tednov) izboljša delovanje srca, živčohormonalno aktivnost in simptomatiko srčnega popuščanja. Izkazalo se je, da so imeli statini zdravilni učinek tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem ne glede na nivo serumskega holesterola oziroma tudi v odsotnosti aterosklerotične srčne bolezni (40). Rezultati te raziskave torej nakazujejo, da bi statini lahko imeli ugoden vpliv tudi pri bolnikih z neishemičnim vzrokom srčnega popuščanja.

NAMEN IN HIPOTEZE

Čeprav rezultati dosedanjih raziskav kažejo, da imajo statini ugoden vpliv na obolevnost in smrtnost pri bolnikih s srčnim popuščanjem (33, 39, 40), je mehanizem delovanja statinov pri srčnem popuščanju slabo opredeljen. Glede na pomembno napovedno vlogo intervala QTc pri bolnikih s srčnim popuščanjem je bil cilj naše raziskave opre-

deliti morebitni vpliv zdravljenja s statini na dolžino intervala QTc pri teh bolnikih. Hkrati smo skušali opredeliti tudi vpliv statinov na druge spremenljivke, ki opredeljujejo klinično stanje bolnikov s srčnim popuščanjem (telesna zmogljivost, plazemski nivo proBNP, dolžina kompleksa QRS). Analizirali smo tudi povezanost sprememb trajanja intervala QTc s spremembami kliničnega stanja bolnikov.

Hipoteze raziskave so bile:

- Zdravljenje z atorvastatinom je povezano s skrajšanjem intervala QTc pri bolnikih s srčnim popuščanjem.
- Zdravljenje z atorvastatinom je povezano z izboljšanjem telesne zmogljivosti, znižanjem nivoja proBNP v plazmi in skrajšanjem kompleksa QRS.
- Spremembe v dolžini intervala QTc ob zdravljenju s statini so povezane s spremembami kliničnega stanja bolnikov s srčnim popuščanjem.

METODE

Preiskovanci

V prospektivni, randomizirani raziskavi je sodelovalo 50 prostovoljcev, starih od 41 do 91 let. Prostovoljce smo naključno izbrali med 200 bolniki, ki so bili v letu 2003 zdravljeni na Kliničnem oddelku za kardiologijo Kliničnega centra Ljubljana in so imeli v času zdravljenja opravljen ultrazvok srca in koronarografijo, s katero je bil potrjen ali izključen ishemičen vzrok srčnega popuščanja.

Merila za vključitev v raziskavo so bila:

- prisotnost simptomatike srčnega popuščanja (NYHA razred 3–4),
- ultrazvočno ugotovljen iztisni delež levega prekata pod 40 % in,
- vrednost holesterola v plazmi nad 4,5 mmol/l.

Izključitvena merila so bila:

- prisotnost primarne okvare srčnih zaklopk,
- prisotnost kronične obstruktivne pljučne bolezni in,
- prisotnost kriterijev za neupravičeno zdravljenje s statini.

Vsi bolniki so pred vključitvijo v raziskavo prejeli najučinkovitejše zdravljenje srčnega popuščanja v skladu z uveljavljenimi klinič-

nimi smernicami (ACE-zaviralci, betablokator, spironolakton, diuretik).

Bolnike smo naključno razporedili v dve skupini. V študijski skupini je bilo 25 preiskovancev, ki so tri mesece prejeli atorvastatin v odmerku 10 mg na dan. V kontrolni skupini je bilo 25 preiskovancev, ki niso prejeli atorvastatina. Ob vključitvi v raziskavo smo preiskovancem odvzeli kri za laboratorijske preiskave. Ob prvem pregledu in po treh mesecih smo pri vseh bolnikih opravili anamnezo, klinični pregled, posneli visokoločljivi elektrokardiogram, določili plazemske vrednosti proBNP in opravili 6-minutni test hoje. Med raziskavo sta v študijski skupini zaradi odpovedi srca ob srčnem popuščanju umrli dva preiskovanca, v kontrolni skupini pa pet preiskovancev ni prišlo na drugi pregled. Končno število preiskovancev, ki so imeli opravljena oba pregleda in so bili vključeni v analizo, je bilo 23 v študijski in 20 v kontrolni skupini.

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravstvo Republike Slovenije (mnenje številka: 139/12/03).

Klinični pregled

Pri preiskovancih smo opravili osebno anamnezo in fizikalni pregled po standardnem vprašalniku in protokolu. Pri osebni anamnezi smo zbrali podatke o dosedanjih boleznih, telesni zmogljivosti in zdravlilih, ki so jih preiskovanci prejeli.

6-minutni test hoje

Za ocenjevanje telesne zmogljivosti preiskovancev smo uporabili 6-minutni test hoje. Preiskovanci so ga opravljali po 5 minutah počitka v ležečem položaju (po opravljenem snemanju visokoločljivega EKG). Test smo opravljali na hodniku, kjer smo izmerili razdaljo dolžine 35 m. Preiskovancem smo naročili, naj s hitrostjo, ki jim najbolj ustreza, v 6 minutah prehodijo čim več dolžin. Pri tem jih je, nekaj korakov za njimi, spremljal eden od preiskovalcev, ki je z digitalno štoparico meril čas do poteka 6 minut. Preiskovancem smo naročili, naj navedejo morebitne težave, ki bi jih lahko sprožila hoja (dispneja, bolečine v prsih). Če so bile težave prehude, smo test prekinili pred potekom 6 minut. Telesno zmogljivost smo ocenili na podlagi prehojene razdalje v 6 minutah.

Odvzem krvi

Vzorci krvi smo jemali iz komolčne vene po 12 urah težjega stanja. Kri smo jemali s prevezo nadlahti za največ eno minuto. Odvzeli smo po 5 mL krvi za biokemične preiskave, določitev serumskega holesterola in trigliceridov ter plazemskega proBNP v epruvete brez sredstva proti strjevanju krvi. Za določitev hemoglobina smo odvzeli 3 mL krvi v epruveto s K-EDTA.

Laboratorijske preiskave

Krvne in biokemične preiskave smo opravljali po uveljavljenih smernicah, ki jih uporablja Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo Kliničnega centra Ljubljana. Hemoglobin, natrij, kalij, sečnino, kreatinin in celotni bilirubin smo določali po standardnih laboratorijskih metodah. Skupni holesterol in trigliceride smo določali z encimsko metodo (encimski barvni test, Olympus analyzers, Olympus Diagnostica GmbH, Irska). Plazemske vrednosti proBNP smo določali z imunoanalizo (angl. *electrochemiluminescence immunoassay* – ECLIA, Roche Elecsys 1010/2010 and Modular analytics E170 immunoassay analyzers, Olympus Diagnostica GmbH, Irska).

Visokoločljivi elektrokardiogram

Z uporabo samolepljivih elektrod z gelom (Red Dot 2255, 3M, ZDA) smo posneli 5-minutni visokoločljivi EKG-posnetek standardnega bipolarnega odvoda II. Med preiskavo so preiskovanci ležali. Analogni EKG-signal je bil ustrezno ojačen (10^3) in pretvorjen v digitalno obliko s pomočjo 12-bitnega analogno-digitalnega pretvornika s frekvenco 1000/sekundo (Dasport, Intelligent instrumentation, ZDA). Tako dobljeni digitalni zapis je bil preko standardnega RS 232 vhoda shranjen v osebni računalnik (Satellite 100 CS, Toshiba, Japonska).

Meritve intervala QTc in kompleksa QRS

Interval QTc in kompleks QRS smo analizirali v skladu z že objavljenim algoritmom (41). QT interval smo merili v odvodu D2. Začetek in konec QT-intervalu smo določili na referenčnem utripu, ki je nastal na podlagi povprečevanja EKG-signala celotnega 5-minutnega posnetka. Konec vala T je opredeljen v točki, ki predstavlja presečišče vala T z izoelektrično linijo. Z uporabo Bazettove formule program izračuna vrednost QTc referenčnega primerjalnega EKG-signala (17). Kompleks QRS smo izmerili na referenčnem primerjalnem EKG-signalu kot čas od začetka zobca Q do konca zobca S.

Statistične metode

Podatke smo obdelali s programskim paketom Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK, ZDA). Razlike med študijsko in kontrolno skupino smo analizirali z neparnim Studentovim t-testom, spremembe posameznih spremenljivk skozi čas pa s parnim Studentovim t-testom. Za primerjavo neparametričnih spremenljivk smo uporabili Waldov hi-kvadrat test. Merilo za statistično značilnost rezultatov je bila vrednost p, manjša od 0,05.

Rezultati

V analizo je bilo vključenih 23 preiskovancev v študijski in 20 preiskovancev v kontrolni skupini.

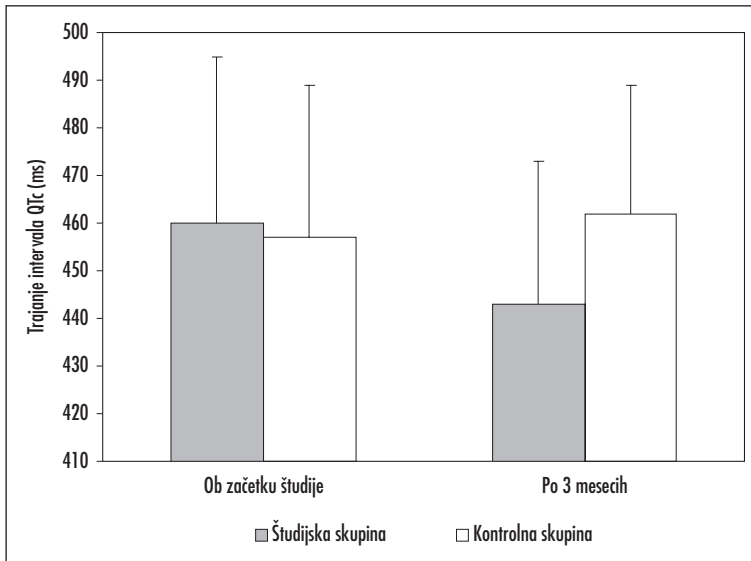
ZAČETEK ŠTUDIJE

Značilnosti preiskovancev

Preiskovanci v obeh skupinah se ob vključitvi v študijo med sabo niso statistično pomembno razlikovali v kliničnih značilnostih, vrednostih biokemičnih preiskav krvi in zdravljenju.

Tabela 1. Primerjava povprečnih vrednosti spremenljivk za oceno stopnje srčnega popuščanja med študijsko in kontrolno skupino ob vključitvi (neparni, dvosmerni Studentov t-test, p – verjetnost za napako ob zavrnitvi ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja).

Spremenljivka	Študijska skupina	Kontrolna skupina	p
proBNP (µg/L)	696 ± 365	709 ± 200	0,915
test 6-minutne hoje (m)	308 ± 91	314 ± 64	0,838
trajanje QRS-kompleksa (ms)	121 ± 25	117 ± 28	0,626
trajanje QTc-intervalu (ms)	460 ± 35	457 ± 32	0,779



Slika 1. Primerjava trajanja intervala QTc med študijsko in kontrolno skupino. Prikazane so srednje vrednosti in standardni odkloni.

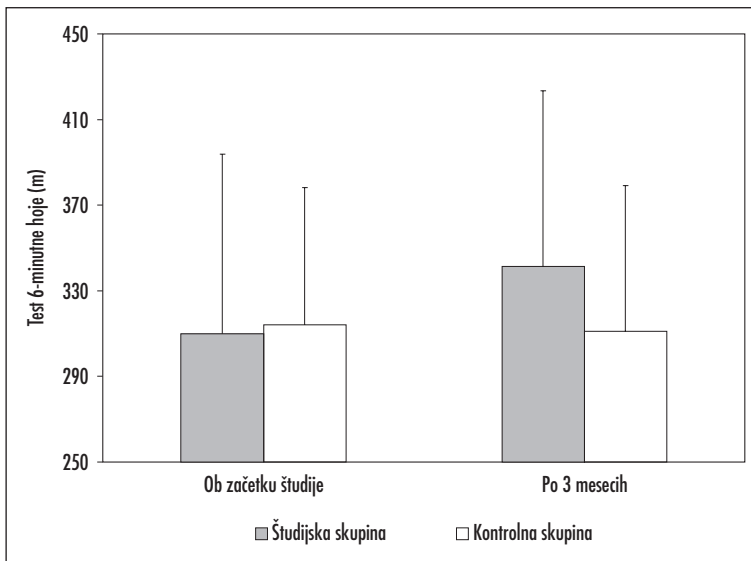
Kazalci srčnega popuščanja

Ob prvem pregledu se bolniki v študijski in kontrolni skupini med seboj niso razlikovali v trajanju intervala QTc, kompleksa QRS, rezultatih testa 6-minutne hoje in plazemskih vrednostih proBNP (tabela 1).

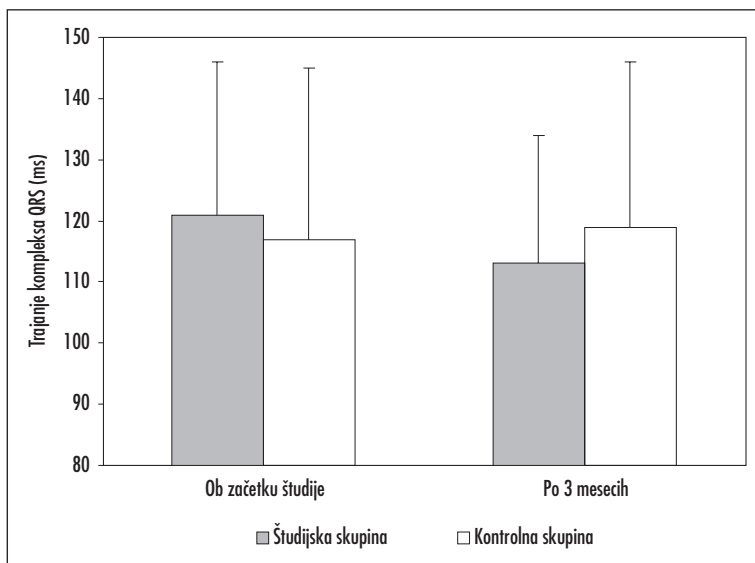
KONEC ŠTUDIJE

Trajanje intervala QTc

Pri študijski skupini se je trajanje intervala QTc po treh mesecih v povprečju skrajšalo za 16,95 ms, pri kontrolni skupini pa se je



Slika 2. Primerjava rezultatov testa 6-minutne hoje med študijsko in kontrolno skupino. Prikazane so srednje vrednosti in standardni odkloni.



Slika 3. Primerjava trajanja kompleksa QRS med študijsko in kontrolno skupino. Prikazane so srednje vrednosti in standardni odkloni.

v povprečju podaljšalo za 4,75 ms. V študijski skupini se je trajanje intervala QTc po treh mesecih jemanja atorvastatina statistično pomembno skrajšalo ($p=0,006$) (slika 1).

14 (61 %) preiskovancev v študijski skupini in 3 (15 %) preiskovanci v kontrolni skupini so imeli ob zaključku študije pomembno skrajšanje intervala QTc (≥ 10 ms) ($p=0,002$).

Test 6-minutne hoje

V študijski skupini so se rezultati testa 6-minutne hoje po treh mesecih jemanja atorvastatina statistično pomembno izboljšali ($p=0,026$) (slika 2). Rezultat testa 6-minutne hoje se je pri študijski skupini v povprečju izboljšal za 42,62 m, pri kontrolni skupini pa so bile prehojene razdalje v povprečju krajše za 3,09 m v primerjavi z začetkom.

Trajanje kompleksa QRS

Trajanje kompleksa QRS se med študijo ni bistveno spremenilo pri nobeni od skupin (slika 3). Pri študijski skupini se je kompleks QRS skrajšal za 7,82 ms, pri kontrolni skupini pa se je kompleks QRS podaljšal za 2,25 ms.

Plazemske vrednosti proBNP

Plazemske vrednosti proBNP se med študijo niso bistveno spremenile pri nobeni od

skupin. Študijska skupina je imela ob vključitvi vrednosti proBNP $695,88 \pm 364,87$ $\mu\text{g/L}$, ob zaključku $679,19 \pm 363,68$ $\mu\text{g/L}$ ($p=0,148$), proBNP pri kontrolni skupini pa je bil na začetku $708,91 \pm 200,47$ $\mu\text{g/L}$ in po treh mesecih $770,00 \pm 298,33$ $\mu\text{g/L}$ ($p=0,273$).

Medsebojna povezanost skrajšanja trajanja intervala QTc s spremembo zmogljivosti, trajanja kompleksa QRS in plazemskih vrednosti proBNP

Iz tabele 2 je razvidno, da so bili po treh mesecih zdravljenja z atorvastatinom tisti preiskovanci, ki so imeli pomembno skrajšanje intervala QTc (≥ 10 ms) statistično pomembno bolj zmogljivi kot tisti z manjšo spremembo trajanja intervala QTc (< 10 ms). Spremembe trajanja kompleksa QRS in plazemskih vrednosti proBNP niso bile statistično pomembno povezane s spremembo trajanja intervala QTc.

RAZPRAVLJANJE

V prospektivni raziskavi smo z uporabo visokoločljivega EKG opredelili vpliv zdravljenja s statini na dolžino trajanja intervala QTc pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Algoritmi visokoločljivega EKG v naši raziskavi so bili

Tabela 2. Primerjava povprečnih vrednosti sprememb kazalcev srčnega popuščanja med bolniki s pomembnim (≥ 10 ms) skrajšanjem trajanja intervala QTc in ostalimi bolniki v študijski skupini po zaključku študije (neparni, dvosmerni Studentov t-test, p – verjetnost za napako pri zavrnitvi ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja; d – sprememba). * $p < 0,05$.

Spremenljivka	dQTc ≥ 10 ms	dQTc < 10 ms	p
dproBNP ($\mu\text{g/L}$)	-30 ± 55	$0,8 \pm 17$	0,248
dQRS (ms)	-5 ± 6	-12 ± 30	0,425
d6-minutna hoja (m)	64 ± 40	$0,67 \pm 28$	0,004*

v skladu z že preverjenim načinom merjenja intervala QTc pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Tak način merjenja intervala QTc je med najbolj natančnimi in je povezan z visoko stopnjo ponovljivosti (42). Tako smo v naši študiji skušali čimbolj zmanjšati merilne napake, ki bi lahko nastale, če bi interval QTc merili ročno.

Vpliv zdravljenja s statini na interval QTc

Rezultati naše študije so pokazali, da kratkotrajno zdravljenje s statini pomembno skrajša dolžino intervala QTc pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem.

Naša raziskava je prva, ki neposredno proučuje vpliv statinov na dolžino intervala QTc pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Čeprav v do sedaj objavljeni literaturi ni primerljivih raziskav, pa nekatere študije posredno nakazujejo nekaj možnih mehanizmov, s katerimi bi lahko razjasnili vpliv atorvastatina na skrajšanje QTc-intervalu v naši raziskavi. Med najpomembnejšimi patofiziološkimi mehanizmi bi lahko bili vplivi statinov na hipertrofijo, avtonomno živčevje, endotelno funkcijo in ishemijo srčne mišice.

Statini in hipertrofija

Hipertrofija srčne mišice je začetni prilagoditveni fiziološki proces na povišan krvni tlak oz. povečano srčno obremenitev (43). Če traja obremenitev dalj časa, lahko hipertrofija vodi v razvoj srčnega popuščanja (44). Ob hipertrofiji se na nivoju srčne mišične celice spremeni izražanje genov za K-kanale. Zmanjšana gostota kalijevih kanalov neposredno podaljša trajanje AP v prekatih in posledično vodi do daljšega intervala QTc (17, 45). Ob srčnem popuščanju sproščeni kateholamini in aldosteron pa naj bi na nivoju srčne mišič-

ne celice vplivali na izražanje genov za Ca-kanale ter prav tako podaljšali AP in interval QTc (17, 45, 46).

Rezultati dosedanjih raziskav kažejo, da statini neposredno delujejo na Ca- in K-kanale (47, 48). Mehanizem delovanja statinov naj bi temeljil na zaviranju premika ionov Ca^{2+} v celici s preprečevanjem vstopa Ca^{2+} v celico in z zaviranjem sproščanja znotrajceličnih zalog Ca^{2+} (47). Znano je, da igrajo pri vzdrževanju membranskega potenciala pomembno vlogo tudi K-kanali: prehod ionov K^+ iz celice povzroči hiperpolarizacijo membrane, ki zapre napetostne Ca-kanale in zmanjša vstop Ca^{2+} v celico, kar povzroči sprostitve mišičnih celic (49). V skladu s tem mehanizmom ena od do sedaj objavljenih študij dokazuje, da cerivastatin aktivira K-kanale in tako sproži hiperpolarizacijo celične membrane ter mišično sprostitve (48).

Podoben mehanizem bi lahko predstavljal tudi temelj za razlago vpliva atorvastatina na skrajšanje intervala QTc v naši študiji. Pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem pride zaradi hipertrofije in živčohormonalnega neravnovesja do sprememb v izražanju genov za K- in Ca-kanale. Neposreden vpliv statinov na omenjene kanale in predčasna sprostitve srčne mišične celice bi lahko vodila do skrajšanja AP in posledično krajšega intervala QTc.

Pri srčnem popuščanju je prisotna aktivacija RAAS. Nastali AG II sistemsko deluje kot arteriolni vazokonstriktor (3, 8), lokalno pa AG II na nivoju srčne mišice preko angiotenzinskih receptorjev tipa 1 (AT1-receptorji) povzroča hipertrofijo srčnih mišičnih celic (37). Proces hipertrofije poteka preko aktivacije heterotrimernih G-proteinov in malih G-proteinov (Ras, Rho) (50). Pri tem so ključni Rho-proteini, predvsem Rac 1, ki uravnava jo celično morfologijo in kritične elemente celice (51).

Statini v celici zavirajo sintezo izoprenoidnih vmesnih produktov, ki so nujni za delovanje proteinov Rho. Mehanizem delovanja statinov naj bi temeljil na zaviranju Rho-geranilgeranilacije in zmanjšani sintezi radikalov O^{2-} v srčni mišični celici (50). Hkrati naj bi statini zniževali tudi število AT1-receptorjev (32). Z zaviranjem delovanja Rho-proteinov in zmanjševanjem števila AT1-receptorjev bi tako statini lahko posredno preprečevali hipertrofijo srčne mišice in vplivali na skrajšanje intervala QTc v naši raziskavi.

Statini in avtonomno živčevje

Ob srčnem popuščanju se spremeni tonus avtonomnega živčevja v korist simpatika, kar podaljša interval QTc (25, 52). Dokazano je, da statini znižajo aktivnost simpatika pri bolnikih s srčnim popuščanjem (32, 35, 36). Mehanizem naj bi potekal preko povečanega izražanja gena endotelne sintaze dušikovega oksida (eNOS) v možganih. Nastali dušikov oksid (NO) prehaja krvno-možgansko oviro in neposredno zniža tonus simpatičnega živčevja (34). Spremembe intervala QTc v naši raziskavi bi torej lahko bile deloma tudi posledica sprememb v tonusu simpatičnega živčevja.

Statini in endotelna funkcija

Več raziskav je pokazalo, da pri srčnem popuščanju statini izboljšajo delovanje žilnega endotela preko povečanega izražanja gena endotelne NO-sinteze (eNOS) in posledično večje tvorbe vazodilatatornega NO ter manjše sinteze vazokonstriktorjev, med katerimi je najpomembnejši endotelin 1 (ET-1) (35, 40, 53, 54). Raziskave na živalskih modelih kažejo, da zaviranje delovanja ET-1 vodi do upočasnitve napredovanja srčnega popuščanja in neposredno spremeni sintezo K- in Ca-kanalov, kar vodi do krajšega intervala QTc (55). V skladu s to hipotezo bi skrajšanje intervala QTc v naši študiji lahko deloma odražalo nižjo sintezo ET-1 ob zdravljenju z atorvastatinom.

Statini in ishemija

Eden od zelo pomembnih dejavnikov pri nastanku srčnega popuščanja je tudi ishemija, ki nastane zaradi koronarne bolezni srca.

Pomanjkanje kisika uniči srčno tkivo, vodi do nastanka prostih radikalov, ki tkivo še dodatno poškodujejo, ter do sproščanja vnetnih faktorjev, predvsem TNF α (12, 56).

Statini so v tem primeru ugodni že s stališča preprečevanja procesa ateroskleroze (33, 35, 36) in stabilizacije aterosklerotičnih leh (32). Ob že prisotni ishemiji pa bi statini lahko delovali ugodno na srce preko zniževanja koncentracije prostih radikalov, predvsem kisikovega superoksida (57) in zmanjšanja sproščanja vnetnih dejavnikov (32, 33, 38, 40). Začetne klinične študije so pokazale, da vodi prilagoditev imunskega odziva pri srčnem popuščanju lahko do znižanja koncentracije vnetnih dejavnikov, kar je povezano s skrajšanjem intervala QTc (58). Spremembe QTc-intervalov v naši raziskavi bi torej lahko bile deloma tudi posledica protivnetnega delovanja statinov.

Vpliv zdravljenja s statini na telesno zmogljivost

Skrajšanje intervala QTc ob zdravljenju z atorvastatinom v naši raziskavi je bilo pomembno povezano z izboljšanjem telesne zmogljivosti: bolniki, pri katerih se je QTc-interval v treh mesecih zdravljenja skrajšal za vsaj 10 ms, so na testu 6-minutne hoje prehodili bistveno daljšo razdaljo kot ostali preiskovanci.

Do sedaj je bilo opravljenih le malo študij, ki bi proučile vpliv statinov na rezultat testa 6-minutne hoje in posledično njihov vpliv na telesno zmogljivost bolnikov s srčnim popuščanjem.

Povratne spremembe v dolžini intervala QTc in vrednosti testa 6-minutne hoje bi lahko deloma razložili na podlagi do sedaj raziskanih vplivov statinov na avtonomno živčevje. Študije kažejo, da statini zmanjšajo aktivnost simpatičnega živčevja (32, 35, 36), kar vodi do zmanjšane vazokonstrikcije. Posledičen vazodilatatorni učinek lahko vodi do povečanega pretoka krvi ter manjše tlačne obremenitve srca in torej boljše zmogljivosti bolnikov (31, 59). Hkrati zmanjšanje aktivnosti simpatičnega živčevja vodi tudi do skrajšanja akcijskega potenciala prekatov in posledično krajšega intervala QTc (19, 60). Kot dodaten mehanizem za izboljšanje telesne zmogljivosti v naši raziskavi bi lahko bili pomembni tudi neposredni učinki statinov na delovanje srčne mišice, ki vodijo do manjše

porabe kisika v srčni mišici in tako izboljšajo telesno zmogljivost (31).

Vpliv zdravljenja s statini na plazemske vrednosti BNP in proBNP

Po nekaterih študijah naj bi bile plazemske vrednosti BNP boljši napovedni dejavnik za razvoj srčnega popuščanja kot vrednosti proBNP (61). Ena zadnjih raziskav s tega področja pa trdi, da sta tako BNP kot proBNP primerljiva napovedna dejavnika za razvoj srčnega popuščanja po infarktu srčne mišice (62). Večina se strinja v tem, da lahko z določanjem vrednosti BNP odkrijemo bolnike, ki imajo zelo veliko verjetnost srčne odpovedi (10, 61), in da je BNP enostaven diagnostičen in napovedni dejavnik, ki nam lahko pomaga pri nadaljnjih kliničnih odločitvah.

Po eni od študij, ki je proučevala vpliv simvastatina na plazemske vrednosti BNP pri bolnikih z dilatativno kardiomiopatijo neznanega vzroka, so se le-te po zdravljenju statistično pomembno znižale (40). V nasprotju s pričakovanji, rezultati naše študije niso pokazali pomembnih sprememb vrednosti plazemskega proBNP v nobeni od skupin. Morebitna razlaga bi lahko bila, da je bila študija prekratka, da bi se pokazal vpliv atorvastatina na proBNP, oziroma da je bilo število vključenih preiskovancev premajhno, da bi dosegli višjo stopnjo statistične reprezentativnosti rezultatov. Za natančnejšo opredelitev vpliva statinov na nivo natriuretičnih peptidov bodo potrebne dodatne raziskave na večjem številu bolnikov, pri katerih bi poleg vrednosti proBNP spremljali tudi vrednosti BNP, saj je ta kazalec po nekaterih študijah napovedno pomembnejši od proBNP (61).

Vpliv zdravljenja s statini na dolžino kompleksa QRS

V dosedanjih raziskavah še ni podatkov o morebitnih vplivih statinov na trajanje kompleksa QRS. Rezultati naše študije so pokazali, da je prišlo po treh mesecih jemanja atorvastatina do skrajšanja trajanja kompleksa QRS v študijski skupini, vendar to skrajšanje ni doseglo zadostne stopnje statistične značilnosti ($p=0,06$). Kljub temu da naši rezultati

nakazujejo ugoden vpliv statinov na trajanje kompleksa QRS, bi bilo treba v prihodnosti opraviti dodatne raziskave na večjem številu preiskovancev, ki bi natančneje opredelile morebitno povezavo med delovanjem statinov in dolžino kompleksa QRS.

ZAKLJUČKI

Na podlagi rezultatov naše raziskave lahko zaključimo:

- Kratkotrajno zdravljenje z atorvastatinom skrajša dolžino intervala QTc pri bolnikih s srčnim popuščanjem.
- Kratkotrajno zdravljenje z atorvastatinom izboljša telesno zmogljivost, ne vpliva pa na plazemske vrednosti proBNP in na dolžino kompleksa QRS pri bolnikih s srčnim popuščanjem.
- Skrajšanje intervala QTc pri zdravljenju z atorvastatinom je povezano z izboljšanjem telesne zmogljivosti bolnikov s srčnim popuščanjem.

Klinična uporabnost rezultatov

Rezultati naše raziskave kažejo, da je 3-mesečno zdravljenje z atorvastatinom povezano s skrajšanjem intervala QTc pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Glede na pomembno napovedno vlogo intervala QTc bi bilo zdravljenje s statini morda primerno predvsem pri tisti skupini bolnikov, pri kateri je interval QTc podaljšan. Tako bi lahko rezultati naše raziskave služili kot pomoč pri najustreznejši izbiri načina zdravljenja posameznih bolnikov.

Naši rezultati tudi kažejo, da se telesna zmogljivost bolnikov s srčnim popuščanjem bistveno izboljša že po treh mesecih zdravljenja z atorvastatinom. Na podlagi teh rezultatov lahko sklepamo, da statini bistveno izboljšajo tudi kakovost življenja pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Ker so možnosti zdravljenja pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem velikokrat izčrpane, bi statini lahko predstavljali dodaten način zdravljenja, ki bi pripomogel k boljšemu stanju teh bolnikov.

Kljub temu da je bila naša raziskava prospektivna, je bil čas spremljanja bolnikov sorazmerno kratek in število vključenih bolnikov majhno. Naši rezultati lahko zato služijo predvsem kot podlaga za nove, večje študije,

ki bi natančneje opredelile vpliv dolgotrajnega zdravljenja s statini na klinično stanje, obolevnost in smrtnost bolnikov s srčnim popuščanjem.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se mentorju, doc. dr. Bojanu Vrtovcu, dr. med., za spodbudo, žrtvovani čas, številne nasvete in pripravljenost priskočiti na pomoč v trenutkih, ko sami nisva našli

rešitve problemov, nastalih med raziskovalnim delom. Zahvaljujemo se tudi Renati Okrajšek, dr. med., za njeno potrpežljivost, vestnost in pomoč pri ambulantnem delu z bolniki. Zahvaljujemo se administrativnim delavkam Kliničnega oddelka za kardiologijo Kliničnega centra Ljubljana ter sestram na Polikliniki za njihovo pomoč pri izvedbi raziskave. Zahvala Krki, tovarni zdravil, d. d., Novo Mesto za prispevani Atoris. Iskrena hvala tudi vsem najinim, ki so nama potrpežljivo stali ob strani.

LITERATURA

- Weber KT, Janicki JS. Pathogenesis of heart failure. *Cardiol Clin* 1989; 7 (1): 11-24.
- McElroy PA, Shroff SG, Weber KT. Pathophysiology of the failing heart. *Cardiol Clin* 1989; 7 (1): 25-37.
- Cannon PJ. Sodium retention in heart failure. *Cardiol Clin* 1989; 7 (1): 49-62.
- Shamsham F, Mitchell J. Essentials in the diagnosis of heart failure. *Am Fam Physician* 2000; 61 (5): 1319-28. Dosegljivo na: <http://www.aafp.org/afp/20000301/1319.html>
- Cleland JG, McGowan J. Heart failure due to ischaemic heart disease: epidemiology, pathophysiology and progression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 Suppl 3: S17-29.
- Bozkurt B. Medical and surgical therapy for cardiac remodeling. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14 (3): 196-205.
- Cody RJ. Neurohormonal influences in the pathogenesis of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 1989; 7 (1): 73-86.
- Abassi Z, Karram T, Ellaham S, et al. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004; 102 (3): 223-41.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350 (7): 655-63.
- Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail* 2004; 6 (3): 359-63.
- Agapitov AV, Haynes WG. Role of endothelin in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3 (1): 1-15.
- Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, et al. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14 (3): 206-10.
- Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (3): 247-52.
- Brooksby P, Batin PD, Nolan J, et al. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20 (18): 1335-41.
- Horwich T, Lee SJ, Saxon L. Usefulness of QRS prolongation in predicting risk of inducible monomorphic ventricular tachycardia in patients referred for electrophysiologic studies. *Am J Cardiol* 2003; 92 (7): 804-9.
- Vrtovec B. Kronotropni in nekrotropni vplivi na variabilnost intervala QT [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2000.
- Swynghedauw B, Baillard C, Milliez P. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy. *J Mol Med* 2003; 81 (6): 336-45. Dosegljivo na: <http://www.springerlink.com/app/home/content.asp?wasp>
- Diedrich A, Jordan J, Shannon JR, et al. Modulation of QT interval during autonomic nervous system blockade in humans. *Circulation* 2002; 106 (17): 2238-43.
- Cappato R, Alboni P, Pedroni P, et al. Sympathetic and vagal influences on rate-dependent changes of QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68 (11): 1188-93.
- Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84 (4): 1516-23.
- Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham heart study). *Am J Cardiol* 1992; 70 (7): 797-801.
- Fisch C. Electrography. In: Braunwald E, eds. *Heart disease*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1997. p. 119-26.
- Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2004; 93 (2): 244-6.
- Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004; 25 (7): 571-8.

25. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107 (13): 1764–9.
26. Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109 (8): 984–9.
27. Gwechenberger M, Hülsmann M, Berger R, et al. Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23 (7): 839–44.
28. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (3): 416–22.
29. Kjekshus J, Swedberg K. Treatment of heart failure. *J Intern Med* 1996; 239 (4): 335–43.
30. Cohn JN. Overview of the treatment of heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80 (11A): 2L–6L.
31. Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, et al. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. *Z Kardiol* 2004; 93 (2): 103–8.
32. Krum H, McMurray JJ. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial?. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (10): 1567–73.
33. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101 (2): 207–13.
34. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; 173 (1): 1–12.
35. Kishi T, Hirooka Y, Mukai Y, et al. Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003; 21 (2): 379–86.
36. Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, Zucker IH. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 2003; 107 (19): 2493–8.
37. Hayashidani S, Tsutsui H, Shioimi T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105 (7): 868–73.
38. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103 (2): 276–83.
39. Segal R, Pitt B, Poole-Wilson P, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in patients with heart failure [abstract]. *Eur J Heart Fail* 2000; 2 Suppl 1: 96.
40. Node K, Fujita M, Kitakaze M, et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108 (7): 839–43.
41. Vrtovec B, Starc V, Starc R. Beat-to-beat QT interval variability in coronary patients. *J Electrocardiol* 2000; 33 (2): 119–25.
42. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, et al. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96 (5): 1557–65.
43. Frohlich ED. Cardiac hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317 (13): 831–3.
44. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156 (16): 1789–96.
45. Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28 (7): 933–46.
46. Katz AM. Cardiac ion channels. *N Engl J Med* 1993; 328 (17): 1244–51.
47. Alvarez de Sotomayor MA, Pérez-Guerrero C, Herrera MD, et al. Effect of simvastatin on vascular smooth muscle responsiveness: involvement of Ca²⁺ homeostasis. *Eur J Pharmacol* 2001; 415 (2–3): 217–24.
48. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, et al. Acute vasodilator effects of HMG-CoA reductase inhibitors: involvement of PI3-kinase/Akt pathway and Kv channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42 (1): 118–24.
49. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995; 268 (4 Pt 1): C799–822.
50. Takemoto M, Node K, Nakagami H, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001; 108 (10): 1429–37.
51. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev* 1997; 11 (18): 2295–322.
52. Abildskov JA. Adrenergic effects on the QT interval of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1976; 92 (2): 210–6.
53. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003; 95 (2): 700–4.
54. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34 (6): 1281–6.
55. Matsumoto Y, Aihara H, Yamauchi-Kohno R, et al. Long-term endothelin a receptor blockade inhibits electrical remodeling in cardiomyopathic hamsters. *Circulation* 2002; 106 (5): 613–9.
56. Francis J, Zhang ZH, Weiss RM, et al. Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287 (2): H791–7.

57. Bauersachs J, Galuppo P, Fracarrolo D, et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104 (9): 982-5.
58. Wedler B. Synopsis of endocrine and hemodynamic changes in heart failure. *Z Kardiol* 1999; 80 (Suppl 8): 53-6.
59. Browne KF, Zipes DP, Heger JJ, et al. Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval in man. *Am J Cardiol* 1982; 50 (5): 1099-103.
60. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107 (22): 2786-92.
61. Gwechenberger M, Hülsmann M, Berger R, et al. Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23 (7): 839-44.

Prispelo 13.10.2005