

Оценка эффективности применения аторвастатина у пациентов с сердечной недостаточностью при сохранной систолической функции и с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Е.С. Козлова^{2*}, А.С. Попова², Ю.М. Лопатин¹

¹Волгоградский государственный медицинский университет; ²Волгоградский областной клинический кардиологический центр. Волгоград, Россия

Atorvastatin effectiveness in patients with heart failure, preserved systolic function, and paroxysmal atrial fibrillation

E.S. Kozlova^{2*}, A.S. Popova², Yu.M. Lopatin¹

¹Volgograd State Medical University; ²Volgograd Region Clinical Cardiology Dispanser. Volgograd, Russia

Цель. Оценка динамики клинической картины и морфофункциональных параметров сердца у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) ишемического генеза с сохранной систолической функцией сердца и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) в процессе терапии аторвастатином.

Материал и методы. В исследование включены 60 больных с СН I-II ФК по NYHA и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) > 50%, на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), страдающих пароксизмальной формой ФП. Пациенты были рандомизированы в 2 группы — основную (ОГ) активного лечения: базовая антиаритмическая терапия с дополнительным назначением аторвастатина и группу сравнения (ГС) — без приема статинов. Проведен анализ динамики клинических данных, количества ишемических депрессий сегмента ST и сравнение показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) между группами исходно и через 6 мес. наблюдения, а также внутри групп через 3 и через 6 мес. наблюдения.

Результаты. Через 6 мес. в ОГ при сопоставлении с ГС выявлено достоверное снижение частоты рецидивов пароксизмов ФП на 41% ($p < 0,05$), уменьшение длительности пароксизмов ФП на 20% ($p < 0,05$) и количества пациентов с гемодинамически значимыми пароксизмами на 56% ($p < 0,04$). При этом отмечены изменения показателей ЭхоКГ — уменьшение объема левого предсердия на 8,7% ($p < 0,05$), конечно-систолического объема ЛЖ на 8,3% ($p < 0,05$), конечно-диастолического объема ЛЖ на 9,4% ($p < 0,05$), а также количества ишемических депрессий сегмента ST на 45% ($p < 0,05$).

Заключение. Аторвастатин оказывает положительное влияние на клиническое течение пароксизмальной формы ФП, улучшает морфофункциональные параметры и диастолическую функцию миокарда, а также уменьшает число ишемических депрессий сегмента ST, что можно расценивать как еще один позитивный эффект статинов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией, фибрилляция предсердий, статины, аторвастатин.

Aim. To evaluate the dynamics of clinical parameters and cardiac morphology and function in atorvastatin-treated patients with ischemic heart failure (HF), preserved systolic function, and paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Material and methods. In total, 60 patients with HF, NYHA functional Class (FC) I-II and left ventricular ejection fraction (LVEF) >50% were examined. In all participants, coronary heart disease (CHD) was combined with paroxysmal AF. The subjects were randomised into two groups: Group I, receiving active treatment: basic antiarrhythmic therapy and atorvastatin, and Group II, receiving no statins. The dynamics of clinical characteristics, rates of ischemic ST segment depression, and echocardiography (EchoCG) parameters was compared between groups as baseline and 6 months later, as well as within groups after 3 and 6 months.

Results. Six months later, Group I demonstrated a significant reduction in AF paroxysm incidence (-41%; $p < 0,05$), AF paroxysm duration (-20%; $p < 0,05$), and the number of patients with hemodynamically significant paroxysms (-56%; $p < 0,04$), comparing to Group II. Moreover, according to the EchoCG data, left atrium volume (LAV) decreased by 8,7% ($p < 0,05$), LV end-systolic volume (LV ESV) — by 8,3% ($p < 0,05$), and LV end-diastolic volume (LV EDV) — by 9,4% ($p < 0,05$), while the rates of ischemic ST depression episodes reduced by 45% ($p < 0,05$).

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: kgvreh@mail.ru
Тел.: 8-905-338-28-04

[*Козлова Е.С. (*контактное лицо) — врач-кардиолог отделения нарушений ритма сердца, ²Попова А.С. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ¹Лопатин Ю.М. — заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики].

Conclusion. Atorvastatin beneficially influenced the clinical course of paroxysmal AF, improved myocardial morphology and diastolic function, and additionally, reduced the number of ischemic ST depression episodes.

Key words: Heart failure with preserved systolic function, atrial fibrillation, statins, atorvastatin.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является одной из самых распространенных патологий сердечно-сосудистой системы, склонных к прогрессированию и имеющих неблагоприятный прогноз [1]. Особенно актуальной остается проблема лечения ХСН на фоне нарушений ритма сердца, самым частым из которых является фибрилляция предсердий (ФП) [2]. По данным последнего мета-анализа 6 тщательно спланированных исследований с участием 3557 пациентов, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) достоверно снижают риск развития пароксизмов ФП при первичной и вторичной профилактике, причем способность к уменьшению числа рецидивов ФП оказалась выше, чем предотвращение впервые возникшей ФП [3].

Наиболее частой причиной развития ХСН остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [4]. По данным эпидемиологических исследований последних 5 лет было выявлено, что в 2002г только в России насчитывалось 8,1 млн. человек, страдающих ХСН, из которых ежегодно умирает от 880 до 986 тыс. больных [5]. Этим объясняется большое количество клинических исследований, посвящаемых в последние годы поиску новых препаратов для оптимизации лечения ХСН. Часть этих испытаний приходится на долю статинов.

В рандомизированных, проспективных, клинических работах статины достоверно продемонстрировали уменьшение сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ИБС и кардиомиопатиями неишемического генеза [6-8]. Пациентов с сердечной недостаточностью (СН) обычно исключали из этих исследований. Поэтому иницирующими сообщениями о положительном влиянии статинов при СН, были ретроспективные анализы многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований [9,10]. В дальнейшем, несмотря на то, что некоторые наблюдения отмечали отсутствие динамики или даже прогрессирование СН на фоне приема статинов [11], преобладающее большинство работ свидетельствовало о положительном эффекте ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы при систолической СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) на заболеваемость, число госпитализаций, частоту ССО и улучшение качества жизни [12,13]. В последних крупных, проспективных, рандомизированных исследованиях CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure) [14] и GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico – Insufficienza cardiaca) [15] не было получено убедительных доказательств снижения смертности и ССО у пациентов с СН и сни-

женной ФВ ЛЖ, но отмечено уменьшение частоты госпитализаций.

Остается неизученным эффект статинов на еще одну, неуклонно увеличивающуюся группу пациентов с СН. По данным литературы за 2002г 30-40% больных с клиникой СН имели нормальную сократимость миокарда [16], в 2006г уже > 55% пациентов с очевидной СН имели ФВ ЛЖ > 50% [17,18]. Такую форму СН именуют СН с сохранной систолической функцией (СН-ССФ) или диастолической СН, и диагностируют на основании обнаружения признаков нарушения расслабления, наполнения, диастолической растяжимости и жесткости ЛЖ [19]. Заболеваемость и смертность при СН-ССФ так же высоки, как и при низкой ФВ, а частота госпитализаций по причине декомпенсации намного выше [17]. Терапия при СН-ССФ должна быть направлена на улучшение релаксации миокарда, и может включать в себя β -адреноблокаторы (β -АБ), диуретики (Д), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) и блокаторы кальциевых каналов (АК) [20]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с СН-ССФ [1]. Завершившиеся к настоящему времени крупные, рандомизированные исследования PEP-CHF (The perindopril in elderly people with chronic heart failure) и CHARM-Preserved (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity – Preserved) не продемонстрировали достоверного снижения общей или сердечно-сосудистой смертности по сравнению с плацебо [21,22].

На этом фоне оптимистично выглядят результаты работы, где исследователи наблюдали 137 больных в течение 21 ± 12 мес. с признаками СН и ФВЛЖ > 50%, из которых 68 не получали статины, а 69 принимали различные препараты статинов: 46 – аторвастатин 22 ± 18 мг/сут., 7 – правастатин 30 ± 26 мг/сут. и 1 – флувастатин 80 мг/сут. [23]. Анализ показал достоверное улучшение выживаемости на фоне приема статинов, причем лечение ИАПФ, АРА, β -АБ или АК не обеспечивало достоверного снижения смертности у данной категории больных. Исследование имело ряд ограничений, таких как небольшое число пациентов, неизвестные уровни липидов у части больных и различия в исходных клинических характеристиках, что делает его результаты только предварительными. Еще одно недавно выполненное исследование [24] также дало положительный результат. Исследователи наблюдали 13533 больных в возрасте > 65 лет с СН-ССФ

в течение 3 лет и получили достоверное улучшение выживаемости на фоне применения статинов (ОР-0,73; ДИ 0,68-0,79) независимо от уровня холестерина (ХС) и наличия ИБС. Улучшение выживаемости также было получено на фоне применения ИАПФ и β -АБ. Таким образом, некоторые данные позволяют предположить, что СН-ССФ является потенциальной областью для применения статинов, но вопрос об их эффективности требует дальнейшего изучения [25].

В этой связи, целью настоящего исследования явилась оценка динамики клинического течения явилась оценка динамики клинического течения ФП и морфофункциональных показателей сердца у больных с ХСН ишемической этиологии и сохранной систолической функцией ЛЖ в процессе терапии аторвастатином.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное исследование включены 60 пациентов с ХСН I-II функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), ФВ > 50% и пароксизмальной формой ФП на фоне ИБС в возрасте 48-69 лет (средний возраст $56,6 \pm 7,3$), ранее не получавших регулярную гиполипидемическую терапию. Пациенты с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) — острый инфаркт миокарда в анамнезе давностью > 1 года, составили 30% (n=18), безболевого ишемией миокарда — 7% (n=4), стенокардией напряжения I-II ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов — 43% (n=26). ФВ ЛЖ в среднем была равна $52,4 \pm 2,31\%$. Длительность аритмического анамнеза колебалась от 0,5 года до 10 лет (в среднем 3,6 года). Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 82% (n=50) больных, включенных в исследование. Мужчины составили 53% пациентов (n=32), женщины — 47% (n=28).

Все больные прошли базовое обследование: биохимическое исследование крови и липидного спектра крови, электрокардиографию (ЭКГ), суточное холтеровское мониторирование (ХСМ) ЭКГ и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование.

Пациенты в течение всего периода наблюдения (6 мес.) принимали базовую терапию: антиаритмические препараты III класса: амiodарон по стандартной схеме — 200 мг/сут. 5 дней в неделю после периода насыщения или соталол — 80-160 мг/сут., периндоприл — 4-8 мг/сут. и/или амлодипин — 5-10 мг/сут., тромбоасс — 100 мг/сут., при наличии застойных явлений назначались Д, больные с наличием стенокардии получали бисопролол в дозе 2,5-5 мг/сут. Дозы препаратов за период наблюдения при необходимости менялись в вышеизложенных пределах. В результате рандомизации были образованы две группы: первой группе основной (ОГ) — группе активного лечения, дополнительно к базовой терапии был назначен аторвастатин (Липтонорм®, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) в начальной дозе 10 мг/сут., с увеличением ее через 3 мес. приема до обеспечивающей достижение целевого уровня липопротеидов крови: общий ХС (ОХС) < 4,4 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) < 2,5 ммоль/л. Вторая группа — группа сравнения (ГС) состояла из пациентов, соблюдающих гиполипидемическую диету и не принимающих ста-

тины. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Из исследования исключали пациентов с заболеваниями щитовидной железы, после хирургического вмешательства, затрагивающего миокард предсердий, с кардиомиопатией и снижением ФВ ЛЖ < 40%, тяжелыми токсическими поражениями миокарда, пороками сердца, приводящими к дилатации предсердий, инородными телами и опухолями в полостях сердца, перикардитами, дисфункцией синусового узла и органическим поражением центральной нервной системы.

ЭхоКГ проводили на аппарате «ACUSON 128XP10» (США) с применением ультразвукового датчика с частотой излучения 3,5 МГц. Все измерения и расчеты ЭхоКГ параметров осуществляли с помощью встроенного аналого-цифрового процессора системы Acuson. В последующем вычисляли ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, мл) и сердечный индекс (СИ, мл/м²) с использованием формул:

$$УО = КДО\ ЛЖ - КСО\ ЛЖ; МО = УО \times ЧСС; СИ = МО / BSA,$$

где КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ, BSA — площадь тела, ЧСС — частота сердечных сокращений. Исследование проводили в парастеральной, субкостальной, супрастеральной и апикальной (четырёхкамерной и двухкамерной) позициях. КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и объем левого предсердия (ОЛП), ФВ ЛЖ измеряли в четырёхкамерной и двухкамерной позиции по двухплановому методу Simpson в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхо КГ [26]. Измерения производили в сердечных циклах с наилучшей визуализацией границ эндокарда.

Диагностика диастолической дисфункции (ДД) осуществлялась по данным ЭхоКГ в соответствии с рекомендациями Европейского Общества кардиологов [20]. ДД оценивали по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. Определяли отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А), продолжительность позднего диастолического наполнения ЛЖ (t пик А), время изоволюмического расслабления ЛЖ — IVRT (ВИР), время замедления раннего диастолического потока (ДТ), скорость распространения кровотока в ЛЖ (Vp). Также определяли кровотоки в легочных венах — скорость систолического заполнения ЛП (пик S, м/с); скорость диастолического заполнения ЛП (пик D, м/с); скорость ретроградного кровотока в систолу предсердий (пик А, м/с); продолжительность ретроградного кровотока в систолу предсердий (t А, мс). Выделяли три типа нарушения диастолического заполнения ЛЖ — гипертрофический, псевдонормальный, рестриктивный [27].

Содержание ОХС, триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Microlab 200» фирмы «Merk» (Германия) унифицированным энзиматическим калориметрическим методом с помощью набора реагентов, произведенных ООО «Ольвекс Диагностика» (Россия, г. Санкт-Петербург). Содержание ХС ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формулам Фридлянда: ЛОНП = ТГ/2,2; ЛНП = ОХС — ЛВП — ЛОНП. Для расчета коэффициента атерогенности (КА) использовали формулу: КА = (ОХС — ЛВП) / ЛВП.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов
сравниваемых групп

Характеристики	ГС (n=30)	ОГ (n=30)
Возраст, годы, $M \pm m$	56,7 $\pm$ 1,83	56,6 $\pm$ 1,4
Мужчины/женщины	18/12	19/11
ИМТ, кг/м ² , $M \pm m$	29,0 $\pm$ 1,2	27,4 $\pm$ 1,4
Длительность анамнеза аритмии, годы, $M \pm m$	4,21 $\pm$ 0,67	4,59 $\pm$ 0,8
ХСН I / II ФК, n	12 / 18	13 / 17
АГ, n	25	25
ПИКС, n (%)	8 (44)	10 (56)
Стенокардия напряжения I / II ФК, n	3/11	2/10

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Регистрация показателей ХСМ ЭКГ осуществлялась с помощью автономного портативного аппарата фирмы “ДМС Передовые Технологии” (Россия, Москва). По окончании исследования результаты считывались и анализировались компьютерной программой системы комплекса “Союз”. Анализировали количество ишемических депрессий сегмента ST (длительность депрессии $\geq 0,08$ с от точки J, глубина ≥ 1 мм, косонисходящий характер депрессии).

Динамика клинического течения СН была оценена при помощи балльной системы ШОКС (Шкала оценки клинического состояния) в модификации Мареева В.Ю. [28].

Повторные обследования проводили через 3 и через 6 мес. наблюдения. В этих точках выполнен сравнительный анализ клинических и лабораторных данных, показателей ЭхоКГ и ХСМ ЭКГ между группами и внутрисрупповой динамики.

При статистической обработке результатов исследования использовали статистические программы Microsoft Excel 2002 и BIOSTAT, реализованные на PC IBM Pentium IV. Ввиду большого разброса значений показатели длительности пароксизмов ФП перед статистической обработкой подвергали логарифмической трансформации, что позволило применить методы параметрической статистики. Достоверность изменений определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента, двустороннего t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 и точного одностороннего критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты 2 групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности анамнеза аритмии, наличию

и степени выраженности коронарной патологии и сопутствующих заболеваний, а также терапии. Данные представлены в таблицах 1 и 2.

За период наблюдения проанализирована динамика частоты, длительности и гемодинамической значимости пароксизмов ФП, а также динамика количества ишемических депрессий сегмента ST, приступов стенокардии, физической активности (ФА) пациентов в двух группах, уровня артериального давления (АД) и ЧСС. Исходно достоверных различий в показателях между группами не получено. Результаты сравнения представлены в таблице 3.

После 6 мес. наблюдения на фоне проводимой терапии частота пароксизмов ФП достоверно уменьшилась на 59% ($p < 0,01$) в ГС и на 77% ($p < 0,001$) в ОГ, длительность пароксизмов также достоверно снизилась на 39% и 53% соответственно ($p < 0,001$). Количество пациентов с гемодинамически значимыми пароксизмами уменьшилось на 36% ($p < 0,03$) в ГС и на 73% в ОГ ($p < 0,001$). При сравнении итоговых показателей ОГ с ГС частота пароксизмов ФП статистически достоверно уменьшилась на 41% ($p < 0,05$), длительность пароксизмов — на 20% ($p < 0,05$), а количество пациентов с гемодинамически значимыми пароксизмами на 56% ($p < 0,04$). В ГС за период наблюдения у 2 (6,6%) больных ФП перешла в персистирующую форму, что потребовало проведения электроимпульсной терапии, в ОГ такой исход не наблюдался. Полное отсутствие пароксизмов ФП в течение последних 3 мес. наблюдения зарегистрировано в ГС у 10 больных (33,3%), а в ОГ у 14 пациентов (46,6%).

Параллельно проведенный анализ количества ишемических депрессий сегмента ST по данным ХСМ ЭКГ также дал положительный результат. За 6-месячный период отмечалось достоверное уменьшение количества ишемических депрессий сегмента ST в обеих исследуемых группах: в ГС — на 56% ($p < 0,001$), в ОГ на 86% ($p < 0,001$). Количество приступов стенокардии также существенно уменьшилось — на 43% ($p < 0,01$) и 87% ($p < 0,001$), соответственно. Сравнительный анализ итоговых значений через 6 мес. наблюдения продемонстрировал значимое уменьшение количества ишемических депрессий сегмента ST на 68% ($p < 0,001$), количества

Таблица 2

Лечение пациентов сравниваемых групп

Препараты	ГС (n=30)	Средние дозы препаратов, мг/сут., $M \pm m$	ОГ (n=30)	Средние дозы препаратов, мг/сут., $M \pm m$
Периндоприл, n (%)	27 (90)	6,8 $\pm$ 0,4	28 (93)	6,4 $\pm$ 0,5
Бисопролол, n (%)	12 (40)	3,2 $\pm$ 0,2	14 (47)	3,0 $\pm$ 0,2
Амлодипин, n (%)	16 (53)	7,6 $\pm$ 0,3	13 (43)	8,1 $\pm$ 0,2
Фуросемид, n (%)	13 (43)	32,3 $\pm$ 2,8	13 (43)	30,7 $\pm$ 2,1
Индапамид, n (%)	4 (13)	2,5	5 (17)	2,5
Тромбоасс, n (%)	30 (100)	100	30 (100)	100
Соталол, n (%)	11 (37)	116,36 $\pm$ 4,5	9 (30)	124,4 $\pm$ 3,6
Амиодарон, n (%)	19 (63)	200	21 (70)	200

Таблица 3

Динамика клинических характеристик и количества ишемических депрессий сегмента ST у пациентов сравниваемых групп ($M \pm m$)

Группы	ГС (n=30)			ОГ (n=30)		
Сроки наблюдения, месяцы	0 мес.	3 мес.	6 мес.	0 мес.	3 мес.	6 мес.
Частота пароксизмов ФП в месяц, n	6,83±1,29	2,47±0,6**	2,82±0,6**	7,31±1,36	2,33±0,6***	1,67±0,4***
ln (Длительность пароксизмов ФП, мин.)	4,25±0,18	2,5±0,18***	2,6±0,14***	4,46±0,21	2,26±0,2***	2,09±0,2***
Гемодинамически значимые пароксизмы ФП, n (%)	25 (83)	21 (70)	16 (53)*	26 (87)	18 (60)	7 (23)***
Количество ишемических депрессий ST, n	2,97±0,2	0,7±0,3	1,3±0,1***	2,96±0,2	0,57±0,2	0,42±0,1***
Количество приступов стенокардии, n	2,1±0,4	0,6±0,2***	1,2±0,3**	2,3±0,4	0,5±0,2***	0,3±0,2***
ФК СН I / II ФК, n	12 / 18	11/4	13/0	13 /17	10/3	8/0
САД, мм рт.ст.	138,6±0,9	122,2±1,1	117,6±1,0	139,8±0,7	121,6±0,7	118,1±0,9
ДАД, мм рт.ст.	89,2±0,8	84,3±0,8	76,8±0,9	88,7±0,9	83,8±0,9	77,2±0,8
ЧСС, уд/мин	71,4±1,67	62,3±1,45	61,2±1,67	72,2±1,71	63,4±1,23	60,8±1,44

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (p – достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя); ln – логарифмированный показатель; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

приступов стенокардии на 75% ($p < 0,05$) в ОГ при сопоставлении с ГС.

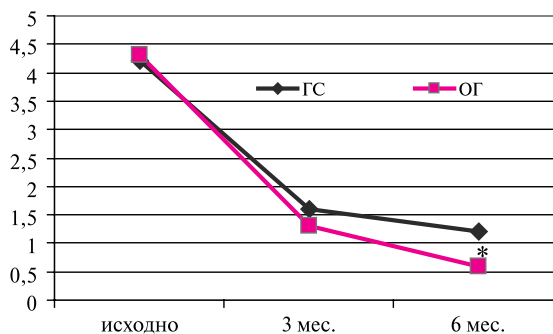
Через 6 мес. лечения у 28 (93%) пациентов ОГ и 27 (90%) пациентов ГС был достигнут целевой уровень АД (120/80 мм рт.ст.). Целевой уровень ЧСС (60 уд/мин) наблюдали у всех пациентов (100%) в обеих группах.

Уменьшение общего количества пациентов с клиникой СН за 6 мес. в ГС составило 57% ($p < 0,05$), а в ОГ – 83% ($p < 0,05$) при сопоставлении с исходными показателями. Для более точной оценки тяжести клинической картины ХСН использовали балльную Российскую систему ШОКС [28]. Динамика изменений среднего количества набранных баллов в двух группах через 3 и 6 мес. лечения отражена на рисунке 1. В ГС среднее количество набранных баллов по ШОКС за 6 мес. уменьшилось на 71% ($p < 0,001$), а в ОГ на 86% ($p < 0,001$). В итоговой конечной точке в ОГ зарегистрированный средний балл был на 50% меньше, чем в ГС ($p < 0,05$).

Исходя из патогенеза ХСН, который характеризуется наличием нейрогормональной активации, воспалительных процессов и эндотелиальной дисфункции, статины могут оказывать положительное влияние на состояние больных за счет наличия у этой группы препаратов дополнительныхплейотропных эффектов [29]. В ряде исследований статины продемонстрировали улучшение функции эндотелия [30,31], снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с ИБС и гиперлипидемией [32], восстанавливающее действие на вегетативный баланс [33]. Статины оказывают антигипертрофическое, антиокислительное и антифиброзное действия непосредственно на миокард, а также изменяют иммунную функцию, метаболизм макрофагов и клеточную пролиферацию [34]. Клинически это выражается в предотвращении повторных эпизодов ишемии у пациентов с коронарным атеросклерозом и замедлении прогрессирования СН.

Динамика показателей липидного спектра крови в сравниваемых группах отражена в таблице 4. Исходно достоверных различий в показателях липидного спектра между группами не наблюдалось. В ОГ за 6 мес. приема аторвастатина получено статистически достоверное уменьшение значений ОХС на 36% ($p < 0,001$), а ХС ЛНП на 53% ($p < 0,01$) при сравнении с исходными значениями. В ГС статистически достоверные различия при сопоставлении с исходными показателями отсутствовали, отмечено уменьшение ОХС на 6%, а ХС ЛНП на 10%. При сравнении итоговых значений между группами через 6 мес. наблюдения в ОГ уменьшились значения ОХС на 31% ($p < 0,001$), а ХС ЛНП на 49% ($p < 0,001$) при сопоставлении с ГС.

Целевой уровень липопротеидов крови (ОХС < 4,4 ммоль/л, ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л) через 3 мес. наблюдения на дозе аторвастатина 10 мг/сут. был достигнут у 22 (73%) больных ОГ. У оставшихся 8 (27%) пациентов доза аторвастатина была увеличена до 20 мг/сут. и через 6 мес. целевой уровень липопротеидов крови был достигнут у всех 30 больных, что свидетельствует о высокой эффективности препарата



Примечание: * – $p < 0,05$ (p – достоверность отличий в сравнении с показателем ГС).

Рис. 1 Динамика тяжести ХСН в баллах у пациентов сравниваемых групп за 6 мес. по ШОКС (модификация Мареева В.Ю., 2000 г.).

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра крови в сравниваемых группах ($M \pm m$)

Группы	ГС (n=30)			ОГ (n=30)		
	исходно	6 мес.	$\Delta\%$	исходно	6 мес.	$\Delta\%$
ОХС, ммоль/л	5,58 $\pm$ 0,14	5,22 $\pm$ 0,16	-5,32	5,67 $\pm$ 0,17	3,62 $\pm$ 0,19***	-34,75
ЛВП, ммоль/л	1,28 $\pm$ 0,05	1,31 $\pm$ 0,06	3,64	1,25 $\pm$ 0,08	1,36 $\pm$ 0,08	17,50
ЛНП, ммоль/л	3,66 $\pm$ 0,17	3,31 $\pm$ 0,14	-6,62	3,65 $\pm$ 0,21	1,7 $\pm$ 0,08***	-50,42
ЛОНП, ммоль/л	0,64 $\pm$ 0,04	0,6 $\pm$ 0,04	2,78	0,66 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,05	11,34
ТГ, ммоль/л	1,42 $\pm$ 0,1	1,33 $\pm$ 0,06	1,14	1,45 $\pm$ 0,14	1,24 $\pm$ 0,11	-1,78
КА	3,4 $\pm$ 0,14	3,0 $\pm$ 0,18	-8,29	3,92 $\pm$ 0,42	1,66 $\pm$ 0,16**	-49,83

Примечание: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (p – достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя); $\Delta\%$ – изменение показателя (%).

у данной категории больных. Побочных эффектов, требующих отмены аторвастатина, не было.

При сравнении исходных параметров ЭхоКГ у пациентов исследуемых групп (рисунок 2) статистически достоверные различия отсутствовали.

Динамика показателей ЭхоКГ в ГС за 6 мес. наблюдения представлена в таблице 5. Отмечено статистически достоверное уменьшение переднезаднего размера ЛП на 5,6% ($p < 0,01$), объема ЛП на 5,7% ($p < 0,01$), КСР ЛЖ на 3,6% ($p < 0,05$) и КСО ЛЖ на 3,4% ($p < 0,001$), МЖП на 14,4% ($p < 0,001$), ЗСЛЖ на 8,8% ($p < 0,001$), ОТС на 11,2% ($p < 0,001$), ММЛЖ на 14,65% ($p < 0,001$) и ИММЛЖ на 13,3% ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. Очевидно, положительная динамика связана с уменьшением количества и длительности пароксизмов ФП, уменьшением частоты сокращений предсердий и желудочков при ФП на фоне применения антиаритмических препаратов, а также с кардиопротективным и антигипертензивным действиями назначенной терапии.

В ОГ за 6 мес. наблюдения также выявлены статистически достоверные уменьшения показате-

лей – переднезаднего размера ЛП на 9,1% ($p < 0,001$), ОЛП на 14,24% ($p < 0,001$), КДО ЛЖ на 11,5% ($p < 0,001$), КСО ЛЖ на 11,6% ($p < 0,001$), КСР ЛЖ на 5,8% ($p < 0,01$), МЖП на 15,6% ($p < 0,001$), ЗСЛЖ на 11,4% ($p < 0,001$), ОТС на 12,1% ($p < 0,001$), ММЛЖ на 20,2% ($p < 0,001$) и ИММЛЖ на 21,2% ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 6.

Анализ результатов ОГ после 6-месячного периода наблюдения продемонстрировал достоверное уменьшение ИММЛЖ на 10,1% ($p < 0,05$), ОЛП на 8,7% ($p < 0,05$), КСО ЛЖ на 8,3% ($p < 0,05$) и КДО ЛЖ на 9,4% ($p < 0,05$) по отношению к ГС (рисунок 3). Учитывая исходную сопоставимость характеристик пациентов и динамику показателей ЭхоКГ в двух группах, можно заключить, что полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии проводимого лечения на морфофункциональные параметры сердца и процессы обратного развития аритмогенного ремоделирования миокарда при ХСН с сохранной систолической функцией у больных ИБС, страдающих пароксизмальной формой ФП.

Формирование ДД при ИБС объяснимо – атеросклероз коронарных артерий и очаговая ишемия

Таблица 5

Динамика показателей ЭхоКГ исходно, через 3 и 6 мес. лечения в ГС ($M \pm m$)

Показатели	Исходно (n=30)	Через 3 мес. (n=30)	$\Delta\%$	Через 6 мес. (n=30)	$\Delta\%$
ФВ, %	57,6 $\pm$ 1,12	58,01 $\pm$ 1,01	0,81	58,04 $\pm$ 0,98	1,57
КДР ЛЖ, мм	52,2 $\pm$ 1,05	52,42 $\pm$ 0,82	0,6	52,4 $\pm$ 0,67	0,93
КСР ЛЖ, мм	35,9 $\pm$ 0,05	35,3 $\pm$ 0,9	0,96	34,3 $\pm$ 0,77*	-3,59
КДО ЛЖ, мл	137,9 $\pm$ 2,9	135,02 $\pm$ 3,96	-2,25	134,9 $\pm$ 5,38	-2,52
КСО ЛЖ, мл	58,59 $\pm$ 1,42	57,34 $\pm$ 1,39*	-1,83	56,61 $\pm$ 1,26***	-3,4
УО, мл	79,4 $\pm$ 3,26	78,71 $\pm$ 2,74	0,3	78,3 $\pm$ 2,5	-0,06
МЖП, мм	11,8 $\pm$ 0,3	10,66 $\pm$ 0,22***	-9,01	10,1 $\pm$ 0,21***	-14,4
ЗСЛЖ, мм	11,17 $\pm$ 0,27	10,5 $\pm$ 0,24***	-5,8	10,1 $\pm$ 0,21***	-8,76
ОТС, %	44,06 $\pm$ 1,44	39,4 $\pm$ 1,05***	-9,73	38,6 $\pm$ 1,19***	-11,21
ММЛЖ, г	294,3 $\pm$ 10,9	264,49 $\pm$ 9,06***	-9,58	248,5 $\pm$ 8,18***	-14,65
ИММЛЖ, г/м ²	144,8 $\pm$ 8,79	139,9 $\pm$ 7,54***	-8,48	125,5 $\pm$ 6,34***	-13,34
ПЖ, мм	26,17 $\pm$ 0,58	26,53 $\pm$ 0,52	1,72	26,1 $\pm$ 0,48	0,64
ЛП, мм	42,97 $\pm$ 0,82	41,67 $\pm$ 0,69**	-2,87	40,38 $\pm$ 0,78**	-5,64
ОЛП, мл	87,47 $\pm$ 1,73	85,9 $\pm$ 1,72**	-1,76	82,43 $\pm$ 1,95**	-5,65
ПП, мм	39,5 $\pm$ 0,82	38,23 $\pm$ 0,71	-2,67	37,97 $\pm$ 0,72	-3,09
МО, л	5,16 $\pm$ 0,17	5,2 $\pm$ 0,2	1,1	5,24 $\pm$ 0,17	2,36
СИ, мл/м ²	2,72 $\pm$ 0,17	2,75 $\pm$ 0,16	3,32	2,79 $\pm$ 0,17	5,17

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (p – достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя). КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие; ОТС – относительная толщина стенок; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ.

Таблица 6

Динамика показателей ЭхоКГ исходно, через 3 и через 6 мес. в ОГ (М±m)

Показатели	Исходно (n=30)	Через 3 мес. (n=30)	Δ%	Через 6 мес. (n=30)	Δ%
ФВ, %	57,3 ± 1,29	57,83 ± 0,8	1,3	58,17 ± 0,66	2,08
КДР ЛЖ, мм	52,9 ± 1,1	52,77 ± 0,82	0,17	51,97 ± 0,95	-1,15
КСР ЛЖ, мм	35,8 ± 1,21	34,97 ± 0,91	-1,35	33,2 ± 0,72**	-5,8
КДО ЛЖ, мл	138,2 ± 5,02	133,13 ± 4,58	-2,47	122,3 ± 5,28***	-11,5
КСО ЛЖ, мл	58,7 ± 2,68	55,6 ± 2,36**	-4,48	51,9 ± 2,54***	-11,6
УО, мл	79,43 ± 2,94	78,23 ± 2,57	-0,89	73,53 ± 2,68	-6,98
МЖП, мм	11,57 ± 0,41	10,9 ± 0,3**	-5,07	9,64 ± 0,21***	-15,6
ЗСЛЖ, мм	11,03 ± 0,31	10,7 ± 0,29**	-2,86	9,64 ± 0,22***	-11,4
ОТС, %	42,7 ± 1,62	39,83 ± 1,26**	-5,66	37,09 ± 1,29***	-12,1
ММЛЖ, г	293,43 ± 12,5	246,2 ± 14,24***	-14,6	230,17 ± 13,28***	-20,2
ИММЛЖ, г/м ²	143,13 ± 6,11	120,53 ± 7,13***	-14,4	112,83 ± 6,47***	-21,2
ПЖ, мм	27,3 ± 0,5	26,5 ± 0,52	2,88	25,71 ± 0,6	-0,24
ЛП, мм	42,94 ± 0,96	41,8 ± 0,85*	-2,41	39,06 ± 0,76***	-9,1
ОЛП, мл	88,31 ± 4,4	83,3 ± 4,31***	-5,7	75,3 ± 3,81***	-14,24
ПП, мм	38,41 ± 0,8	37,8 ± 0,63	-1,18	36,75 ± 0,72	-3,68
МО, л	5,4 ± 0,24	5,57 ± 0,26	3,83	5,07 ± 0,23	-0,46
СИ, мл/м ²	2,64 ± 0,13	2,57 ± 0,1	-0,83	2,49 ± 0,1	-1,15

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (p – достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя); КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие; ОТС – относительная толщина стенок; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ.

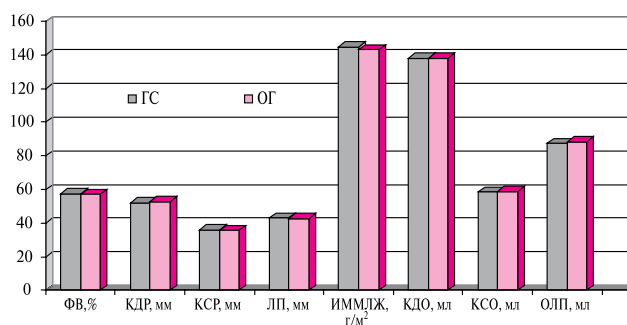
миокарда ведут к развитию процессов фиброза, гипертрофии, ремоделирования и, как следствие, формированию ригидности стенок сердца. Существует тесная корреляция между потреблением кислорода миокардом и его диастолической функцией [35], поэтому прогрессирование СН-ССФ при ИБС связано с повторяющимися ишемическими атаками [36]. На структурном уровне наличие хронической ишемии приводит к возникновению дефицита макроэргических соединений, что влечет за собой замедление процесса изометрического расслабления ЛЖ и снижение потока раннего диастолического наполнения. Своеобразная компенсация на начальных стадиях обеспечивается в период систолы предсердий, когда дополнительно поступает объем крови, необходимый для адекватного наполнения ЛЖ [37], но при ФП, ввиду отсутствия адекватной систолы, нарушение диастолической функции усугубляется пропорционально длительности пароксизмов и частоте желудочковых сокращений.

Для анализа динамики ДД сравнивали типы заполнения ЛЖ в исследуемых группах через 3 и 6 мес. (таблица 7).

Исходно группы были сопоставимы по количеству пациентов каждого типа заполнения ЛЖ. В обеих группах наблюдалась положительная динамика. В ОГ общее количество пациентов с нарушенной диастолической функцией за 6 мес. сократилось на 40%, а в ГС на 13%. При сравнении групп между собой, через 6 мес. общее количество пациентов с нарушенной диастолической функцией ЛЖ в ОГ было на 31% меньше, чем в ГС ($p=0,039$).

Использовался точный критерий Фишера, что также может свидетельствовать о положительном влиянии аторвастатина.

Механизм позитивного влияния статинов при рассматриваемой патологии может быть объяснен следующими обстоятельствами: во-первых, статины доказали свое влияние на уменьшение степени фиброза и гипертрофии миокарда, т. к. способствуют стимуляции ангиогенеза, снижают чувствительность рецепторов к ангиотензину I и индукцию ангиотензина II, который потенцирует ремоделирование ЛЖ, что в комплексе приводит к обратному развитию процессов ремоделирования миокарда [38]; во-вторых, путем улучшения эндотелиальной функции и обратного развития процессов атеросклероза [39], статины повышают эластичность артерий [40],

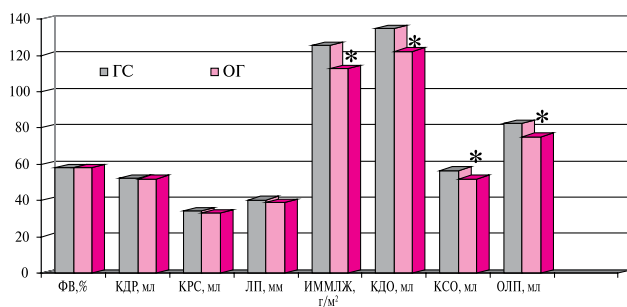


Примечание: $p > 0,05$ – различие показателей недостоверны по сравнению с таковыми в ГС; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, ЛП – левое предсердие; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ.

Рис. 2 Сравнение некоторых исходных показателей ЭхоКГ у пациентов исследуемых групп.

Сравнение динамики типов заполнения ЛЖ

Группы	ГС (n=30)			ОГ (n=30)		
Сроки наблюдения, мес.	исходно	3 мес.	6 мес.	исходно	3 мес.	6 мес.
Гипертрофическое, n (%)	20 (66,6)	19 (63,3)	18 (60)	19 (63,3)	16 (53,4)	12 (40)
Псевдонормальное, n (%)	8 (26,7)	8 (26,7)	7 (23,3)	9 (30)	7 (23,3)	5 (16,7)
Рестриктивное, n (%)	2 (6,7)	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)
Нормальное, n (%)	0	1 (3,3)	4 (13,4)	0	6 (20)	12 (40)



Примечание: * – различие показателей достоверны по отношению к таковым в ГС ($p < 0,05$); ИММЛЖ – индекс ММЛЖ.

Рис. 3 Сравнение некоторых показателей ЭхоКГ в исследуемых группах через 6 мес. наблюдения.

что приводит к снижению левожелудочковой постнагрузки и увеличению перфузии миокарда, улучшая, таким образом, релаксацию ЛЖ [41] и снижая частоту ишемических эпизодов. Оказывают влияние противовоспалительный и антиокислительный эффекты статинов [42]. В комплексе все эти изменения способствуют нормализации морфофункционального состояния сердца, что ведет к снижению электрической нестабильности миокарда и уменьшению количества пароксизмов ФП и симптомов недостаточности кровообращения у пациентов с ХСН ишемического генеза и сохранной систолической функцией сердца.

Вышеизложенные данные уже получили подтверждение в экспериментальных моделях, где было продемонстрировано улучшение растяжимости и сократимости миокарда на фоне лечения статинами,

ми, что являлось следствием уменьшения гипертрофии миокардиальных клеток и степени фиброза [43-45]. Для окончательного ответа на вопрос об эффективности статинов при СН-ССФ у пациентов с пароксизмальной формой ФП необходимы крупные, контролируемые, клинические испытания.

Настоящее исследование как и другие [12,24] имело ряд ограничений, таких как небольшие количество больных и период наблюдения. Тем не менее, результаты позволяют надеяться на получение положительных результатов в последующих, рандомизированных, контролируемых испытаниях.

Таким образом, в результате применения Липтонорма в течение 6 мес., с достижением целевого уровня липопротеидов крови у больных с ишемической СН с сохранной систолической функцией, страдающих пароксизмальной формой ФП, по сравнению с ГС, статистически значимо уменьшились частота рецидивирования и длительность пароксизмов ФП, улучшилась субъективная переносимость пароксизмов, что сопровождалось уменьшением ИММЛЖ и объемов камер сердца – КДО, КСО и ОЛП, а также значимым сокращением количества пациентов с нарушенным типом заполнения ЛЖ, уменьшением количества ишемических депрессий сегмента ST, приступов стенокардии и расширением ФА пациентов. Полученные данные можно рассматривать как еще один позитивный эффект аторвастатина; они указывают на необходимость проведения крупных, рандомизированных, клинических испытаний.

Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2007; 8(1) (39): 4-41.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA 2006 Guideline for the management of patient with atrial fibrillation – executive summary a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for management of patient with atrial fibrillation for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 Guidelines for the Management of Patient with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2006; 27(16): 1979-2030.
3. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. JACC 2008; 51: 828-35.
4. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. Eur Heart J 2001; 22: 228-36.
5. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
6. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. Lancet 1994; 344: 1383-9.
7. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
8. The Heart Protection Study Collaborative Group. The MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
9. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. J Card Fail 1997; 3: 249-54.

10. Lewis SJ, Moye LA, Braunwald E, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9.
11. Laufs U, Custodis F, Böhm M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors in chronic heart failure: potential mechanisms of benefit and risk. *Drugs* 2006; 66 (2): 145-54.
12. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *JACC* 2004; 43: 642-8.
13. Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Effect of High-Dose Atorvastatin on Hospitalizations for Heart Failure. Subgroup Analysis of the Treating to New Targets (TNT) Study. *Circulation* 2007; 115: 576-83.
14. Kjekhus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
15. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
16. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, part I: diagnosis, prognosis and measurement of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.
17. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. *Серд недостат* 2006; 7(4): 164-71.
18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355(3): 251-9.
19. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
20. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to update the 2001 Guidelines for evaluation and management of heart failure). <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>.
21. Cleland JGF. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Hot line I Session on XV-th World Congress of Cardiology, Barcelona, 03 September 2006.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with CHF and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
23. Fukuta H, Sane DC, Brucks, S et al. Statins first effective therapy in diastolic HF. *Circulation* 2005; 112: 357-63.
24. Shah R, Wang Y, Foody JM, et al. Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients ≥65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 217-22.
25. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure. Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12: e1-122.
26. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two – dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2(5): 358 -67.
27. Шестаков В.А., Пажитнев Д.Е., Шестакова Н.В. Диагностика диастолической дисфункции сердца. Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета МГМСУ, кафедра кардиологии РМАПО; 2002: Методическое пособие.
28. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. Москва “Медиа Медика” 2000: 266 с.
29. Seal R, Pitt B, Poole-Wilson P, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 96.
30. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-7.
31. Koh KK. Effect of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 648-57.
32. Ferro D, Parrotto S, Basili S, et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *JACC* 2000; 36: 427-31.
33. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003; 95: 700-4.
34. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
35. Желнов В.В., Павлова И.Ф., Симонов В.И. и др. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1993; 5: 12-4.
36. Remme WJ. Overview of the relationship between ischemia and congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23(Suppl): IV4-8.
37. Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации. *Кардиология* 1998; 5: 69-76.
38. Biria M, Howard PA, Vasek J. Do statins have a role in the management of diastolic dysfunction? *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(5): 293-303.
39. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2884-7.
40. Smilde TJ, van den Bergmolen FW, Wollersheim H, et al. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 473-80.
41. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004; 94: 1533-42.
42. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (Suppl III): III39-43.
43. Patel R, Nagueh SF, Tsybouleva N, et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 317-24.
44. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 982-5.
45. Zaca V, Rastogi S, Imai M, et al. Chronic Monotherapy With Rosuvastatin Prevents Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Dogs With Heart Failure. *JACC* 2007; 50(6): 551-7.

Поступила 02/07-2009