

Статины при лечении хронической сердечной недостаточности: за гранью гиполипидемических свойств

О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина, В.Т. Ивашкин

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Россия

Драпкина О.М. — заведующая отделением кардиологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор; Корнеева О.Н. — кандидат медицинских наук; Палаткина Л.О. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; Ивашкин В.Т. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Контактная информация: Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

Несмотря на достижение в последнее десятилетие значительных успехов в изучении патогенеза, клиники и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), данная патология по-прежнему остается широко распространенным и прогностически неблагоприятным заболеванием. Научный мир пока не может прийти к единому мнению в отношении целесообразности назначения статинов при ХСН. Данные по их эффективности и безопасности противоречивы и требуют уточнения, поскольку пациенты с ХСН систематически исключались из большинства крупномасштабных исследований со статинами. Учитывая, что снижение уровня липопротеинов низкой плотности не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, большое значение придается плеiotропным эффектам этого класса лекарственных средств.

Ключевые слова: статины, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, плеiotропные эффекты статинов.

Statins in the treatment of chronic heart failure: Beyond the hypolipidemic effects

O.M. Drapkina, O.N. Korneeva, L.O. Palatkina, V.T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

Despite our knowledge about pathogenesis, clinical characteristics and treatment, chronic heart failure (CHF) remains widespread disease with poor prognosis. However, there is not a common opinion whether statins are reasonable in patients with CHF. The data about efficiency and safety of statins are contradictory and demand evidences due to regular exclusion of patients with CHF from the majority of clinical trials of statins. The reduction of the level of low-density lipoproteins is not the unique mechanism of favourable effect of statins in patients with CHF, therefore, their pleiotropic effects are considered very important.

Key words: statins, dyslipidemia, cardiovascular diseases, chronic heart failure, pleiotropic effects of statins.

Статья поступила в редакцию: 14.02.12. и принята к печати: 17.02.12.

Введение

Скупые цифры статистики свидетельствуют о том, что, несмотря на достижение в последнее десятилетие значительных успехов в изучении патогенеза, клиники и лечения хронической сердечной недостаточности

(ХСН), данная патология по-прежнему остается широко распространенным и прогностически неблагоприятным заболеванием.

По данным эпидемиологических исследований последних 10 лет, проведенных в нашей стране, в рамках

исследований ЭПОХА-ХСН (8 регионов Российской Федерации (РФ), 19500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), стали известны драматические результаты о распространенности ХСН в РФ [1, 2].

В РФ распространенность ХСН I–IV функциональных классов (ФК) составила 7 % случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5 % населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1 % случаев (2,4 млн человек). Годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3). Среди пациентов с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность составляет 6 %. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализации в стационары, имеющие кардиологическое отделение, почти каждого второго больного (49 %), а в диагнозе ХСН фигурировала у 92 % госпитализированных в такие стационары [3].

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоАредуктазы) — статины — не входят в число основных препаратов для лечения ХСН. Однако, учитывая, что снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, большое значение придается плеiotропным эффектам этого класса лекарств. Поэтому вопросы применения статинов при ХСН активно обсуждаются медицинской общественностью вплоть до споров по поводу возможности применения для лечения ХСН не только ишемической этиологии.

Как начиналось триумфальное шествие статинов

В 1971 году японские ученые Акиро Эндо и Масао Курода начали интенсивный поиск микробных агентов, способных блокировать биосинтез холестерина (ХС). Было протестировано более 6000 образцов и, наконец, из плесневого грибка *Pythiummultimum* был получен антибиотик цитринин, способный снижать уровень ХС *in vitro*.

В 1976 году Акиро Эндо выделил из штамма *Penicillium* молекулу вещества, ингибирующего ключевой фермент в синтезе ХС — ГМГ-КоА-редуктазу — и назвал его компактином. Так появился первый представитель статинов — мевастатин. Были получены доказательства эффективного снижения им уровня ХС у животных и людей с наследственной гиперхолестеринемией [4].

В 1978 году сотрудники компании Merck Sharp & Dohme выделили из грибка *Aspergillisterreus* субстрат, обладающий эффектом ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, названный ловастатином. В дальнейшем были созданы правастатин и симвастатин. В 90-х годах прошлого века был синтезирован аторвастатин [5].

В связи с 30-летием создания японским исследователем первого статина два лауреата Нобелевской премии в области биохимии атеросклероза M.S. Brown и J. Goldstein (2004), отметив выдающийся вклад Акиро Эндо в медицину, назвали отца статинов «открывателем «пенициллина» для холестерина» (discoverer of a «Penicillin for cholesterol»).

С конца 80-х годов прошлого столетия ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы интенсивно испытывались в контролируемых клинических исследованиях. В настоящее время терапия статинами является неотъемлемым компонентом в первичной и вторичной профилактике коронарной болезни сердца атеросклеротического генеза, а для ряда больных, например перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), — обязательным стандартом.

Данные по их эффективности и безопасности при ХСН противоречивы и требуют уточнения, поскольку больные ХСН систематически исключались из большинства крупномасштабных исследований со статинами [6]. Связано это с неоднозначностью данных об ассоциативных взаимосвязях между уровнем ХС и ХСН.

Фрамингемское исследование показало, что дислипидемия служит фактором риска развития ХСН [7], что подтверждается данными и других исследований. Однако при детальном анализе результатов Фрамингемского исследования была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ХС и общей смертностью у больных до 40 лет, незначимая — у пациентов в 50–70-летнем возрасте и отрицательная — у больных 80 лет и старше [8].

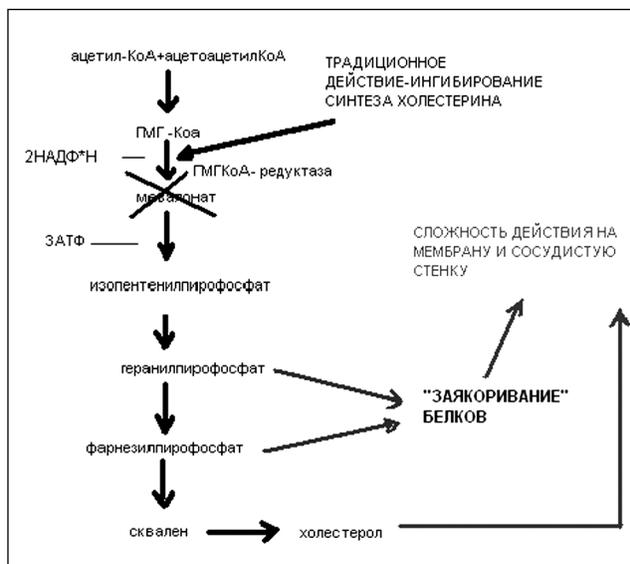
В ряде исследований было отмечено, что у больных ХСН, в отличие от больных ишемической болезнью сердца (ИБС), высокий уровень ХС ассоциируется с более благоприятным течением заболевания [9]. Традиционная взаимосвязь между высоким уровнем ХС и повышением заболеваемости и смертности не обнаруживается у пожилых пациентов с тяжелыми острыми и хроническими заболеваниями. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ХС и внутрибольничной смертностью среди пациентов с инфекционными заболеваниями и острыми воспалительными процессами, сопровождающимися кахексией [10].

Механизм действия статинов

Механизм действия статинов (рис. 1) основан на конкурентном ингибировании ГМК-КоА-редуктазы. Благодаря гомологичной структуре участка молекулы статинов, они взаимодействуют с местом связывания фермента на молекуле ацетил-коэнзима А. В результате блокируется процесс превращения 3-гидрокси-3-метилглутарата в мевалоновую кислоту, которая является промежуточным продуктом при синтезе ХС. Снижение внутриклеточного образования ХС по принципу обратной связи приводит к компенсаторной активации рецепторов ЛПНП и, следовательно, к увеличению их элиминации из кровотока [11].

Гидрофобность молекул статинов определяет сложность их действия на клетку: они способны действовать на ядро и модулировать свойства мембраны. Регулирование ядерного ответа определяется действием оксистерола на рецепторы ретиноидного ряда (RXR) и снижением провоспалительных медиаторов под действием рецепторов пролифератора пероксисом (PPARα). Мембранные действия статинов определяются способностью изменять степень «заякоривания» белков,

Рисунок 1. Механизм действия статинов



Примечание: КоА — ацетил-коэнзим А; ГМК-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза; АТФ — аденозинтрифосфат; НАДФ*Н — никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

влияниями на свойства кавеол, в которых находятся рецепторы, и изменениями жесткости мембраны.

Имеет ли место отрицательное воздействие статинов при ХСН?

Терапия статинами может привести к снижению способности циркулирующих в крови липопротеинов к связыванию и детоксикации бактериальных липополисахаридов, которые являются мощными стимуляторами образования провоспалительных цитокинов иммуннокомпетентными клетками [12] и таким образом повышать уровень эндотоксинов, приводящих к системному воспалению и прогрессированию заболевания [13].

При терапии статинами блокируется синтез мевалоновой кислоты и, следовательно, снижается уровень коэнзима Q10, который обладает антиоксидантными свойствами, является важным звеном цепи переноса электронов и участвует в процессе образования аденозинтрифосфата (АТФ). Следствием этого может быть ухудшение сердечной функции [14].

Другой неблагоприятный эффект заключается в сокращении продукции селенопротеинов, что может привести к скелетной и кардиальной миопатии [15].

Преимущества статинов при лечении ХСН

Плейотропными (от греческих слов «pleio» — «множественный», и «tropos» — «действие»), или многообразными, эффектами статинов принято называть положительные действия препаратов, не связанные с влиянием на липидный спектр.

Потенциальные положительные эффекты статинов при ХСН могут быть обусловлены их действием на функцию эндотелия, гипертрофию миокарда и фиброз, а также противовоспалительным, антиоксидантным и антиагрегантным влияниями [16].

Влияние на функциональное состояние эндотелия

Эндотелиальная дисфункция ассоциируется с повышенной смертностью больных ХСН и характеризуется дисбалансом вазоконстрикторной и дилаторной способности сосудов, обусловленной нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, в частности такими, как оксид азота (NO), простагландин, эндотелин-1 и ангиотензин II [17]. При этом у пациентов с ХСН дисфункция эндотелия коронарных и периферических артерий развивается независимо от уровня ХС. Ключевым фактором развития дисфункции эндотелия при ХСН является снижение биодоступности NO. Улучшение эндотелийзависимой вазомоторной функции сосудов является хорошо изученным эффектом статинов. Путем очень сложного влияния, в том числе посредством активации протеинкиназы В непосредственно в эндотелиальных клетках, фосфорилирование эндотелиальной синтазы NO (eNOS) вызывает повышение продукции NO при применении статинов [18].

Противовоспалительные свойства статинов

Известно, что ХСН характеризуется повышением концентрации маркеров системного воспаления — фактора некроза опухоли и интерлейкинов, являющихся предикторами прогрессирования заболевания и смерти. Установленным является факт снижения некоторыми статинами продукции провоспалительных цитокинов [19].

Снижение высвобождения NO из эндотелиальных клеток и высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) при ХСН приводят к повышению ряда молекул адгезии — белков, расположенных на поверхности различных, в том числе эндотелиальных, клеток, что приводит к более легкой миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами/макрофагами [20]. Показано, что многие статины способны снижать содержание в плазме крови СРБ независимо от уровня ХС [21].

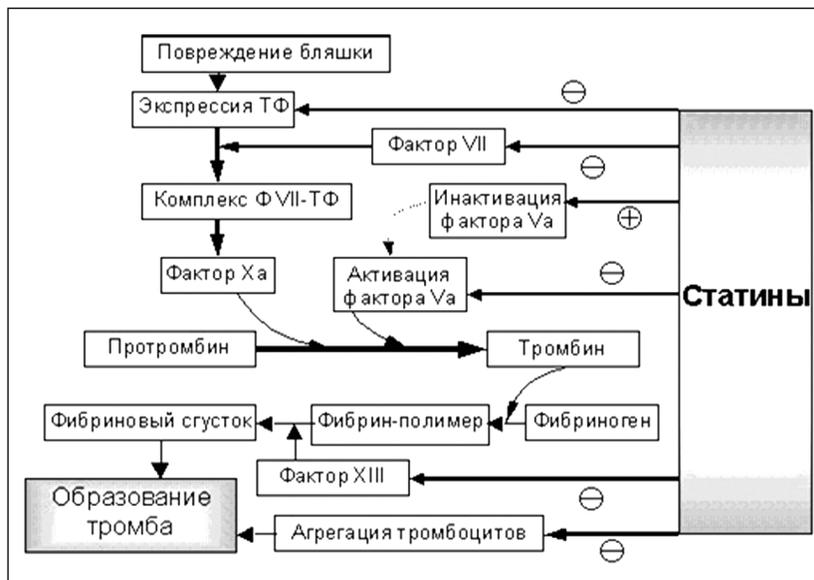
Антиоксидантный эффект статинов

Общеизвестна определяющая роль оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции. Свободные радикалы кислорода являются едва ли не главными в процессе деградации NO. Поскольку NO и радикал кислорода (O_2) химически нейтрализуют друг друга, повышение локальной концентрации O_2 ведет к снижению биологически активного NO, чему могут препятствовать статины [22].

Хорошо известно, что для сердечной недостаточности характерно состояние гиперкоагуляции. Теоретически свое антиагрегантное действие статины могут оказывать посредством по меньшей мере трех механизмов: 1) дозозависимое снижение ЛПНП и повышение АДФ-обусловленного связывания тромбоцитами фибриногена; 2) улучшение текучести мембран тромбоцитов вследствие снижения содержания в них ЛПНП; 3) дезагрегирующее действие NO [23].

Статины уменьшают экспрессию тканевого фактора (ТФ). Именно ТФ является одним из основных инициаторов внутрисосудистого тромбообразования. Попадая в кровоток, ТФ связывается с VII фактором

Рисунок 2. Влияние статинов на синтез активаторов тромбообразования



Примечание: ТФ — тканевой фактор.

свертывания крови, образуя активный комплекс ТФ-VII, который инициирует внешний путь свертывания крови. Этот комплекс также запускает внутренний механизм путем активации IX фактора и совместно с V и X факторами участвует в образовании тромбина в финале каскада свертывания крови. Статины подавляют агрегацию тромбоцитов путем уменьшения образования тромбосана A2, что снижает чувствительность тромбоцитов к действию веществ, обуславливающих агрегацию (рис. 2) [24].

Влияние статинов на гипертрофию миокарда и фиброз

Важную роль в развитии ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и прогрессировании ХСН играют матричные металлопротеиназы (ММП). В экспериментальных исследованиях статины ингибировали образование ММП, что приводило к замедлению фиброза миокарда и прогрессирования ХСН [25].

Особенности проявления плейотропных эффектов разных статинов

Как ряд других лекарств, статины обладают разной селективностью к тканям. Если липофильные статины (аторвастатин, флувастатин, симвастатин, ловастатин) легко проникают в любую клетку и орган благодаря тому, что естественные барьеры-мембраны состоят преимущественно из фосфолипидов, то для гидрофильного правастатина необходим специфический механизм — «переносчик», который есть, например, в гепатоцитах, но отсутствует во внепеченочных клетках. Собственно этим, по-видимому, объясняется приблизительно одинаковый по степени выраженности эффект блокады мевалонат/холестеринового синтеза в клетках печени разными статинами, но менее выраженное действие правастатина на этот синтез во внепеченочных клетках [23]. Таким образом, обнаруженные у статинов различия в плейотропных эффектах могут быть объяснены различной липофильностью исследуемых препаратов. Причем

эти различия логичны, несмотря на приблизительно одинаковые результаты по класс-эффектам, обусловленные липидзависимым механизмом, особенно при достижении целевых уровней липидов.

Доказательная медицина в оценке эффективности статинов при ХСН

Экспериментальные исследования

В ряде исследований на животных были показаны положительные эффекты статинов при ХСН [10]. На фоне терапии церивастатином отмечено значительное улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ у крыс после экспериментального инфаркта миокарда [26].

В модели ХСН у собак терапия розувастатином в высоких дозах в течение трех месяцев сопровождалась обратным развитием ремоделирования ЛЖ [27].

Ретроспективные анализы

Подтверждения эффективности статинов в лечении больных с ишемической этиологией ХСН получены во многих ретроспективных анализах. Для неишемической ХСН (в частности, для больных, имеющих в качестве основного заболевания дилатационную кардиомиопатию) имеются лишь результаты нескольких ретроспективных исследований. Полученные результаты демонстрируют, что статины могут как снижать риск развития ХСН, так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией [3].

В исследовании ELITE II ретроспективный анализ выявил снижение смертности у больных с выраженной ХСН при дополнительном назначении статинов [28].

По данным исследования 4S назначение симвастатина пациентам с ХСН и инфарктом миокарда в анамнезе привело к значительному замедлению прогрессирования заболевания [29].

При дополнительном анализе исследования PRAISE прием статинов ассоциировался со снижением смертно-

сти у пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК, ФВ < 30 %) ишемической и неишемической этиологии [30].

Анализ исследования OPTIMAAL также продемонстрировал снижение смертности на фоне терапии статинами у пациентов с ХСН, развившейся после острого инфаркта миокарда [31].

В ретроспективном анализе исследования Val-HeFT, включавшем более 5000 пациентов с ХСН, было показано, что применение статинов ассоциируется со снижением общей смертности на 19 %, при этом в наибольшей степени эффект статинов проявлялся у больных с ишемической этиологией ХСН [32].

По данным исследования SCD-HeFT, проводившегося у 2521 пациента с ХСН и ФВ < 35 % [33], доля больных, принимавших статины, составила 47 %. Длительный период наблюдения (медиана 45,5 месяца) позволил продемонстрировать значительное снижение смертности у больных, принимавших статины (более 30 %), независимо от этиологии ХСН [10].

Проспективные клинические исследования

Завершение двух крупных многоцентровых проспективных исследований по применению статинов у больных ХСН ишемической — Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) — и различной, в том числе и неишемической этиологии — Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure (GISSI-HF), не подтвердило возлагавшихся надежд (табл. 1).

Исследование CORONA включало 5011 пациентов с систолической ХСН ишемического генеза, рандомизированных в группы, получавшие розувастатин 10 мг/сут или плацебо [34]. Было выявлено значительное снижение уровня ЛПНП и СРБ в группе розувастатина. Однако терапия розувастатином в течение 32,8 месяца не привела к достоверному снижению первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или нефатальный инфаркт миокарда/приступ стенокардии или инсульт). При этом лечение розувастатином сопровождалось достоверным снижением числа госпитализаций по любым причинам, в том числе сердечно-сосудистым, а также вследствие декомпенсации ХСН [35].

Тот факт, что более 40 % пациентов были в возрасте старше 75 лет, а также наличие сопутствующей терапии (более 90 % больных получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антиагреганты и диуретики), по мнению ряда исследователей, не позволили в полной мере показать возможности статинов при ХСН [10].

31 августа 2008 г. были представлены результаты исследования GISSI-HF. В это исследование были включены 4574 пациента в возрасте от 18 лет и старше с ХСН II–IV ФК. Пациенты были рандомизированы в группы, которые получали розувастатин 10 мг/сут или плацебо [36]. В отличие от CORONA в исследовании GISSI-HF были включены пациенты как с ишемической, так и с неишемической ХСН.

Таблица 1

ПРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (АДАПТИРОВАНО ПО [35])

Исследование	Число пациентов	Критерии включения	Рандомизация	Первичная конечная точка	Продолжительность и выводы
CORONA [34]	5011	Возраст 60 лет и старше; ХСН II–IV ФК (NYHA) ишемической природы и ФВЛЖ 40 % и менее (для больных с ХСН II ФК по NYHA и ФВЛЖ 35 % и менее).	Розувастатин 10 мг vs. плацебо	Комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития нефатального ИМ или нефатального инсульта.	33 месяца Прием розувастатина по сравнению с плацебо не приводил к снижению основного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития нефатального ИМ или нефатального инсульта. Отмечена безопасность применения розувастатина.
GISSI-HF [36]	4574	Больные ХСН различной этиологии с симптомами II–IV ФК по NYHA и ФВЛЖ < 40 %; если ФВЛЖ была > 40 %, требовалась, по крайней мере, одна госпитализация в связи с ХСН за последний год	Розувастатин 10 мг vs. плацебо	Общая смертность; общая смертность и первая госпитализация по сердечно-сосудистой причине	3,9 года Прием розувастатина не изменил частоты клинических событий у больных ХСН различной этиологии, однако был безопасным.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; NYHA — New York Heart Association.

Конечными точками этого исследования являлись общая смертность или комбинация общей смертности с госпитализацией в связи с сердечно-сосудистой патологией. Отмечалось значительное снижение ЛПНП и СРБ после 3 лет применения розувастатина. Однако розувастатин не улучшал клинические показатели, несмотря на снижение уровня ЛПНП. Кроме того, не было обнаружено существенных различий в отношении первичных и вторичных конечных точек.

Возможным объяснением неудачи может быть то, что у больных ХСН ПБ-III стадии уровень ХС может снижаться, что является одним из предикторов неблагоприятного прогноза. Кроме того, блокада синтеза коэнзима Q10 может способствовать снижению сократимости миокарда [3].

В то же время в обоих исследованиях была подтверждена высокая безопасность лечения розувастатином даже у больных с декомпенсацией ХСН, нарушениями функции печени и почек [34, 36].

Заключение

Статины служат своеобразной визитной карточкой кардиологической терапии. Финалом самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии и ИБС) является ХСН. Научный мир пока не может прийти к единому мнению в отношении целесообразности назначения статинов при ХСН. По итогам двух крупных проспективных клинических исследований можно сделать вывод, что применение статинов при ХСН любой этиологии не сопровождается улучшением прогноза.

В то же время статины могут служить средством профилактики ХСН ишемической этиологии. Применение розувастатина в дополнение к оптимальной терапии у больных с ишемической этиологией ХСН позволяет снижать число госпитализаций (в том числе из-за обострения ХСН) и уменьшать вероятность развития инфаркта миокарда и инсульта. К тому же переносимость розувастатина даже у больных с декомпенсацией ХСН сопоставима с плацебо, что позволяет продолжать терапию статинами при присоединении симптомов ХСН у пациентов с ИБС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 112–115. / Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. The prevalence of chronic heart failure in Europe and part of Russian Federation: the results of EPOCHА-HF // Heart Failure [Serdechnaya Nedostatochnost]. — 2006. — Vol. 7, № 3. — P. 112–115 [Russian].
2. 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: исследование ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 4–7. / Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. et al. Heart failure patients in Russian out-patient practice, peculiarities of population

diagnostics and treatment: EPOCHА-HF // Heart Failure [Serdechnaya Nedostatochnost]. — 2004. — Vol. 5, № 1. — P. 4–7 [Russian].

3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, третий пересмотр // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11, № 1. — С. 2–62. / National guidelines of All-Russian Scientific Cardiology Society and Heart Failure Society on diagnostics and management of heart failure, 3d review // Heart Failure [Serdechnaya Nedostatochnost]. — 2010. — Vol. 11, № 1. — P. 2–62 [Russian].
4. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors // J. Lipid Res. — 1992. — Vol. 33, № 11. — P. 1569–1582.
5. Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.N. et al. Reduction of LDL cholesterol by 25 % to 60 % in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Co-A reductase inhibitor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1995. — Vol. 15, № 5. — P. 678–682.
6. van der Harst P., Voors A.A., van Gilst W.H., Böhm M., van Veldhuisen D.J. Statins in the treatment of chronic heart failure: A systematic review // PLoS Med. — 2006. — Vol. 3, № 8, e333. — P. 1403–1413.
7. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure // Am. Heart J. — 1991. — Vol. 121, № 3, Pt. 1. — P. 951–957.
8. Kronmal R.A., Cain K.C., Ye Z., Omenn G.S. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data // Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153, № 9. — P. 1065–1073.
9. Rauchhaus M., Clark A.L., Doehner W. et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42, № 11. — P. 1933–1940.
10. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Серова М.К., Шупенина Е.Ю., Школьник М.Н. Возможности статинов в патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности // Рус. мед. журн. — 2008. — № 4. — С. 205–210. / Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Serova M.K., Shupenina E.Yu., Shkolnik M.N. The benefits of statins in pathogenetic therapy of heart failure // Russian Medical Journal [Russkii Meditsinskii Zhurnal]. — 2008. — № 4. — P. 205–210 [Russian].
11. Tonolo G., Ciccarese M., Brizzi P. Plasma lipoprotein and real function during simvastatin treatment // Diabetologia. — 1999. — Vol. 38. — P. 447–451.
12. Rauchhaus M., Koloczek V., Volk H. et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure // Int. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 76, № 2–3. — P. 125–133.
13. Rauchhaus M., Coats A.J., Anker S.D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis // Lancet. — 2000. — Vol. 356, № 9233. — P. 930–933.
14. Sander S., Coleman C.I., Pattel A.A., Kluger J., White C.M. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patient with chronic heart failure // J. Card. Fail. — 2006. — Vol. 12. — P. 464–472.
15. Moosmann B., Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins // Lancet. — 2004. — Vol. 363, № 9412. — P. 892–894.
16. Майрон Д.Дж., Фазьо С., Линтон М.Р.Ф. Современные перспективы применения статинов // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 6. — С. 28–34. / Mairon D.D., Fazio S., Linton M.R.F. Modern perspectives of statins // International Medical Journal [Mezhduнародnii Meditsinskii Zhurnal]. — 2000. — № 6. — P. 28–34 [Russian].
17. Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao J.K. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA Reductase inhibitors // Circulation. — 1998. — Vol. 97, № 2. — P. 1129–1135.
18. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals // Nat. Med. — 2000. — Vol. 6, № 9. — P. 1004–1009.
19. Ikeda U., Nakagami H., Maeda Y. et al. Coronary artery disease and endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms // J. Thromb. Thrombolysis. — 1999. — Vol. 8, № 3. — P. 191–195.
20. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардиол. журн. — 2004. — № 1. — С. 22–34. / Lutai M.I. Atherosclerosis: modern view on pathogenesis // Ukraine Medical Journal [Ukrainskii Meditsinskii Zhurnal]. — 2004. — № 1. — P. 22–34 [Russian].
21. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344, № 26. — P. 1959–1965.
22. Ikeda U., Ito T., Shimada K. Statins and C-reactive protein // Lancet. — 1999. — Vol. 353, № 9160. — P. 1274–1275.

23. Атрощенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // Мед. новости. — 2004. — № 3. — С. 34–38. / Atroshenko E.S. Pleiotropic effects of statins: a novel view on HMG-CoA reductase inhibitors // Medical news [Meditsinskie novosti]. — 2004. — № 3. — P. 34–38 [Russian].
24. Kimura M., Kurose I., Russell J. et al. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial adhesion in hypercholesterolemic rats // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17, № 8. — P. 1521–1526.
25. Furman C., Copin C., Kandoussi M. et al. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability // *Atherosclerosis*. — 2004. — Vol. 174, № 1. — P. 93–98.
26. Bauersachs J., Galuppo P., Fraccarollo D., Christ M., Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxylmethylglutaryl-coenzymeA-reductase-inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 9. — P. 982–985.
27. Zaca 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. — Vol. 50, № 6. — P. 551–557.
28. Segal R., Pitt B., Poole-Wilson P., Sharma D., Bradstreet D.C., Ikeda L.S. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in patients with heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2000. — Vol. 2, suppl. 2. — P. 96.
29. Kjekshus J., Pedersen T.R., Olsson A.G., Faergeman O., Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease // *J. Card. Fail.* — 1997. — Vol. 3, № 4. — P. 249–254.
30. Mozaffarian D., Nye R., Levy W.C. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93, № 9. — P. 1124–1129.
31. Hognestad A., Dickstein K., Myhre E., Snapinn S., Kjekshus J. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93, № 5. — P. 603–606.
32. Krum H., Latini R., Maggioni A.P. et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: A post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 119, № 1. — P. 48–53.
33. Dickinson M.G., Ip J.H., Olshansky B. et al. Statin use was associated with reduced mortality in both ischemic and nonischemic cardiomyopathy and in patients with implantable defibrillators: Mortality data and mechanistic insights from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 153, № 4. — P. 573–578.
34. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M. et al. 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. — Vol. 7, № 6. — P. 1059–1069.
35. Sadek M.M., Haddad T., Haddad H. The role of statins in chronic heart failure // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2009. — Vol. 24, № 2. — P. 167–171.
36. 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. — Vol. 372, № 9645. — P. 1231–1239.