- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 03:32:54

Lo studio CORONA

(G Ital Cardiol 2008; 9 (4): 229-233)

Razionale. I pazienti con scompenso cardiaco sistolico vengono generalmente esclusi dai trial sulle statine. Gli eventi coronarici acuti si verificano raramente in questa popolazione e l'impiego delle statine è potenzialmente pericoloso in questi pazienti.

Metodi. 5011 pazienti di età ≥60 anni con scompenso sistolico ad eziologia ischemica in classe NYHA II, III o IV sono stati randomizzati a ricevere rosuvastatina o placebo al dosaggio di 10 mg/die. L'endpoint primario era costituito da un outcome composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. Gli outcome secondari comprendevano mortalità per tutte le cause, qualsiasi evento coronarico, mortalità cardiovascolare e numero di ospedalizzazioni.

Risultati. Rispetto al gruppo placebo, i pazienti del gruppo rosuvastatina hanno mostrato una riduzione dei livelli di colesterolo LDL (differenza del 45%; p <0.001) e di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (differenza del 37.1%; p <0.001). Durante un follow-up medio di 32.8 mesi, l'outcome primario si è verificato in 692 pazienti del gruppo rosuvastatina e in 732 pazienti del gruppo placebo (hazard ratio 0.92; intervallo di confidenza 95% 0.83-1.02; p = 0.12) e 728 pazienti verso 759 pazienti rispettivamente sono deceduti (hazard ratio 0.95; intervallo di confidenza 95% 0.86-1.05; p = 0.31). Non sono state riscontrate differenze significative per quanto riguarda l'outcome coronarico e la mortalità cardiovascolare. Ad una analisi secondaria, il numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari è risultato inferiore nel gruppo rosuvastatina (n = 2193) rispetto al gruppo placebo (n = 2564) (p <0.001). L'incidenza di patologie muscolo-scheletriche e di altri eventi avversi è risultata comparabile tra i due gruppi.

Conclusioni. Nei pazienti anziani affetti da scompenso cardiaco sistolico, la somministrazione di rosuvastatina non determina una riduzione dell'outcome primario né della mortalità per tutte le cause, anche se produce una riduzione del numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. Il trattamento con rosuvastatina è risultato sicuro e ben tollerato. [N Engl J Med 2007; 357: 2248-61]

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Marco Metra

Divisione di Cardiologia
Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata
Università degli Studi
Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia
E-mail:
metramarco@libero.it

Dr. Aldo P. Maggioni

Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze
E-mail:
maggioni@anmco.it

Il punto di vista di Marco Metra
Valerio Zacà, Savina Nodari,
Livio Dei Cas*

La pubblicazione dello studio Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) ha dato luogo, come nel caso di tutti gli studi importanti, a numerose discussioni. A queste hanno contribuito anche i suoi risultati, forse non così eclatanti come ci si sarebbe attesi. Questo non deve, tuttavia, far dimenticare gli aspetti comunque positivi di questo studio da ricercarsi, anzitutto, nella sua necessità, per mancanza di dati prospettici riguardanti l'impiego delle statine nell'insufficienza cardiaca (IC), oltre che nei suoi stessi risultati.

I presupposti

Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti dati sperimentali e clinici suggestivi di un effetto benefico delle statine nella prevenzione e trattamento dell'IC[1-3]. La maggioranza di tali studi è però di pubblicazione successiva alla data di inizio del CORONA[4]. In secondo luogo, si trattava quasi sempre di analisi retrospettive di studi randomizzati oppure epidemiologici. Vi era, quindi, sempre la possibilità che gli effetti favorevoli attribuiti alla terapia con statine fossero, in realtà, dovuti ad altri fattori quali, ad esempio, un più attento trattamento e follow-up dei pazienti a cui erano somministrate anche le statine. Era, quindi, necessario uno studio prospettico finalizzato alla valutazione degli effetti delle statine nei pazienti con IC.

In secondo luogo, tutti gli studi prospettici fino ad ora condotti con statine avevano escluso, con l'importante eccezione dello Heart Protection Study, i pazienti con IC[5]. I pazienti con IC differiscono sostanzialmente, per caratteristiche demografiche e cliniche, dalle popolazioni con cardiopatia ischemica e normale funzione cardiaca analizzate nei trial con statine[4,6]. I soggetti con IC sono, infatti, generalmente più anziani, normo- o ipocolesterolemici, presentano più comorbilità, hanno un tasso annuale di ospedalizzazioni e di mortalità da

*Sezione di Malattie Cardiovascolari, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi, Brescia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 03:32:54

3 a 5 volte superiore rispetto ai soggetti con sola cardiopatia ischemica, hanno meno eventi coronarici ed una maggior incidenza di eventi aritmici oltre che, ovviamente, di peggioramenti dell'IC[4,6]. L'IC refrattaria e la morte improvvisa, e non gli eventi ischemici, sono le principali cause di morte in questi pazienti[4,6]. L'esempio più evidente delle differenze tra pazienti con sola cardiopatia ischemica e pazienti con IC è rappresentato dalla cosiddetta "epidemiologia inversa"[7]. Nei pazienti con IC, contrariamente ai soggetti con normale funzione cardiaca, ad un calo della colesterolemia, sia totale che LDL, corrisponde un aumento della mortalità[7].

Non era, quindi, possibile estrapolare i risultati altamente favorevoli ottenuti con statine nei soggetti con cardiopatia ischemica e normale funzione cardiaca ai pazienti con IC. Solo analisi retrospettive avevano suggerito una migliore prognosi nei pazienti con IC trattati con statine. I numerosi dati indicativi della presenza di effetti pleiotropici delle statine, indipendenti dalla loro azione sui lipidi, suggerivano una loro potenziale efficacia anche nei pazienti con IC. È su queste basi che si è avuta la progettazione degli studi CORONA e GISSI-HF, i primi studi prospettici e randomizzati finalizzati alla valutazione degli effetti della somministrazione di statine (in particolare, rosuvastatina) sulla prognosi dei pazienti con IC, solo su base ischemica nel CORONA[8], su base sia ischemica che idiopatica nel GISSI-HF[9].

I risultati

Dal settembre 2003 all'aprile 2005, 5011 pazienti di età ≥60 anni, con IC da disfunzione cardiaca sistolica (frazione di eiezione ≤40%), evidenza di cardiopatia ischemica, classe funzionale NYHA II-IV, sono stati arruolati nel CORONA e randomizzati a trattamento con rosuvastatina 10 mg o placebo. L'età media dei pazienti era di 73 anni con un 41% dei pazienti ≥75 anni (il più anziano aveva 103 anni), il 61.5% era in classe NYHA III e i valori medi di frazione di eiezione erano del 31%. Risultava alta la prevalenza di comorbilità come ipertensione arteriosa, diabete mellito e patologie renali croniche. I pazienti erano trattati con terapia farmacologica ottimizzata per IC con un 90% di soggetti anche in trattamento antiaggregante e/o anticoagulante; il follow-up medio è stato di 2.7 anni.

Nonostante l'atteso risultato positivo sul profilo lipidico, con riduzione di circa il 40% dei livelli ematici di colesterolo LDL, l'aggiunta di una dose giornaliera di 10 mg di rosuvastatina alla terapia farmacologica convenzionale non ha ridotto l'incidenza dell'evento primario composito di mortalità ed eventi cardiovascolari. Nel CORONA si sono registrati pochi infarti miocardici non fatali ed ictus, e la morte per cause cardiovascolari ha costituito la parte principale (68%) degli eventi primari. Il 54.7% della mortalità totale risultava dovuto a morte cardiaca improvvisa e il 32.7% a peggioramento dell'IC, mentre soltanto il 2% e il 5.7% era dovuto, rispettivamente, a infarto miocardico acuto ed ictus.

Commenti

Il primo dato a favore del CORONA sta nella sua stessa esecuzione, data, come evidenziato nelle premesse, l'impossibilità di estrapolare ai pazienti con IC i risultati ottenuti nei pazienti con sola cardiopatia ischemica. Inoltre, la popolazione di pazienti arruolati nel CORONA è nel complesso ben rappresentativa dei soggetti con IC nella pratica clinica, ad eccezione per la bassa prevalenza (24% del totale) di soggetti di sesso femminile.

Lo studio CORONA è stato parzialmente deludente in quanto, pur avendo dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari su base ischemica, con rosuvastatina verso placebo, non ha dimostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare. Questo va contro la cosiddetta "ipotesi lipidica" della mortalità cardiovascolare nell'IC, secondo cui anche la maggior parte delle morti improvvise e/o per IC è su base ischemica[4,10,11]. Le statine si sono dimostrate efficaci nella stabilizzazione della placca aterosclerotica e nella regressione delle lesioni coronariche, meccanismi potenzialmente responsabili di una riduzione del numero di eventi coronarici[4,5]. Questo è stato dimostrato anche con rosuvastatina, ad esempio nello studio ASTEROID[12]. La bassa incidenza in generale di eventi ad eziologia ischemica nella popolazione di studio del CORONA ridimensiona di fatto il ruolo della progressione e stabilizzazione della malattia aterosclerotica, coronarica e di altri distretti, come possibile obiettivo della terapia con statine in pazienti con IC.

La terapia con rosuvastatina è risultata associata ad una significativa riduzione del numero di ospedalizzazioni per tutte le cause, per cause cardiovascolari e anche per peggioramento dell'IC, effetti che possono tradursi in importanti benefici in termini di qualità della vita e socio-economici. Uno dei potenziali meccanismi responsabili di questi risultati positivi ottenuti con rosuvastatina può essere rappresentato dalla modulazione del processo di infiammazione sistemica, caratteristico dell'IC, dimostrato anche dalla riduzione, nei pazienti trattati con rosuvastatina, del 37% dei valori di proteina C-reattiva ad alta sensibilità, rispetto a placebo[8].

Il concetto di "epidemiologia inversa", applicato ai fattori di rischio tradizionali per malattie cardiovascolari, è stato dimostrato in pazienti con IC per i valori di colesterolemia, pressione arteriosa e indice di massa corporea[7]. Studi osservazionali, per definizione non adeguati a provare associazioni causali, hanno indicato che bassi valori di colesterolemia sono associati ad un'aumentata mortalità in soggetti con IC[7]. Sebbene resti da chiarire se una bassa colesterolemia abbia un ruolo causale nel peggioramento dell'IC o sia soltanto un epifenomeno di un'IC di grado più avanzato, queste osservazioni hanno da sempre contribuito a generare perplessità e preoccupazioni per l'utilizzo di agenti ipolipemizzanti nell'IC.

Oltre all'associazione tra bassa colesterolemia ed aumentata mortalità nell'IC, vi erano almeno tre ipotesi a supporto di un potenziale effetto dannoso derivato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 03:32:54

della terapia con statine nell'IC: l'ipotesi dell'endotossina-lipoproteina, l'ipotesi dell'ubiquinone e l'ipotesi della selenoproteina[3]. Secondo queste ipotesi, le statine avrebbero effetti sfavorevoli nell'IC sia a causa della riduzione delle lipoproteine, a loro volta in grado di legare endotossine batteriche assorbite a livello della mucosa intestinale alterata, sia perché in grado di indurre una carenza di ubiquinone e selenio. In tal senso, i risultati del CORONA sono particolarmente importanti e rassicuranti. In questo studio la rosuvastatina non ha peggiorato, rispetto al placebo, l'incidenza di nessuno degli eventi cardiovascolari considerati con sempre una tendenza ad una prognosi migliore nei pazienti che assumevano il farmaco. Inoltre, la rosuvastatina si è dimostrata farmaco sicuro e ben tollerato anche nei pazienti con IC. L'interruzione della terapia è stata più comune nel gruppo placebo (12.1 vs 9.6%; p = 0.004); inoltre, la maggior parte degli eventi avversi, incluse morti per causa non cardiovascolare, si sono verificati tendenzialmente più di frequente nei soggetti randomizzati a placebo. Non sono state osservate infine significative differenze intergruppo nell'incidenza di mialgie o aumento degli enzimi epatici e muscolari[8].

D'altra parte, i risultati ottenuti nel CORONA sono in accordo con i numerosi recenti dati sperimentali indicativi della presenza degli effetti pleiotropici delle statine[3,13].

In conclusione il CORONA, nonostante un effetto neutro sull'obiettivo primario, ha dimostrato un effetto favorevole di rosuvastatina su numero di ospedalizzazioni, qualità della vita e marker di infiammazione, associato ad un eccellente profilo di sicurezza, in pazienti anziani con IC su base ischemica. Nonostante gli incoraggianti dati forniti da studi sperimentali e clinici, in parte confermati dal CORONA, in attesa del GISSI-HF non ci sono evidenze definitive a favore dell'utilizzo sistematico di statine nella terapia di pazienti con IC. I risultati dello studio GISSI-HF, in molti sensi complementari a quelli del CORONA, sono quanto mai attesi per chiarire il potenziale ruolo della terapia con statine anche in pazienti con IC ad eziologia non ischemica e diastolica.

Bibliografia

1. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2003; 108: 839-43.
2. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 332-7.
3. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 415-26.
4. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al, for the CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. Eur J Heart Fail 2005; 7: 1059-69.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al, for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.
6. Krum H, McMurray JJ. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1567-73.
7. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1439-44.
8. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-61.
9. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al, for the GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2004; 6: 635-41.
10. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. Circulation 2000; 102: 611-6.
11. Orn S, Cleland JG, Romo M, Kjekshus J, Dickstein K. Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. Am J Med 2005; 118: 752-8.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al, for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006; 295: 1556-65.
13. Zacà V, Rastogi S, Imai M, et al. Chronic monotherapy with rosuvastatin prevents progressive left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 551-7.

Il punto di vista di Aldo P. Maggioni*

Quando lo studio CORONA e il GISSI-HF cominciavano a prendere forma in termini di razionale e protocollo di studio, circolavano due posizioni scientifiche, tra loro contrapposte, che sostenevano:

• la non eticità di assegnare un paziente scompensato e con coronaropatia documentata al gruppo placebo, dal momento che era del tutto chiara l'evidenza di beneficio della statina nei pazienti con cardiopatia ischemica;

• la non eticità del trattamento con statine data l'associazione epidemiologica fra bassa colesterolemia ed elevata mortalità e la possibile pericolosità di questi farmaci in soggetti con scompenso, fragili, politrattati e con frequenti comorbilità.

Tutto questo avveniva in una condizione di totale assenza di evidenze da trial clinici randomizzati che, per protocollo, avevano sempre escluso i pazienti con scompenso dalla randomizzazione. Questo dibattito,

*Centro Studi ANMCO, Firenze

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 03:32:54

talora acceso e con qualche ripercussione anche a livello delle decisioni dei comitati etici locali, non poteva trovare una risposta affidabile che dalla pianificazione e conduzione di studi clinici specifici come il CORONA[1] e il GISSI-HF[2].

Da pochi giorni conosciamo i risultati dello studio CORONA[3], ma la discussione rimane ancora aperta.

L'ipotesi di base del CORONA era la seguente: dal momento che le statine sono in grado di prevenire gli eventi aterotrombotici nei pazienti senza scompenso, la rosuvastatina, farmaco molto efficace nel ridurre il colesterolo LDL, potrebbe essere in grado di ridurre l'incidenza di infarto, ictus e morte cardiovascolare anche nei pazienti anziani con scompenso. Lo Steering Committee dello studio, composto da vari esperti in questo ambito clinico, sapeva benissimo che infarto e ictus non sono eventi particolarmente frequenti nello scompenso, ma riteneva, come alcuni dati della letteratura suggerivano[4], che una parte rilevante delle morti cardiovascolari di tipo improvviso, molto frequenti nello scompenso, fosse preceduto da un nuovo evento coronarico, prevenibile con l'uso di una statina.

I risultati dello studio solo in parte hanno confermato questa ipotesi: gli eventi infarto e ictus non fatali sono risultati numericamente ridotti dalla rosuvastatina, ma nessun effetto preventivo è stato osservato per quanto riguarda le morti cardiovascolari. L'endpoint primario dello studio, composto dagli eventi descritti, si è ridotto dell'8%, ma senza raggiungere il convenzionale livello di significatività statistica.

Nell'analisi dei risultati dello studio emergono altri due riscontri di rilievo:

• una riduzione significativa del numero totale delle ospedalizzazioni cardiovascolari e di quelle per scompenso cardiaco;

• un profilo di sicurezza del farmaco, per quanto riguarda le reazioni avverse di maggior rilievo, quasi sovrapponibile a quello del placebo. In particolare non si è evidenziato un eccesso di casi con disfunzione renale e di miopatia clinicamente significativa. Inoltre, nessun caso di rabdomiolisi è stato registrato negli oltre 5000 pazienti inclusi nello studio e seguiti per un follow-up medio di 2.7 anni.

Quali possono essere, alla luce di questi dati e in attesa dei risultati del GISSI-HF, le implicazioni scientifiche e clinico-pratiche?

Implicazioni scientifico-metodologiche

Dal punto di vista fisiopatologico, se, da una parte, una analisi *post-hoc* dello studio ha confermato che gli eventi aterotrombotici (infarti e ictus) possono essere numericamente ridotti dalla rosuvastatina anche in pazienti anziani con scompenso, dall'altra non si sono avute prove in favore dell'ipotesi che le morti improvvise siano in un gran numero di casi precedute da fenomeni di instabilità coronarica di tipo trombotico.

Un'altra considerazione che emerge dall'analisi dei dati è che un periodo di follow-up più prolungato di quello del CORONA (2.7 anni come mediana) possa essere necessario per fare emergere un beneficio che, nell'ambito della prevenzione degli eventi aterotrombotici, ha bisogno di tempi più lunghi per manifestarsi.

Il CORONA ci suggerisce, ancora una volta, di guardare con prudenza:

• alle analisi che valutano gli effetti di trattamenti non randomizzati all'interno di studi clinici controllati con obiettivi primari diversi da quelli oggetto dell'analisi[5];

• alla valutazione degli studi osservazionali dai quali emergeva, con apparente coerenza, che le statine nei pazienti con scompenso cardiaco erano in grado di migliorare significativamente il loro outcome[6-8].

I risultati del CORONA confermano che il trial clinico randomizzato rimane lo strumento più affidabile per valutare il profilo di rischio-beneficio di una strategia terapeutica e che valutazioni osservazionali all'interno di trial clinici con altri obiettivi o di registri epidemiologici possono essere considerate unicamente come incoraggianti produttori di ipotesi da testare formalmente con un disegno randomizzato.

In questo contesto di conoscenze, diventano ancora più rilevanti i prossimi risultati dello studio GISSI-HF. Questo perché le differenze fra i due studi non sono irrilevanti ma tali da poter fornire un quadro di conoscenze veramente complementari e aggiuntive rispetto a quelle che oggi abbiamo a disposizione dopo la presentazione dei risultati del CORONA.

Prima di tutto è diversa la popolazione studiata. Si tratta di soggetti più giovani (mediamente di 6 anni), con una classe funzionale meno avanzata, con funzione renale meno compromessa, ma soprattutto con eziologia non solo ischemica, ma nel 60% dei casi non ischemica.

Il follow-up inoltre sarà più lungo rispetto a quello del CORONA di quasi 1 anno. E per finire avremo anche evidenze circa l'efficacia di un'altra ipotesi terapeutica, quella basata sugli acidi grassi polinsaturi n-3, che nel GISSI-Prevenzione si erano dimostrati capaci di ridurre la mortalità totale e improvvisa nei pazienti reduci da infarto ma in sostanziale assenza di scompenso cardiaco.

In sintesi, se si vogliono riassumere con una frase le ipotesi di base dei due studi, si può affermare che mentre il CORONA aveva l'obiettivo di valutare la capacità della rosuvastatina di prevenire gli eventi aterotrombotici in pazienti anziani con scompenso, il GISSI-HF ha al centro dell'attenzione il ruolo delle statine nello scompenso cardiaco nel suo insieme.

Implicazioni cliniche

Il CORONA dimostra che abbassare il colesterolo LDL con la rosuvastatina determina una riduzione del numero degli eventi aterotrombotici (peraltro poco frequenti nei pazienti con scompenso cardiaco) e non si associa a reazioni avverse significative. Questo significa che se in un soggetto anziano con coronaropatia compaiono segni o sintomi di scompenso non ci sono motivi a fa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.173 Tue, 20 Jan 2026, 03:32:54

vore di una sospensione di un trattamento con statine se già in atto o contrari ad iniziarlo se si vogliono prevenire futuri eventi ischemici. D'altra parte, un trattamento sistematico con statine di pazienti anziani con scompenso cardiaco ad eziologia ischemica non è in grado, di per sé, di modificare favorevolmente la mortalità cardiovascolare di questi pazienti, confermando la diversa biologia dei pazienti scompensati.

Per quanto riguarda il trattamento dei pazienti con scompenso ad eziologia non ischemica, bisognerà invece aspettare i risultati del GISSI-HF che verranno presentati quest'anno nel corso del Congresso Europeo di Cardiologia. In questo ambito di presunta assenza di ischemia nell'eziologia dello scompenso, anche i numerosi effetti ancillari, che le statine possono determinare[9-12], potrebbero giocare un ruolo rilevante.

Bibliografia

1. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al, for the CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. Eur J Heart Fail 2005; 7: 1059-69.
2. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, et al, for the GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2004; 6: 635-41.
3. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-61.
4. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. Circulation 2000; 102: 611-6.
5. Krum H, Latini R, Maggioni AP, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. Int J Cardiol 2007; 119: 48-53.
6. Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. JAMA 2006; 296: 2105-11.
7. van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH, Böhm M, van Veldhuisen DJ. Statins in the treatment of chronic heart failure: a systematic review. PLoS Med 2006; 3: e333.
8. Martin JH, Krum H. Statins and clinical outcomes in heart failure. Clin Sci (Lond) 2007; 113: 119-27.
9. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. Lancet 1996; 348: 1079-82.
10. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. Cardiovasc Res 2000; 47: 648-57.
11. Drexler H, Hornig BD Endothelial dysfunction in human disease. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 51-60.
12. De Lorgeril M, Salen P, Bontemps L, Belichard P, Geyssant A, Itti R. Effects of lipid-lowering drugs on left ventricular function and exercise tolerance in dyslipidemic coronary patients. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33: 473-8.