

Пациенты старческого возраста с ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Результаты применения симвастатина

А.А. Пирогов¹, С.П. Синицын²

¹ ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России; ² ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, г. Челябинск

Абстракт

Резюме: В проведенном исследовании изучалась возможность применения симвастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов старческого возраста с ИБС и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, осложненной развитием ХСН.

Материал и методы. Наблюдали 195 пациентов старческого возраста (75 лет и старше) с ИБС и ХСН II А-В стадии, 2-3 функционального класса. В группу вмешательства включено 95 больных, в группу сравнения – 100 больных. Пациентам в группе вмешательства назначался симвастатин в дозе 20 мг/сутки. В группе контроля липидснижающая терапия не проводилась. Конечными точками исследования через 12 месяцев наблюдения считали развитие любого острого сосудистого события или смерть от основного заболевания.

Результаты исследования. Относительный риск развития острых сосудистых событий и внезапных смертей в группе вмешательства по отношению к группе контроля за 1 год наблюдения составил 0,53 (ДИ 0,27-1,03; $p=0,05$). Назначение симвастатина в суточной дозе 20 мг позволило достоверно улучшить липидный профиль у исследуемых пациентов.

Обсуждение. Выполненное исследование позволяет сделать выводы об эффективности клинического применения средних доз симвастатина у пациентов старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН.

Elderly patients with coronary artery disease and chronic heart failure. The results of the use of simvastatin.

A.L. Pirogov, S.P. Sinitsyn

Abstract

Summary: The aim of the study was to investigate the possibility of the use of simvastatin at a daily dose of 20 mg in elderly patients with coronary artery disease and preserved left ventricular ejection fraction, complicated by CHF.

Material and methods. 195 elderly patients (75 years and older) with CHD and CHF II A-B phase, 2-3 functional class were involved in this study. The intervention group included 95 patients, the control group - 100 patients. Patients in the intervention group was treated by simvastatin 20 mg/day. In the control group, lipid-lowering therapy was not performed. The endpoints of the study were the development of any acute vascular events or death from cardio-vascular diseases.

Results. The relative risk of acute cardiovascular events and sudden deaths in the intervention group relative to the control group was 0,53 (CI 0,27-1,03, $p=0.05$). Appointment of simvastatin in a daily dose of 20 mg significantly improved the lipid profile.

Discussion: The study shows the effectiveness of clinical application of high doses of simvastatin in elderly patients with coronary artery disease complicated by heart failure.

Вопрос применения статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) активно продолжает обсуждаться кардиологами в мире. Результаты проведенных исследований: CORONA и GISSI-HF хоть и определили отсутствие прямых показаний для назначения статинов при ХСН, но, вместе с тем, не рассмотрели весь спектр возмож-

ностей использования лекарственных препаратов группы статинов в решении данной проблемы [1,2]. Как известно, в этих исследованиях оценивался препарат розувастатин в суточной дозе 10 мг. По результатам исследования CORONA произошло расхождение конечных точек в основной группе и группе сравнения в виде развития острых сосудистых событий и летальных исходов в первый год

наблюдения. К концу 33-месячного наблюдения разница в развитии конечных точек между группами нивелировалась [3]. За этот период достоверно уменьшилось количество случаев госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН в группе, принимающей розувастатин, по сравнению с контрольной группой. В исследовании GISSI-HF подобный результат не получен, хотя изначально, исследования различались по причинам развития ХСН. В исследовании CORONA испытанию подверглись пациенты, имевшие низкую фракцию выброса и ишемический генез ХСН, а в исследовании GISSI-HF лишь 40% пациентов имели ишемическую причину развития ХСН.

С нашей точки зрения, было бы интересно изучить влияние статинов на исходы заболевания у пациентов именно с ИБС, осложненной ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка. Перед выполнением намеченного исследования был выполнен ретроспективный анализ продолжительности жизни пациентов у 156 больных ХСН в возрастной группе от 70 до 91 года с момента регистрации 2А стадии заболевания (в соответствии с классификацией ХСН, принятой на 3 Российском национальном конгрессе кардиологов 2002 году) [4]. От момента регистрации заболевания до наступления конечной точки, как исхода основного заболевания, период наблюдения составил от 1 до 10 лет. Половой состав оцениваемой группы – 127 мужчин и 29 женщин. По результатам исследования выявлено, что средняя продолжительность жизни больных от момента развития ХСН 2А стадии заболевания составила 3,38 года. Разница продолжительности жизни не зависела от пола пациента: средняя продолжительность жизни у мужчин составила 3,38 года, а у женщин – 3,39 года. Это ещё раз подтверждает малое влияние пола на исход заболевания сердечно-сосудистой системы у пациентов старшей возрастной группы, патология которой является основной причиной развития летальных исходов. От момента регистрации IIA стадии заболевания до фатального исхода без утяжеления стадии ХСН дожил 71 больной (45,5%), а средняя продолжительность жизни в этой подгруппе составила 2,7 года; при дожитии больных от IIA до IIB стадии ХСН (71 больной (45,5%)) средняя продолжительность жизни пациентов по подгруппе составила 3,6 года. При дожитии 14 больных (9%) от IIA до III стадии заболевания ХСН средняя продолжительность жизни пациентов в этой подгруппе составила 5,1 год. Явление закономерное: чем до более поздней стадии ХСН доживает пациент, тем дольше его средняя продолжительность жизни.

В проведенном далее исследовании изучалась возможность применения симвастатина в суточной дозе 20 мг у пациентов старческого возраста (75 лет и старше) с ИБС и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, осложненной развитием ХСН, в течение 12 месяцев наблюдения. Особенностью

изучаемой группы пациентов явилось преимущественно проявление диастолической дисфункции левого желудочка.

Материал и методы

На базе кардиологического отделения Челябинского областного госпиталя для ветеранов войн выполнено клиничко-лабораторное наблюдение за 195 больными старческого возраста (75 лет и старше) с ИБС и ХСН II А-Б стадии, 2-3 функционального класса (ФК) [5]. В выполненном исследовании в группу вмешательства (группа 1) включено 95 больных, в группу сравнения (группа 2) – 100 больных. Проводимое лечение выполнялось в соответствии с рекомендациями ВНОК для лечения больных ИБС, осложненных проявлениями ХСН [6]. Декомпенсированные больные перед исследованием “переведены” в стадию компенсации. Клиническое и лабораторное исследование проводилось всем больным перед началом исследования и через 3, 12 месяцев. В группе вмешательства больным, помимо основного лечения, назначался симвастатин в дозе 20 мг/сутки. Конечными точками исследования считался рубеж 12-месячного наблюдения, развитие любого острого сосудистого события или смерть от основного заболевания. Врачи исследователи не были информированы о принадлежности больного к той или иной группе. Уровень СРБ определялся на аппарате “Daytona” (Англия). Уровень ФНО-а, как косвенного маркера прогрессирования ХСН, определяли иммуноферментным методом из стандартного набора на аппарате «Multyscan+» (Финляндия). Пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии (ЭЗВД), измерение толщины комплекса «интимамедиа» (ТКИМ) сонных артерий выполняли на аппарате экспертного класса «Logic 7» (компания Джeneral Электроникс, США). Статистическая обработка результатов выполнена на компьютере с использованием программного пакета «Statistica 6.0» (Statsoft. Inc., 2001). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Перед началом исследования все больные подписали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Сравнительная характеристика групп отражена в таблице 1.

Различия между больными группы вмешательства и группы сравнения по полу, возрасту, индексу массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), стадии и ФК ХСН не достоверны. У основной части исследуемых больных регистрировалась IIA стадия заболевания и преимущественно 3 ФК ХСН. Характеристика сравниваемых групп по проявлениям ИБС и сопутствующей патологии представлена в таблице 2.

Достоверность различий по встречаемости проявлений ИБС и сопутствующих заболеваний между группами не выявлена. В целом, по структуре выявленной сопутствующей патологии, обследованные больные не отличались от больных с ХСН пожи-

Таблица 1. Сравнительная характеристика изучаемых групп пациентов.

Группа сравнения	Пол		Ср. возраст (годы) Me (25–75%)	Индекс массы тела Me (25–75%)	стадия ХСН		ф. кл. ХСН	
	м	ж			IIА	IIБ	II	III
					п	п	п	п
Группа 1 (n=95)	72	23	80,6 (79,0 – 82,0)	27,9 (25,3 – 31,1)	80	15	29	66
Группа 2 (n=100)	66	34	81,6 (80,0 – 83,0)	27,0 (24,0 – 29,2)	81	19	32	68
р	0,13	0,18	0,27	0,14	0,45		0,93	

Различия между группами (p) рассчитаны методом определения U-критерия Манна–Уитни.

Таблица 2. Характеристика изучаемых групп пациентов по клиническим показателям.

Показатель	Группа 1 (n=95)	Группа 2 (n=100)	p
ИБС (стенокардия)	88	84	0,1
Постинфарктный кардиосклероз	48	37	0,4
Фибрилляция предсердий	32	44	0,32
Электрокардиостимулятор	4	6	0,57
Желудочковая экстрасистолия	18	16	0,1
Наджелудочковая экстрасистолия	7	8	0,98
Артериальная гипертензия	86	85	0,34
Сахарный диабет 2 типа	17	14	0,58
Хроническая обструктивная болезнь легких	25	34	0,19
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	39	32	0,17

Примечание: Статистическая значимость межгрупповых различий (p) представлена критерием χ^2 .

лого и старческого возраста, участвовавших в других исследованиях в нашей стране [7].

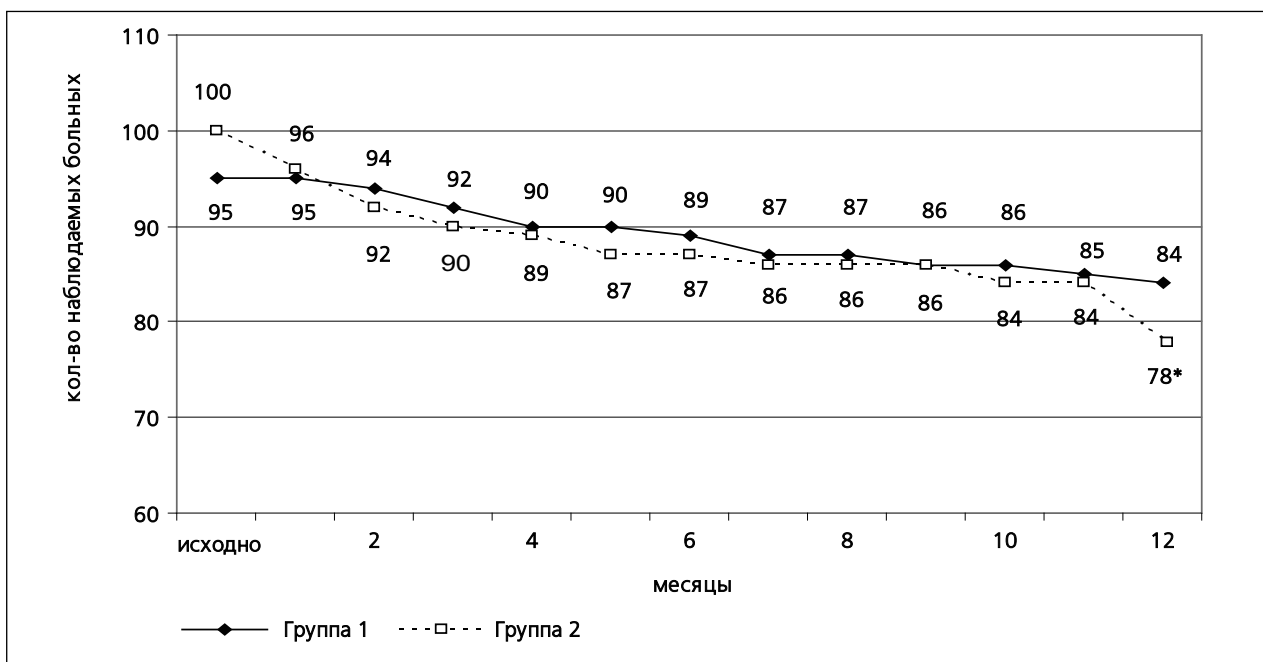
Результаты

После анализа всех случаев сердечно-сосудистых осложнений были построены кривые наступления исходов (жестких конечных точек). Расхождение кривых отмечается уже после 1 месяца наблюдения. Наибольшие изменения между группами произошли в первые 5 месяцев применения симvastатина. Результат исследования отражён на рисунке 1.

К окончанию исследования в группе сравнения из 100 наблюдаемых больных осталось 78, а в группе вмешательства из 95 наблюдаемых пациентов – 84. Различия между группами достоверны ($p=0,044$). Причины развития конечных точек до достижения больными рубежа 12 месячного наблюдения отражены в таблице 3.

Большинство случаев развития конечных точек связано с патологией артериального сосудистого русла. По количеству случаев с летальным исходом группа пациентов, получавших симvastатин, выглядела более привлекательной по сравнению с контрольной группой, но различия были не достоверны. В группе контроля развилось 10 летальных исходов, а в группе вмешательства – 7. Относительный риск развития острых сосудистых событий и внезапных смертей в группе вмешательства по отношению к группе контроля за 1 год наблюдения составил 0,53 (ДИ 0,27–1,03; $p=0,05$). Число больных старческого возраста с ИБС и явлениями ХСН, которых необходимо пролечить симvastатином в суточной дозе 20 мг в течение года для предотвращения 1 неблагоприятного исхода, равно 11.

При выполнении лабораторного контроля состояния больных был оценен липидный спектр только у больных, закончивших годовое исследование и имевших полный анализ липидного спектра на

Рисунок 1. Количество больных разных групп, находящихся под наблюдением.

Примечание: * $p < 0,05$, достоверность появления различия между группами по количеству наблюдаемых больных; расчет выполнен методом Кокса.

Таблица 3. Сердечно-сосудистые осложнения в разных группах больных.

Группа больных	ПС	ОИМ	ОНМК	ВС	РАо	ТЭЛА	ТМА	Всего
Группа 1	2	2	2(2)	4(4)	0	1(1)	0	11(7)
Группа 2	7	5(2)	4(2)	3(3)	1(1)	1(1)	1(1)	22(10)

Примечания: ПС – прогрессирующая стенокардия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ВС – внезапная смерть в присутствии свидетелей, РАо – разрыв брюшного отдела аорты, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТМА – тромбоз мезантериальных артерий. В скобках указано число летальных исходов.

каждом этапе исследования. Средние данные по группе сравнения и группе вмешательства отражены в таблице 4.

Как видно из представленной таблицы, изначально группа вмешательства имела более неблагоприятный для прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений липидный спектр. Назначение симvastатина в суточной дозе 20 мг позволило достоверно улучшить липидный профиль у исследуемых пациентов. Динамика изменений, полученная через 3 месяца применения симvastатина, в меньшей мере, но сохранилась и через 12 месяцев наблюдения. В группе сравнения достоверные изменения липидного спектра не выявлены. Степень снижения ОХС и ХС ЛПНП, при использовании симvastатина в дозе 20 мг, примерно соответствовала такому же уровню, как и при использовании препарата в суточной дозе 40 мг у более молодых пациентов с хорошими клиническими результатами по данным метаанализа [8], что ещё раз подтверждает правило снижения дозы используемых препаратов у лиц старческого возраста примерно в 2 раза по сравнению с используемыми дозами у более молодых пациентов.

При рассмотрении изменений уровня вЧСРБ, в зависимости от применения симvastатина, были получены результаты, косвенно отражающие готовность атеросклеротических бляшек к разрыву. В группе сравнения на момент начала исследования, через 3 и 12 месяцев уровень вЧСРБ в среднем по подгруппе составил: 4,48 – 5,09 – 4,78 мг/л соответственно. В группе использования симvastатина уровень вЧСРБ в среднем по подгруппе составил: 6,79 – 3,10* – 3,25** мг/л соответственно (* $p < 0,000$, ** $p < 0,0001$; расчет выполнен методом Уилкоксона). Произошло достоверное снижение среднего уровня вЧСРБ в группе вмешательства и удержание его в дальнейшем примерно на одном уровне весь период наблюдения при отсутствии подобных изменений в группе сравнения.

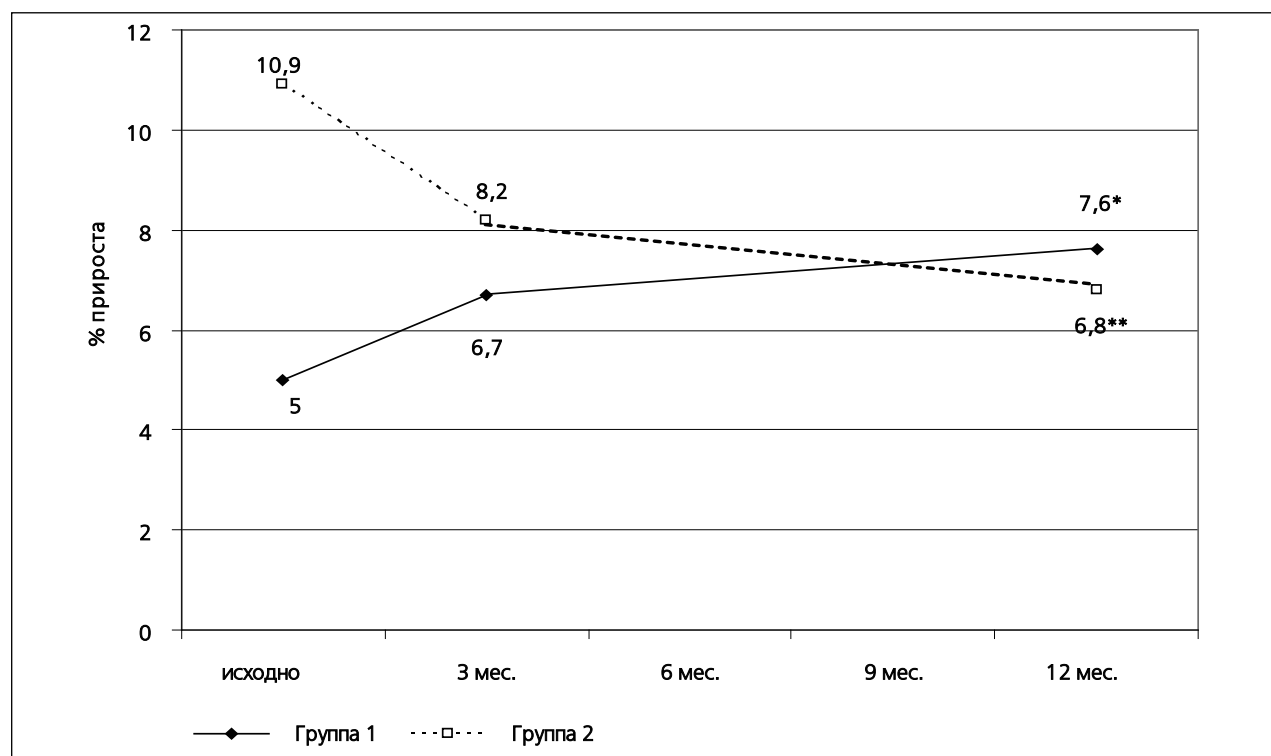
Среди множества эффектов воздействия симvastатина на сосудистую стенку была оценена способность симvastатина в указанной дозе воздействовать на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) артериальных сосудов на примере плечевой артерии. Полученные результаты представлены на рисунке 2.

Таблица 4. Динамика липидного спектра в наблюдаемых группах.

группа 1 (n=70)				
Показатель	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25–75%)	Me (25–75%)	Me (25–75%)	
ОХС	5,8 (5,2 – 6,4)	4,5* (3,9 – 5,0)	4,6* (4,0 – 5,1)	_{1,2,3} < 0,001
ХС ЛПНП	3,9 (3,3 – 4,4)	2,7* (2,2 – 3,1)	2,9* (2,4 – 3,2)	_{1,2,3} < 0,001
ХС ЛПОНП	0,8 (0,5 – 0,9)	0,6* (0,5 – 0,7)	0,6* (0,5 – 0,8)	_{1,2,3} < 0,05
ХС ЛПВП	1,1 (0,9 – 1,3)	1,0 (1,0 – 1,3)	1,1 (0,9 – 1,3)	> 0,05
ТГ	1,7 (1,0 – 1,9)	1,2* (1,0 – 1,5)	1,4 (1,0 – 1,7)	_{1,2} < 0,05
КА	4,4 (3,6 – 5,2)	3,0* (2,4 – 3,6)	3,5* (2,9 – 4,1)	_{1,2,3} < 0,001
группа 2 (n=71)				
Показатель	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25–75%)	Me (25–75%)	Me (25–75%)	
ОХС	5,0 (4,3 – 5,6)	5,0 (4,1 – 5,6)	5,1 (4,3 – 5,9)	> 0,05
ХС ЛПНП	3,1 (2,6 – 3,6)	3,3 (2,6 – 3,9)	3,3 (2,6 – 3,9)	> 0,05
ХС ЛПОНП	0,6 (0,4 – 0,7)	0,6 (0,4 – 0,7)	0,6 (0,4 – 0,7)	> 0,05
ХС ЛПВП	1,2 (1,0 – 1,4)	1,2 (1,0 – 1,3)	1,2 (0,9 – 1,4)	> 0,05
ТГ	1,4 (0,8 – 1,6)	1,3 (0,8 – 1,5)	1,3 (0,9 – 1,6)	> 0,05
КА	3,2 (2,4 – 3,5)	3,4 (2,4 – 4,0)	3,6** (2,7 – 4,2)	_{1,3} = 0,056

Примечания: * достоверность динамики показателей (p) определена в подгруппах по сравнению с исходным уровнем; расчет выполнен методом Уилкоксона.

Рисунок 2. Динамика ЭЗВД в зависимости от использования симвастатина.



Примечания: *p < 0,05, ** p = 0,057; достоверность различий показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона.

Изначально показатели ЭЗВД достоверно различались в лучшую сторону у больных контрольной группы по сравнению со средними показателями больных группы вмешательства, что подтверждает большее клиническое проявление атеросклеротического процесса в группе вмешательства. В группе 1 изначально прирост ЭЗВД составил 5%, через 3 месяца наблюдения – 6,7%, на момент оконча-

ния исследования – 7,6%*. В группе 2 изначально средний прирост ЭЗВД составил 10,9%, через 3 месяца – 8,2%, а через 12 месяцев – 6,8%** (* $p < 0,05$, ** $p = 0,057$; достоверность различий показателя в группе по сравнению с исходными данными). Произошло достоверное улучшение этого показателя в группе дополнительного приема симвастина.

Таблица 5. Изменения клиренса креатинина у обследованных пациентов в зависимости от использования симвастина в суточной дозе 20 мг.

Группа исследования	исходно	3 месяца	12 месяцев	Достоверность различий в группе
	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	Me (25 – 75%)	
Группа 1 (n = 65)	64,4 ± 2,1	65,7** ± 2,4	65,0** ± 2,1	>0,05
Группа 2 (n = 63)	61,7 ± 1,8	58,7* ± 1,8	58,5* ± 1,7	*1,2,3 <0,05
Достоверность различий между группами	>0,05	** 0,04	** 0,01	

Примечания: *достоверность изменения показателя в группе определена по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона; ** достоверность различий показателя между группами; расчет выполнен методом Манна–Уитни.

Для получения результатов, косвенно отражающих функцию почек на фоне применения симвастина, была выполнена оценка клиренса креатинина у исследуемых пациентов. Данные представлены после подсчета клиренса креатинина в динамике по формуле Кокрофта–Голта и отражены в таблице 5.

Исходя из представленных результатов, на фоне применения препаратов, рекомендованных для лечения ХСН у пациентов группы сравнения, происходит планомерное достоверное снижение клиренса креатинина, что косвенно отражает уменьшение числа нефронов, снижение функции сосудистого эндотелия и нарастание степени нефроангиосклероза. Причины, приводящие к снижению клиренса креатинина у пациентов старческого возраста (гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет), плохо модифицируются. В группе применения симвастина уровень клиренса креатинина достоверно не изменялся. Изначально между исследуемыми показателями в группе сравнения и группе вмешательства не было достоверной разницы, но уже через 3 месяца эта разница появилась, а к итогу исследования достоверность различий между группами по показателю клиренса креатинина ещё больше возросла.

Средний ФК стенокардии в группе применения симвастина (85 пациентов) на начало исследования, через 3 и 12 месяцев составил 2,66 – 1,94* – 1,9* (* $p 1,2,3 < 0,0001$). Средний ф. кл. стенокардии в группе сравнения за период наблюдения составил, соответственно: 2,41 – 2,45 – 2,54. Таким образом, группа пациентов, получавшая дополнительно к лечению симвастатин, клинически выглядела лучше, чем контрольная группа.

При клинической оценке ФК ХСН у наблюдае-

мых нами больных возникла проблема объективности оценки этого состояния. Общепринятый критерий в виде теста 6-минутной ходьбы оказался мало пригодным для пациентов данной возрастной группы, что отметили и другие исследователи [9]. В соответствии с классификацией ФК ХСН, предложенной ВНОК и ОССН от 2003 года, разделение между 2 и 3 ФК ХСН происходило по критерию возможности самообслуживания пациента. Самообслуживание в пределах квартиры оценивалось как 3 ФК, возможность самостоятельно одеваться, выходить на улицу, совершать покупки – как 2 ФК ХСН. Изначально, средний функциональный класс ХСН между группами практически не различался, но уже через 3 месяца использования симвастина в суточной дозе 20 мг в группе вмешательства отмечено статистически достоверное уменьшение среднего функционального класса ХСН с 2,68 до 2,36. Данные изменения в группе вмешательства сохранялись к концу исследования. В группе сравнения отмечался не достоверный, но постепенный рост среднего функционального класса ХСН в течение всего периода наблюдения. При применении аторвастатина такие же результаты получены отечественными авторами в другом небольшом исследовании [10].

Фракция выброса <40% первично определялась у 4 пациентов в группе вмешательства и в группе сравнения (6,2% и 6,7% соответственно). Фракция выброса более 50% – у 54 (83,1%) пациентов в группе приёма симвастина и 52 (86,7%) пациентов в группе сравнения. Достоверных различий показателей систолической и диастолической функции левого желудочка между группами больных в процессе исследования не наблюда-

лось. Таким образом, используемая доза препарата (симвастатин 20 мг в сутки) в среднем по группе не привела к кардиодепрессивному эффекту.

До получения конечных результатов, вошедших в статистическую обработку, из исследования было выведено 17 больных (из группы сравнения 3 больных, из группы дополнительного назначения симвастатина – 14 больных, из них 11 в связи с отменой симвастатина). Среди причин исключения из исследования в группе сравнения отмечались насильственная смерть (1 пациент), онкопатология (2 пациента) в период наблюдения за больными. В группе дополнительного приема симвастатина одна из больных переехала в другой город для дальнейшего проживания, а у 2 больных также была обнаружена онкопатология. У 9 больных группы назначения симвастатина появились клинические симптомы или отклонения результатов лабораторных исследований, расцененные как проявление побочных эффектов приема симвастатина. Причиной отмены препарата в 2 случаях было повышение уровня общей КФК до 3 норм без клиники миопатии, миалгии и повышения уровня креатинина. В одном случае у пациента отмечено развитие аллергического дерматита. В 5 случаях пациенты отказались от приема симвастатина в связи с развитием или усилением общей слабости, появлением миалгий без повышения уровня общей КФК, болей в животе.

Обсуждение и выводы

Выполненное исследование позволяет сделать выводы об эффективности клинического применения средних доз симвастатина у пациентов старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН. Клиническое улучшение на фоне использования препарата подтвердилось эффективностью воздействия сим-

вастатина на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудистой стенки (исследование ТКИМ) и улучшение функции сосудистого эндотелия (изучение ЭЗВД); снижение уровня вЧСРБ. Очень важным моментом явилось отсутствие значимого влияния препарата в используемой дозе как на систолическую, так и диастолическую функцию миокарда и протекторное воздействие на сосудистый эндотелий почек, косвенно отражаемый приостановлением ухудшения клубочковой фильтрации у исследуемых пациентов в группе воздействия и достоверно отмечаемый у пациентов в группе наблюдения.

При сравнении полученных результатов в нашем исследовании с результатами крупномасштабных исследований [12-16] отмечен более значимый клинический результат, чем при участии более молодых пациентов. На наш взгляд, полученные результаты обязаны именно выборке исследуемых пациентов. Сработало правило: «Чем больше атеросклероз, тем значительней успех применения статинов» и вторая особенность изучаемой группы больных – преимущественно сохраненная систолическая функция миокарда с наличием диастолической дисфункции левого желудочка практически у всех исследуемых пациентов. Примерно к такому же выводу пришли и другие исследователи [17].

Таким образом, в результате выполненного исследования влияния симвастатина в суточной дозе 20 мг на течение заболевания у пациентов старческого возраста с ИБС, осложненной ХСН, отмечается достоверное снижение риска развития острых сосудистых событий у исследуемых пациентов. С учетом короткой средней продолжительности жизни пациентов с ИБС, осложненной ХСН, в старческом возрасте целесообразно пересмотреть возможность использования средних доз симвастатина в сторону его разумного расширения.

Список литературы.

1. Kjekshus, J. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics / J. Kjekshus, P. Dunselman, M. Bildesko et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2005. - Vol. 7, №6. - P. 1059-1069.
2. Tavazzi, L. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects on n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure / L. Tavazzi, G. Tognoni, M.F. Franzosi et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2004. - Vol. 6, №5. - P. 635-641.
3. Kjekshus, J. For the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Aperte, W. Barrias et al. // *New England Journal of Medicine.* - 2007. - Vol. 357. - P. 1-14.
4. Пирогов, А.Л. Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшей возрастной группы: особенности течения и факторы, влияющие на выживаемость / А.Л. Пирогов, И.В. Игнатенко // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование. Здравоохранение. Физическая культура.* - 2005. - Вып. 5. - №4 (44). - Т. 1. - С. 77-80.
5. Классификация ХСН ОССН 2002. Журнал Сердечная Недостаточность. - 2003. - N2 (18). - С. 88 - 89.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. - 2002. - N6. - С. 261 - 280.
7. Соломахина, Н.И. Сердечная и внесердечная коморбидность у больных систолической и диастолической ХСН пожилого и старческого возраста / Н.И. Соломахина // *Сердечная недостаточность.* - 2009. - Т. 10, №6 (56). - С. 298-303.

8. Law, M.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis / M.R. Law, N.J. Wald, A.R. Rudnicka // *BMJ*. – 2003. – Vol.326. – P. 1423.
 9. Ерёмченко, И.А. Возможности применения теста шестиминутной ходьбы для контроля за лечением хронической сердечной недостаточности у пожилых / И.А. Ерёмченко, Д.М. Мустафина, Л.Я. Рассказова, Т.Н. Панова // Тезисы ежегодной всероссийской конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2003. – С. 70.
 10. Татенкулова, С.Н. Влияние статинов на иммунные механизмы воспалительной реакции при ХСН ишемической этиологии / С.Н. Татенкулова, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев и др. // *Сердечная недостаточность*. – 2009. – №2 (52). – С. 107-110.
 11. Levine, B. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – Vol.323. – P. 236-241.
 12. Шевченко, О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии / О.П. Шевченко // *Лабораторная медицина*. – 2003. – №6. – С. 35-41.
 13. Goodwin, B.L. Tumor necrosis factor- α reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells / B.L. Goodwin, L.C. Pendleton, M.M. Levy et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol.293. – P. 1115-1121.
 14. Deschamps, A.M. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: Bioactive molecules and transcriptional regulation / A.M. Deschamps, F.G. Spinale // *Cardiovascular Research*. – 2006. – Vol.69, №3. – P. 666-676.
 15. Ray, J.G. Statin Use and Survival Outcomes in Elderly Patients With Heart Failure / J.G. Ray, Y. Gong, K. Sycora, J. Tu // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol.165. – P. 62-67.
 16. Foody, J.M. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure / J.M. Foody, R. Shah, D. Galusba et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, №8. – P. 1086-1092.
 17. Maycock, C.A.A. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients / C.A.A. Maycock, J.B. Mublestein, B.D. Horne et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1777-1785.
-