

Опыт применения симвастатина при лечении больных старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью; к вопросу о кардиодепрессивном эффекте

А.Л. Пирогов, Т.И. Власова

ГУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн». Челябинск, Россия

Simvastatin therapy in elderly patients with chronic heart failure: potential cardiodepressive effects

A.L. Pirogov, T.I. Vlasova

Chelyabinsk Region Clinical Therapy Hospital for War Veterans. Chelyabinsk, Russia

Цель. Оценить влияние симвастатина в фиксированной дозе 20 мг/сут. на динамику показателей внутрисердечной гемодинамики и течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у лиц старческого возраста.

Материал и методы. В исследование были включены 180 пациентов старческого возраста (средний возраст $80,8 \pm 5,8$ лет) с ХСН II-III функциональных классов (ФК) NYHA, развившейся на фоне систолической и диастолической дисфункций левого желудочка (ЛЖ). Больные были разделены на 2 равные группы. Всем проводилось лечение по поводу ХСН, но больным одной из групп к лечению дополнительно был добавлен симвастатин в дозе 20 мг/сут. Период наблюдения – 12 месяцев. Промежуточный контроль выполняли через 3 месяца от начала наблюдения. Контролировали клиническое состояние больных, данные доплер-эхокардиографии, липидный спектр, уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО α). Конечной точкой заболевания считали летальный исход от основного заболевания или развитие любого острого сосудистого события.

Результаты. Начиная с первого месяца наблюдения, появилось достоверное расхождение конечных точек ($p=0,028$), ФК ХСН ($p<0,001$), ФК стенокардии ($p<0,0001$) и уровня ФНО α ($p<0,05$) в группе больных, дополнительно получавших симвастатин. Применение симвастатина не привело к угнетению насосной функции миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: старческий возраст, симвастатин, хроническая сердечная недостаточность, насосная функция сердца, исходы.

Aim. To study the effects of simvastatin (20 mg/d) on cardiac hemodynamics and chronic heart failure (CHF) clinical course in elderly patients.

Material and methods. The study included 180 elderly patients (mean age $80,8 \pm 5,8$ years) with Functional Class (FC) II-III CHF, left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction. All participants were divided into 2 equally sized groups, receiving standard CHF treatment, or standard treatment plus simvastatin (20 mg/d). The follow-up period lasted for 12 months, with intermediate control assessment after 3 months of the treatment. Clinical status, Doppler echocardiography, lipid profile parameters, and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) level were controlled. End-points included CHF death or any acute vascular event.

Results. Starting from the first month of the treatment, there was a significant difference in end-point number ($p=0,028$), CHF FC ($p<0,001$), angina FC ($p<0,0001$) and TNF-alpha level ($p<0,05$). Simvastatin therapy was not associated with reduced LV pump function.

Key words: Elderly age, simvastatin, chronic heart failure, heart pump function, outcomes.

В последние десятилетия во всем мире, в т.ч. в России, отмечается значительное увеличение доли лиц старшей возрастной группы. У людей пожилого и старческого возрастов распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличивается с каждым прожитым годом [1]. Необходимость применения статинов при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на настоящий момент не вызывает сомнений, но возможность их использования у лиц с ХСН остается одним из неизученных на настоящий момент вопросов. С одной стороны, применение препаратов данной группы лекарственных средств улучшает прогноз у больных ИБС [2], с другой стороны – с учетом блокирования выработки убихинона [3], возможно ускорение прогрессирования СН. Оптимизм возможности успешного применения симвастатина у лиц старческого возраста определялся данными ранее выполненных исследований [2,4], сложностью и многогранностью механизмов плейотропного действия статинов [5,6] и множественным поражением атеросклерозом артерий у лиц исследуемой группы.

Материал и методы

С 2004г отобраны и находились под наблюдением 184 больных старческого возраста (≥ 75 лет) с клиникой ХСН 2А-Б стадий, II-III функциональных классов (ФК) в соответствии с классификацией, принятой на III Национальном конгрессе кардиологов 2002 [7]. Причины развития ХСН у наблюдаемых пациентов – ИБС, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД). От всех больных получено письменное согласие на участие в исследовании. ФК стенокардии напряжения определяли по классификации Канадского общества кардиологов (1976). Из исследования исключены: пациенты с онкопатологией в анамнезе до 5 лет, деменцией, декомпенсированными сопутствующими заболеваниями (> 2 стадии), острыми сосудистыми событиями в период до 3 месяцев от начала исследования, низкой массой тела (МТ) – индекс МТ (ИМТ) < 19 кг/м², выявлением критериев исключения в процессе наблюдения за больными или отказом от участия в исследовании в период его проведения. Клиническое, лабораторное и инструментальное исследование проводили всем больным перед началом работы и через 3, 12 месяцев (мес.). Все больные были разделены на 2 равные группы методом случайных чисел с единственной оговоркой (в группу приема статинов не были включены пациенты с уровнем общего холестерина (ОХС) $< 3,5$ ммоль/л из этических соображений [8], в связи с возможным ухудшением течения основного заболевания. В первой основной группе (ОГ) больным,

помимо лечения препаратами, рекомендованными для лечения ХСН [9]: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), селективные β -адреноблокаторы (β -АБ), мочегонные тиазидового ряда (Дт), антагонисты альдостерона, назначали симвастатин в дозе 20 мг/сут. Из препаратов группы симвастатина были использованы лекарственные формы, разрешенные к применению на территории Российской Федерации (Зокор, Вазилип, Симвагексал, Симвакард). Не использовались препараты только одной фирмы по этическим соображениям и в связи с обеспечением больных лекарственным средством по льготным рецептам через аптечную сеть города, исключаящую достоверный прием медикаментов какой-либо одной фирмы. Вторая группа, группа контроля (ГК) больных получала терапию, рекомендованную для лечения больных ХСН. Конечными точками исследования считался рубеж 12-месячного наблюдения, развитие любого острого сосудистого события или ненасильственная смерть. Допплер эхокардиографию (ДЭхоКГ) выполняли на ультразвуковом аппарате «Logic 7» (компания Джанерел Электрикс, США). Все измерения и расчеты параметров производили с помощью встроенного аналого-цифрового процессора. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) подсчитана методом Simpson IA. Врачи-исследователи не были информированы о принадлежности больного к той или иной группе. Уровень фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) в пкг/мл определяли иммуноферментным методом из стандартного набора на аппарате «Multyscan+» (Финляндия).

Статистическая обработка результатов выполнена на компьютере с использованием программного пакета «Statistica 6.0» (Statsoft. Inc., 2001). Для оценки наступления исходов использованы кривые Гехана. Анализ достоверности различий параметров проводился путем определения коэффициента Фридмана. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Данные приведены как $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения из исследования выбыли 4 больных (по 2 из каждой группы); среди причин отмечались следующие: насильственная смерть, переезд в другой город, обнаружение онкопатологии (по 1 случаю в каждой группе). Сравнительная характеристика наблюдаемых групп представлена в таблице 1.

Половой состав групп больных, в связи с их преклонным возрастом, по-видимому, большой роли в дизайне данного исследования не имеет. Среди больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или страдающих СД, преобладали пациенты, которым был назначен симвастатин. Достоверная разница отмечена лишь по числу больных, перенесших ИМ

Таблица 1

Сравнительная характеристика исходного клинического состояния групп больных

Группа	пол		Средний возраст (годы)	ИМТ	Сопутствующая патология						
	м	ж			II	III	АГ	МА	ПИК	СД	ХОБЛ
ОГ	66	24	80,6 \pm 0,3	27,9 \pm 0,4	25	65	80	30	45*	17	25
ГК	60	30	81,1 \pm 0,3	27,0 \pm 0,4	29	61	77	42	32	10	34

Примечание: ПИК – постинфарктный кардиосклероз, * $p=0,043$.

в анамнезе. Больные, участвующие в исследовании, получали лечение, представленное на рисунке 1.

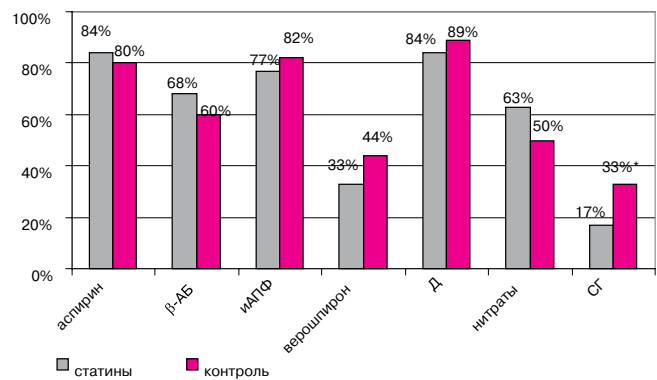
Больные разных групп лечились примерно одинаково. Небольшая разница в лечении объясняется наличием ХОБЛ, мерцанием предсердий (МА) и ФК ХСН у больных разных групп. Больным с МА назначали сердечные гликозиды (СГ) в случае невозможности применения β-АБ из-за ухудшения течения ХОБЛ, склонности к гипотонии или невозможности сократить ритм желудочков до нормосистолии при изолированном применении β-АБ. При ретроспективном анализе исходов у больных с МА в аналогичной возрастной группе больных с ХСН [10] негативное влияние СГ на прогноз заболевания не получено, а по литературным данным отмечается снижение уровня ФНОα при назначении препаратов этой группы [11]. Разница по количеству больных, получавших СГ, достоверна.

По результатам наблюдения за больными в группах получены следующие исходы заболевания (рисунок 2).

По результатам исследования произошло расхождение наступления исходов заболевания у больных в зависимости от приема симвастатина, начиная с первого месяца лечения и сохраняющееся на всем протяжении наблюдения. Результат достоверен (p=0,028). Причины раннего исхода заболеваний у больных наблюдаемых групп отражены в таблице 2.

Вышеперечисленные исходы заболеваний представлены на основании патолого-анатомических исследований, результатов обследования больных в стационарных отделениях города или заключений бригад скорой медицинской помощи.

Наступление сосудистых исходов заболеваний чаще встречается у больных ГК. Разница достоверна при подсчете всех исходов заболеваний, но достоверность пропадает при оценке лишь летальных исходов (возможно за счет малочисленности наблюдаемых групп). Помимо клинических исходов забо-



Примечание: β-АБ (бисопролол в средней дозе 5 мг/сут.), иАПФ (эналаприл в дозе 5-20 мг/сут.), СГ (сердечные гликозиды – дигоксин в дозе 0,125-0,25 мг/сут.), блокаторы альдостерона (верошпирон в поддерживающей дозе 25 мг/сут.), Дг (гипотиазид в дозе 12,5-25 мг/сут.), ацетилсалициловая кислота (аспирин в дозе 125 мг/сут.), нитраты (изосорбида моно- и динитраты в дозе 20-40 мг/сут.); * p=0,014.

Рис. 1 Частота использования препаратов у различных групп больных.

леваний следует отметить появление устойчивой блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса у 2 больных в ГК и отсутствие подобных тенденций в ОГ, принимавших симвастатин. Динамика ФК ХСН у больных наблюдаемых групп отражена на рисунке 3.

Использование в лечении симвастатина позволило уменьшить ФК ХСН в ОГ. В ГК отмечается медленное прогрессирование заболевания. При изучении ФК ХСН у больных старческого возраста очень часто встречаются возрастные особенности в виде наличия множества сопутствующих патологических состояний, влияющих на выполнение рекомендованного теста 6-минутной ходьбы. Среди этих причин следует назвать: состояние опорно-двигательного и вестибулярного аппаратов; бронхолегочной системы, зависящие от множества причин, в т.ч. и от простого изменения метеорологических условий на момент проведения исследования. Динамика ФК ХСН оценивалась по возможности перенос-

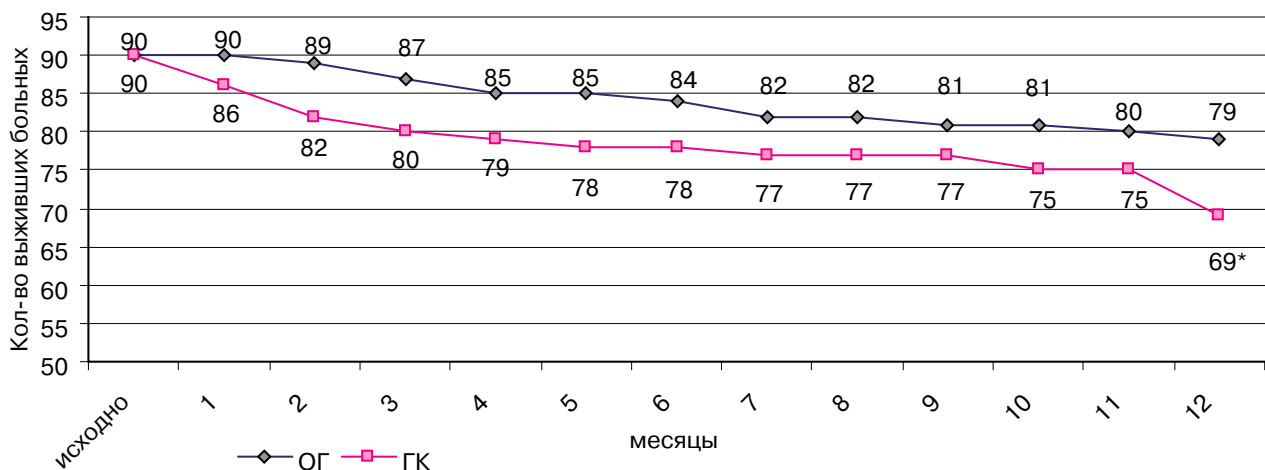
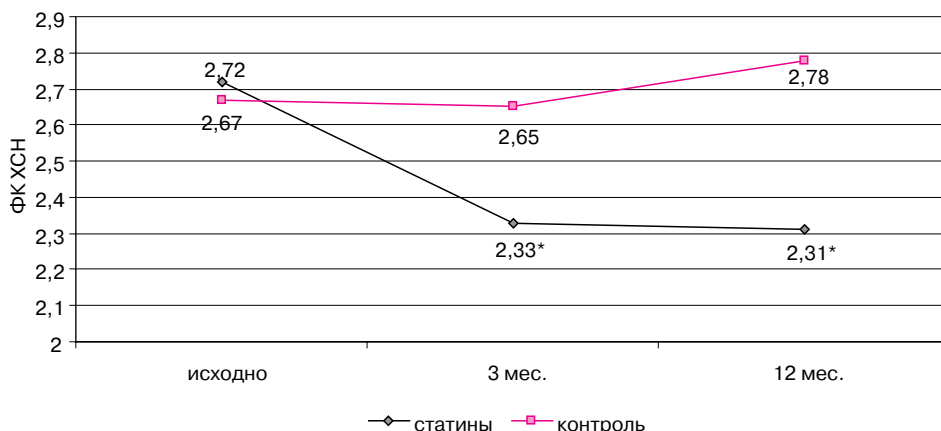


Рис. 2 Динамика выживаемости больных на фоне приема симвастатина.

Причины исходов заболевания в разных группах больных

	Прогр. ст-я	ОИМ	ОНМК	ВС	ТЭЛА	ТМА	Всего
ОГ	2	2	2* (2*)	4 (4)	1 (1)	0	11 (7)
ГК	7	5 (2)	4 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	21 (9)

Примечание: Прогр.ст-я – прогрессирующая стенокардия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ВС – внезапная смерть в присутствии свидетелей, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТМА – тромбоз мезантериальных артерий. В скобках указано число летальных исходов; * отмечен случай, когда у 1 из больных развился летальный исход после приступа эпилепсии (без доказательств отсутствия ОНМК, как причины очередного приступа эпилепсии).



Примечание: * $p < 0,001$.

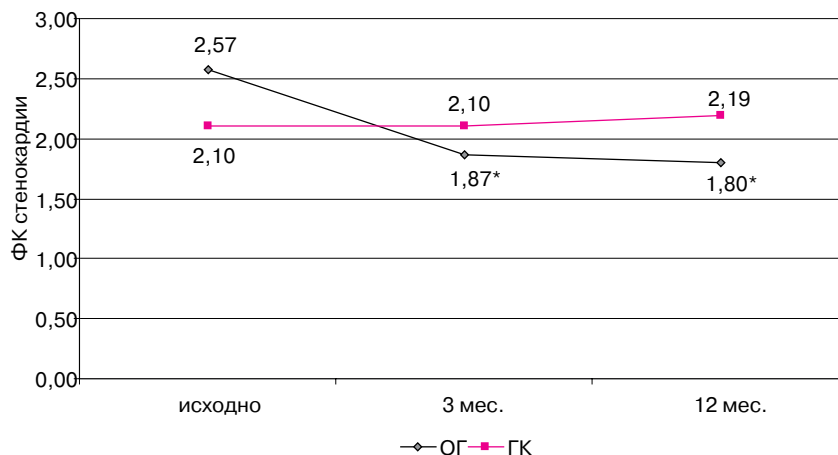
Рис. 3 Динамика ФК ХСН на фоне лечения.

сить больными привычную бытовую физическую нагрузку (ФН) в среднем за последний месяц перед контролем. Следует отметить, что порой больной и исследователь, проводящий опрос, не могут достоверно объяснить: «Почему больному стало легче выполнять ФН?» У пациентов старческого возраста часто эквивалентом стенокардии является одышка, что затрудняет дать точный ответ на причину улучшения или ухудшения состояния больного. Косвенным подтверждением вышесказанного явилась динамика ФК стенокардии у больных разных групп (рисунк 4).

Как и с ФК ХСН, отмечено уменьшение среднего ФК стенокардии в ОГ. Следует отме-

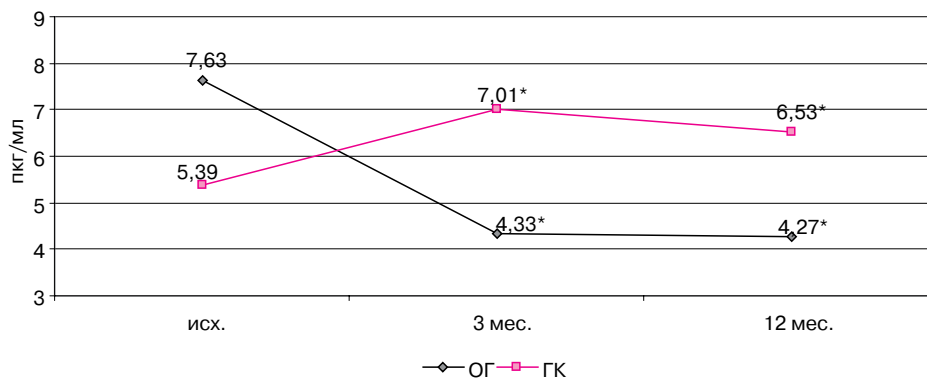
тить, что большинство больных, отметивших улучшение состояния, сообщили о возможности выполнять больший объем ФН как на фоне урежения приступов стенокардии, так и вследствие уменьшения одышки (в частности, при ходьбе или подъеме по лестнице). Часть пациентов отказалась от применения пролонгированных нитратов, и сообщили об уменьшении случаев использования нитратов короткого действия. Вопрос объективной оценки динамики ФК ХСН у лиц старческого возраста не получил решения в настоящем исследовании.

Косвенным подтверждением клинического улучшения состояния больных и уменьшения СН в



Примечание: * - $p < 0,0001$.

Рис. 4 Динамика ФК стенокардии на фоне лечения.



Примечание: * p < 0,05.

Рис. 5 Динамика уровня ФНОα на фоне применения симвастатина в дозе 20 мг/сут.

ОГ явилась динамика уровня ФНОα [12], имеющего тесную связь со степенью проявления СН (рисунок 5).

В ОГ отмечено прогрессивное достоверное снижение уровня ФНОα, тогда как в ГК – его достоверное увеличение.

Назначение симвастатина в дозе 20 мг/сут. нашло свое оправдание в результатах динамики липидного спектра (ЛС) сыворотки крови, которая отражена в таблице 3.

Как и предполагали, симвастатин снизил содержание общего холестерина (ОХС) и его атерогенных фракций. В среднем по ОГ основные показатели ЛС практически нормализовались, тогда как в ГК отмечалось прогрессивное ухудшение всех результатов и умеренный рост коэффициента атерогенности (КА). С одной стороны, с учетом того, что больные исследуемых групп в этом возрасте практически в 100% случаев страдали хронической ИБС, нормализация ЛС привела к достоверному уменьшению числа случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уменьшению среднего ФК стенокардии по группе. С другой стороны, снижение уровня ОХС и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) может привести к ухудшению течения ХСН [13]. Следует отметить, что практически ни в одном случае не было отмечено снижение ОХС < 3 ммоль/л. Возможно, это связано с отсутствием у наблюдаемых больных кахектической стадии

ХСН [14] и назначением сравнительно малой дозы препарата. Как правило, содержание ОХС и его фракций (исключая липопротеины высокой плотности (ЛВП)) при регулярном приеме симвастатина практически не изменялись между контрольными точками в 3 и 12 мес. Клинически в ОГ, получавшей симвастатин в дозе 20 мг/сут., ухудшения течения ХСН, по сравнению с ГК, не отмечено.

При анализе ДЭхоКГ использовались данные больных с трехкратным обследованием. В ОГ оценены показатели у 65 пациентов, а в ГК – у 60. ФВ < 40% первично определялась у 4 (4,4%) пациентов в каждой группе; > 50% – у 54 (60%) пациентов в ОГ и 52 (57,8%) пациентов в ГК. При выполнении ДЭхоКГ из исследования диастолической дисфункции исключались случаи регистрации недостаточности митрального клапана > 2 степени (ст.), регургитации на аортальном клапане > 2 ст., стеноз митрального клапана, тахикардия > 100 уд./мин, МА [15]. При статистической обработке диастолической дисфункции случаи “псевдонормальных” показателей, когда отношение скорости раннего наполнения к скорости позднего наполнения (Ve/Va) регистрировалось > 1,5, также не учитывались (3 в ГК и 4 в ОГ). Показатели ст. недостаточности клапанов рассчитывались как средние для всей группы больных. Параметры правого предсердия (ПП) рассчитаны как произведение поперечного и продольного

Таблица 3

Динамика ЛС в наблюдаемых группах

	ОГ				ГК			
	исходно	3 мес.	12 мес.	p	исходно	3 мес.	12 мес.	p
ОХС	5,74±1,3	4,48*±0,9	4,64*±1	< 0,001	4,97±1,1	5,04+/-1,2	5,11±1,1	> 0,05
ЛНП	3,87±1,1	2,69*±0,8	2,88*±0,9	< 0,001	3,12±0,8	3,26±1	3,35±0,9	> 0,05
ЛОНП	0,71±0,5	0,59*±0,3	0,64*±0,3	< 0,05	0,6±0,3	0,59±0,3	0,6±0,3	> 0,05
ЛВП	1,13±0,2	1,19±0,3	1,12±0,3	> 0,05	1,23±0,3	1,18±0,3	1,17±0,3	> 0,05
ТГ	1,58±1	1,31*±0,8	1,42±0,6	< 0,05	1,36±0,8	1,3±0,7	1,33±0,6	> 0,05
КА	4,27±1,4	2,94*±1,1	3,52*±1,2	< 0,001	3,15±1,1	3,41±1,3	3,58**±1,2	0,056

Примечание: ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТГ – триглицериды; * – достоверность различий по отношению к исходным показателям; пример расчета КА

$$КА = \frac{ОХС - ЛВП}{ЛВП}$$

Динамика показателей ДЭхоКГ у больных разных групп на фоне лечения

Значение	ОГ				ГК			
	исходно	3 мес.	12 мес.	p	исходно	3 мес.	12 мес.	p
КСР	3,88±0,1	3,93±0,1	3,89±0,1	p>0,05	3,63±0,11	3,56+/-0,11	3,7+/-0,12	p>0,05
КСО	71,89±5,11	74,64±6,62	69,16±6,26	p>0,05	60,91±7	49,18±5,02	55,75±6,48	p>0,05
КДР	5,56±0,11	5,59±0,1	5,58±0,1	p>0,05	5,2±0,11	5,2±0,11	5,3±0,12	p>0,05
КДО	158,02±7,61	157,61±7,53	157,2±7,97	p>0,05	148,42±9,94	133,06±9,64	142,79±10,75	p>0,05
ЛПр	4,1±0,08	4,16±0,08	4,25*±0,09	p<0,05	4,09±0,08	4,06±0,09	4,23*±0,09	p<0,05
МЖП	1,17±0,02	1,17±0,02	1,17±0,02	p>0,05	1,14±0,02	1,17±0,02	1,14±0,02	p>0,05
ЗСЛЖ	1,17±0,02	1,16±0,02	1,17±0,02	p>0,05	1,09±0,02	1,15*±0,02	1,12±0,02	p<0,05
ФВ	55,13±1,31	55,2±1,17	56,64±1,08	p>0,05	58,4±1,76	59,45±1,42	58,18±1,33	p>0,05
ФС	29,91±1	29,94±0,95	30,57±0,92	p>0,05	31,77±1,18	33,75±1,15	33,13±1,2	p>0,05
УО	87,14±3,82	86,63±3,7	84,72±2,7	p>0,05	85,29±4,71	82,44±6,06	84,63±5,45	p>0,05
Ve/Va	0,67±0,04	0,77*±0,05	0,75±0,04	p<0,05	0,78±0,04	0,86±0,07	0,73±0,04	p>0,05
Диаметр ЛА	2,18±0,07	2,18±0,07	2,19±0,07	p>0,05	2,06±0,12	2,1±0,13	2,16±0,1	p>0,05
СДПЖ	24,47±2,32	26,62±2,11	26,47±2,35	p>0,05	32,82±3,23	31,8±2,6	37,47*±2,94	p=0,05
ПП	1805±93,22	1886±112,4	1907±102,2	p>0,05	1713±103,21	1661±89,88	1945*±129,92	p<0,05
НА клапана	0,49±0,08	0,58±0,09	0,7*±0,1	p<0,05	0,64±0,1	0,53±0,1	0,67±0,08	p>0,05
НМ клапана	1,05±0,09	1,11±0,1	1,18±0,1	p>0,05	1,16±0,09	1,25±0,08	1,34±0,08	p>0,05
НТ клапана	0,88±0,1	0,92±0,1	0,92±0,1	p>0,05	1,15±0,11	1,28±0,12	1,49*±0,12	p<0,01

Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ЛПр – размер левого предсердия, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ФС – функция сократимости, УО – ударный объем ЛЖ, ЛА – легочная артерия, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, НА клапана – недостаточность аортального клапана, НМ клапана – недостаточность митрального клапана, НТ клапана – недостаточность трикуспидального клапана.

размеров ПП, измеренных в систолу желудочков в режиме “четырёхкамерной визуализации” в мм² и не являются истинной площадью продольного сечения ПП. Достоверные различия в исходных результатах между группами больных отсутствовали. Результаты оценки данных ДЭхоКГ в динамике у больных, закончивших исследование, представлены в таблице 4.

При исследовании пациентов ОГ и ГК были получены данные, характерные для больных ХСН старших возрастных групп, и определяющиеся преобладанием диастолической дисфункции и небольшим процентом больных со снижением систолической функции ЛЖ [16]. На фоне проводимого лечения практически у всех пациентов обеих групп с ФВ < 40% удалось добиться ее повышения до ≥ 40%. Показатели диастолической дисфункции миокарда ЛЖ на фоне лечения вели себя не однозначно. В ГК через 3 мес. отмечалось недостоверное улучшение, которое через 12 мес. полностью исчезало, а итоговый средний показатель снижался менее исходного уровня, что полностью коррелирует с клиникой и соответствует закономерности течения заболевания. В ОГ через 3 мес. отмечено достоверное улучшение диастолической дисфункции (p=0,038), которое практически сохранялось до конца года (p=0,059). У больных с “псевдонормальным” показателем, независимо от группы наблюдения,

происходило либо снижение начальных показателей, либо развивалось устойчивое нарушение ритма в виде трепетания или мерцания предсердий. Что касается систолической функции ЛЖ, то в обеих группах она практически не изменилась и, что очень важно для ОГ, даже не имела тенденции к снижению. Несмотря на то, что в ГК косвенно, но достоверно, нарастали признаки недостаточности ЛЖ, что получило подтверждение в росте размеров ЛП, систолического давления в ПЖ, размеров ПП и степени недостаточности трикуспидального клапана; было бы не корректным описывать достоверные различия между представленными группами по вышеперечисленным признакам с учетом того, что в ОГ отмечались примерно те же тенденции, и изначально в ГК степень недостаточности митрального клапана, хоть и недостоверно, но была выше.

Используемая доза препарата в среднем по группе не привела к кардиодепрессивному эффекту, а уровень снижения ЛНП не был слишком значительным, когда появляется угроза активации эндотоксинов и выброса в кровь ФНО α [13].

Таким образом, результаты выполненной работы позволяют пересмотреть возможность назначения малых доз препаратов группы симвастина лицам старческого возраста с ХСН, ведущей причиной развития которой были ИБС и АГ, в сторону расширения показаний [17].

Литература

1. Горохова С.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. Клинический геронтолог 2002; 2: 28-35.
2. Bestehom HP, Rensing UF, Roskam H, et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicenter coronary Intervention Study (CSI). Eur Heart J 1997; 18(2): 226-34.
3. Каминный А.И. Коррекция окислительного стресса при транслюминальной коронарной ангиопластике и терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Автореф дисс докт мед наук. Москва 2006.
4. Pederson TR, Olsson AG, Faergeman O. For the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Circulation 1998; 97: 1453-60.
5. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты симвастатина. РКЖ 2002; 4(36): 80-6.
6. Васюк Ю.А., Атрошенко Е.С., Ющук Е.Н. Плеотропные эффекты статинов – данные фундаментальных исследований. Ж Сердце 2006; 5(29): 228-37.
7. Классификация ХСН ОССН 2002. Ж Серд недостат 2003; 2(18): 88-9.
8. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. Москва «Мир» 2000; 460 с.
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Ж Серд недостат 2003; 6(22): 276-97.
10. Пирогов А.Л., Игнатенко И.В. Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшей возрастной группы: особенности течения и факторы, влияющие на выживаемость. Вестник Южно-Уральского государственного университета 2005; 4(44): 57-60.
11. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления. Ж Серд недостат 2003; 5(21): 256-60.
12. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли. Ж Серд недостат 2000; 4(4): 256-60.
13. Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Гиполипидемическая терапия у больных ХСН. Кому? Когда? Чем? Ж Серд недостат 2003; 4(20): 206-12.
14. Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Кузнецов А.Е. и др. Исследование массы тела и основных ее составляющих у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. Ж Серд недостат 2004; 1(23): 12-6.
15. Белянко И.Э., Джаиани Н.А., Жиров И.В. и др. Под ред. С.Н. Терещенко. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности. Москва 2007; 224 с.
16. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА – О – ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Ж Серд недостат 2006; 4(38): 164-71.
17. Кухарчук В.В. Статины и сердечно-сосудистый континуум: средства профилактики или лечения? Ж Серд недостат 2004; 2(24): 66-7.

Поступила 18/04-2008