ЗАВЕРШИЛОСЬ ЛИ «КОРОНАЦИЕЙ» ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РОЗУВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЕМ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА?

Источник: Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357:2248-61.

Одним из главных событий доказательной кардиологии стало опубликование результатов исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). Полученные данные могут существенно повлиять на тактику применения статинов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

Предпосылки к проведению исследования

Несмотря на то, что у большого числа больных с ХСН, вызванной нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), имеется ИБС, частота развития инфаркта миокарда (ИМ) у таких больных невысока [1-4]. Высказывались сомнения по поводу эффективности применения статинов при ХСН, поскольку, в основном, их преимущество проявлялось в профилактике ИМ. Кроме того, у больных с ХСН часто выявляется низкий уровень общего холестерина (ХС), что ухудшает прогноз [1-6]. Считается, что липопротеины могут удалять эндотоксины, проникающие в кровообращение через стенку кишечника, проницаемость которой при ХСН из-за отека может быть повышенной [7].

Статины могут оказывать неблагоприятное влияние на больных с ХСН, поскольку они уменьшают синтез коэнзима Q10 (кофактора цепи переноса электронов в митохондриях и антиоксиданта), а также выработку селенопротеина, что может приводить к миопатии и кардиомиопатии [1,2,8,9]. С другой стороны, результаты патологоанатомических исследований свидетельствовали о том, что при ХСН недиагностированные острые коронарные синдромы часто становятся причиной внезапной смерти и даже смерти вследствие ухудшения насосной функции сердца. Исходя из такой гипотезы, можно предполагать, что применение статинов может играть важную роль в лечении больных с ХСН [10, 11].

Плейотропное действие статинов, включая улучшение функции эндотелия и противовоспалительный эффект, может быть полезным при ХСН [1-4]. Результаты многих нерандомизированных исследований позволяли предполагать, что применение статинов сопровождается улучшением прогноза больных с ХСН, а данные, полученные в ходе выполнения нескольких небольших проспективных исследований, указывали на положительное влияние статинов на функцию ЛЖ и клиническое состояние больных с ХСН ишемической и неишемической природы [1-4, 12-16]. К сожалению, результаты ранее выполненных крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) не подтвердили эти предположения. Больные с ХСН не включались в плацебо-контролируемые исследования (кроме двух), и ни в одно из этих исследований не были включены больные с тяжелой ХСН, а также ни в одном из них не была указана фракция выброса (ФВ) ЛЖ и не сообщалось о наличии ХСН до начала исследования [17, 18].

Таким образом, при планировании исследования CORONA [3] предполагалось, что положительные эффекты приема розувастатина будут превалировать над их возможным отрицательным действием и что применение этого препарата приведет к увеличению выживаемости, снижению смертности и улучшению самочувствия больных с клиническими проявлениями ХСН ишемической природы и сниженной систолической функцией ЛЖ.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что прием розувастатина по сравнению с плацебо приведет к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с клиническими проявлениями ХСН ишемической природы и сниженной систолической функцией ЛЖ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Международное многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Медиана продолжительности наблюдения – 32,8 мес.

Пациенты. В исследование включали больных ⩾ 60

лет с ХСН, соответствующей II-IV функциональному классу (ФК) по классификации NYHA, ишемической природы (по сообщению исследователей) и ФВ ЛЖ – 40% и менее (для больных с ХСН, соответствующей II ФК NYHA ФВ ЛЖ – 35% и менее) в отсутствие необходимости применения гиполипидемической терапии. Для включения в исследование больные должны были находиться в стабильном состоянии в течение не менее 2 нед до рандомизации на фоне применения оптимальной лекарственной терапии. Критерии исключения: ранее развивавшиеся миопатия или реакции гиперчувствительности, обусловленные применением статинов; декомпенсированная сердечная недостаточность или необходимость в применении средств с положительным инотропным действием; ИМ в течение предшествующих 6 мес; нестабильная стенокардия или инсульт в течение предшествующих 3 мес; выполнение чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА), коронарного шунтирования (КШ), имплантация кардиовертера-дефибриллятора в течение предшествующих 3 мес или предполагаемое выполнение любого из таких вмешательств; ранее выполненная или предполагаемая трансплантация сердца; клинически значимые некорригированные клапанные пороки сердца или нарушенная функция клапанного протеза, наличие гипертрофической кардиомиопатии, острого эндомиокардита или миокардита, заболеваний перикарда или системных заболеваний (например, амилоидоза); острые или хронические заболевания печени; повышение в крови уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) или тиреотропного гормона в 2 и более раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); концентрация креатинина в крови более 221 мкмоль/л; хронические заболевания мышц или необъяснимое повышение уровня кретинфосфокиназы (КФК) более чем в 2,5 раза по сравнению с ВГН; ранее применяемая терапия циклоспорином, наличие любых заболеваний, существенно снижающих продолжительность жизни, и факторов, которые ограничивают вероятность соблюдения протокола исследования; прием менее 80% плацебо в ходе выполнения вводного периода. Подробно исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

Вмешательство. До рандомизации больные начинали прием плацебо в течение 2-4 нед для подтверждения достаточно высокой степени соблюдения предписанного режима терапии. Равномерное распределение больных в группы достигалось за счет использования специальной шкалы, в которой учитывался возраст, ФВ ЛЖ, ФК NYHA, наличие сахарного диабета (СД), перенесенного ИМ или наличие артериальной гипертонии, а также применение β-блокаторов и концентрация общего ХС в крови. После завершения вводного периода с помощью централизованной интерактивной си-

Таблица 1. Основные исходные характеристики больных*

Показатель	Розувастатин (n=2514)	Плацебо (n=2497)	p
Средний возраст, годы	73,0±7,1	73,0±7,0	0,99
Возраст 75 лет и старше, число больных (%)	41	41	0,98
Женский пол, число больных (%)	24	24	0,95
Функциональный класс NYHA, число больных (%)			0,61
II	37	37	
III	61	62	
IV	1,4	1,6	
ФВ ЛЖ, %	0,31±0,07	0,31±0,07	0,94
АД, мм рт.ст.			
систолическое	129,0±17,0	129,0±17,0	0,52
диастолическое	76,0±8,8	76,0±8,9	0,12
ЧСС, уд/мин	72±11	72±11	0,61
Курение, число больных (%)	9	8	0,41
Наличие в анамнезе или в настоящее время определенных заболеваний или вмешательств, число больных (%)			
ИМ	60	60	0,87
стенокардия	73	72	0,71
КШ или ЧВКА	26	26	0,57
АГ	63	63	0,95
Сахарный диабет	30	29	0,90
Фибрилляция или трепетание предсердий на ЭКГ	24	23	0,51
Инсульт	13	12	0,87
Имплантированный ЭКС	10	12	0,08
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	2,9	2,6	0,51
Лабораторные показатели			
ХС в крови, ммоль/л			
общий	5,36±1,11	5,35±1,06	0,77
ЛПНП	3,54±0,95	3,56±0,93	0,60
ЛПВП	1,24±0,36	1,23±0,34	0,23
Триглицериды в крови, ммоль/л	2,01±1,33	1,99±1,23	0,65
Креатинин в крови, мкмоль/л	115±28	115±28	0,66
Креатинин в крови > 130 мкмоль/л	23	24	0,35
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	58±15	58±15	0,99
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2, число больных (%)	57	57	0,98
N-МНУП, пкмоль/л**	180 (74–384)	166 (71–350)	0,13
вч-СРБ, мг/л**	3,5 1,6–7,2	3,51,6–7,8	0,68
Применяемая терапия, число больных (%)			
Петлевые диуретики	76	75	0,39
Петлевые или тиазидные диуретики***	89	88	0,18
Антагонисты альдостерона	39	39	0,99
Ингибиторы АПФ	80	80	0,42
Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II	91	92	0,12
β-блокаторы	75	75	0,88
Дигоксин	34	32	0,27
Антиаритмическая	12	12	0,51
Антиагреганты	59	60	0,23
Антикоагулянты	36	34	0,16
Антиагреганты или антикоагулянты	90	90	0,75

*–Данные представлены как M ± σ, если не указано по-другому.
** – Данные представлены медианой (межквартильным диапазоном).
*** – включая тиазидоподобные диуретики. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ЧВКА – чрескожное вмешательство на коронарных артериях; АГ – артериальная гипертония; ЭКС – электрокардиостимулятор; ХС – холестерин; Апо – аполипопротеин; N-МНУП –N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

стемы больные рандомизированно распределялись в группы приема розувастатина по 10 мг 1 раз в сутки или соответствующего плацебо. Больных обследовали в исследовательском центре через 6 нед и через 3 мес после рандомизации, а затем каждые 3 мес. При каждом обследовании проводилась оценка ФК NYHA, больные заполняли вопросник McMaster Overall Treatment Evaluation [19] каждые 6 мес и при последнем визите. По требованию комитета по наблюдению за данными и безопасностью в поправки к протоколу, которые были приняты 20 декабря 2004 г., было добавлено заполнение при каждом посещении центра вопросника для оценки симптомов поражения мышц. Начиная с этой даты, концентрация КФК и креатинина в крови измерялась через 6 и 12 мес после рандомизации, а затем 1 раз в год и при последнем обследовании в центре. Уровень АлАТ оценивали через 3 мес после рандомизации, а затем 1 раз в год и при последнем обследовании в центре. Если концентрация креатинина в крови превышала 221 мкмоль/л, то в течение 2 нед дополнительно измеряли концентрацию в крови креатинина, КФК и АлАТ (не обязательно натощак). Анализы выполнялись в центральной лаборатории.

Критерии оценки/клинические исходы. Основной - комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта (анализ времени до развития первого из таких неблагоприятных клинических исходов). Дополнительные - смертность от всех причин, любое осложнение ИБС (внезапная смерть, смертельный или несмертельный ИМ, выполнение ЧВКА или КШ, фибрилляция желудочков, документированная дефибрилляция с помощью разряда имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, остановка кровообращения с успешной реанимацией или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), смертность от осложнений ССЗ (с дополнительным анализом смертности от определенных осложнений ССЗ), а также число госпитализаций по поводу осложнений ССЗ, нестабильной стенокардии или утяжеления ХСН. Кроме того, учитывали влияние применения розувастатина на ФК NYHA и значение по шкале вопросника McMaster Overall Treatment Evaluation (по данным заполнения врачом или больным) [19], частоту развития новых случаев СД, переносимость и безопасность применения розувастатина в целом.

Основные результаты

С 15 сентября 2003 г. по 21 апреля 2005 г. в исследование были включены 5459 больных, которые начали принимать плацебо в ходе вводного периода. После его завершения 5011 больных были рандомизированы. В группы приема розувастатина и плацебо были распределены 2514 и 2497 больных, соответственно. Исследование было прекращено 20 мая 2007 г., как и предполагалось, по достижении 1422 неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель. Медиана продолжительности наблюдения достигла 32,8 мес. Общая продолжительность наблюдения за больными в группе розувастатина и группе плацебо достигла 6290 и 6219 человеко-лет.

Исходные характеристики больных обеих групп были сходными (см. табл. 1). Средний возраст больных был 73 года, а возраст 41% больных достигал 75 лет и старше. В анамнезе часто отмечались артериальная гипертония, СД или хроническое заболевание почек. До включения в исследование больные применяли оптимальную терапию по поводу ХСН, а большая часть из них также принимала антиагреганты или антикоагулянты. В ходе исследования в группах розувастатина и плацебо принимали статины 69 и 120 больных, соответственно.

В группе розувастатина через 3 мес терапии отмечалось снижение концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 43,8% (с 3,54 до 1,96 ммоль/л), а в группе плацебо этот показатель статистически значимо не изменялся (уровень ХС ЛПНП исходно и через 3 мес терапии составлял 3,52 и 3,57 ммоль/л, соответственно, т.е. увеличивался на 1,2%; $p<0,001$). Концентрация ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в группе розувастатина повышалась с 1,24 до 1,29 ммоль/л, а в группе плацебо не изменялась и оставалась на уровне 1,22 ммоль/л ($p<0,001$). При использовании розувастатина концентрация триглицеридов снижалась с 2,01 до 1,56 ммоль/л, а при использовании плацебо повышалась с 1,99 до 2,01 ммоль/л ($p<0,001$). Медиана концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) при приеме розувастатина снижалась на 31,6% с 3,1 до 2,1 мг/л, а при использовании плацебо повышалась на 5,5% с 3,0 до 3,3 мг/л.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, в группе розувастатина развились у 692 больных (11,4 на 100 человеко-лет), а в группе плацебо – у 732 больных (12,3 на 100 человеко-лет); отношение риска 0,92 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,83 до 1,02 ($p=0,12$). Эффект терапии оказался одинаковым в различных, заранее определенных подгруппах больных; причем ни в одной из подгрупп не было обнаружено отрицательного влияния исследуемых препаратов на частоту развития неблагоприятных исходов.

В группе розувастатина умерло 728 больных (11,6 на 100 человеко-лет), а в группе плацебо - 759 больных (12,2 на 100 человеко-лет); отношение риска 0,95 при 95% ДИ от 0,86 до 1,05 ($p=0,31$). Осложнения ИБС

отмечались в группе розувастатина у 554 больных (9,3 на 100 человеко-лет), а в группе плацебо - у 588 больных (10,0 на 100 человеко-лет); отношение риска 0,92 (при 95% ДИ от 0,82 до 1,04; p=0,18). В группе розувастатина, по сравнению с группой плацебо, отмечалось значимо меньшее число госпитализаций (включая госпитализации, обусловленные осложнениями ССЗ и утяжелением ХСН). Однако между группами отсутствовали различия в числе госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии или причин, не связанных с ССЗ. Прием розувастатина по сравнению с плацебо не влиял на изменение ФК NYHA и значений по шкале вопросника McMaster Overall Treatment Evaluation. В группе розувастатина и группе плацебо развитие новых случаев СД отмечалось у 100 и 88 больных, соответственно (p=0,40).

Досрочное прекращение приема исследуемого препарата чаще отмечалось в группе плацебо по сравнению с группой розувастатина (включая и прекращение приема препарата, обусловленное развитие побочных эффектов). Причем, в группе розувастатина реже отмечалось большинство побочных эффектов. В группе розувастатина частота сообщений о симптомах, связанных с поражением мышц (которые выявлялись с помощью активного опроса или о которых сообщалось как о побочных эффектах), и частота повышения концентрации КФК и АлАТ (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) не превышали аналогичные показатели в группе плацебо.

В ходе выполнения исследования концентрация креатинина в крови повышалась в обеих группах: в группе розувастатина (по данным анализов, выполненных у 1619 больных) – со 115 до 125 мкмоль/л и в группе плацебо (по данным анализов, выполненных у 1553 больных) со 115 до 128 мкмоль/л. В группе розувастатина после рандомизации не было случаев повышения концентрации креатинина в крови в 2 раза.

Обсуждение

Ежедневный прием 10 мг розувастатина дополнительно к стандартной терапии у больных пожилого возраста с умеренно выраженной или тяжелой ХСН ишемической природы со сниженной систолической функцией ЛЖ не приводил к снижению основного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта, несмотря на положительное влияние на уровень липидов в крови (снижение концентрации ХС ЛПНП и триглицеридов, а также увеличение концентрации ХС ЛПВП в крови) и уровень вч-СРБ. В то же время, применение розувастатина, по сравнению с плацебо, приводило к уменьшению числа госпитализаций по поводу осложнений ССЗ (на 154 госпитализации меньше на 1000 больных, леченных розувастатином в течение 2,7 года); за счет этого наблюдалось снижение числа госпитализаций, обусловленных любой причиной. Хотя в исследование были включены больные пожилого возраста, у которых могли быть нарушения функции почек, мышечная слабость, повышенный риск застоя в печени, прием розувастатина не приводил к увеличению частоты развития побочных эффектов, по сравнению с плацебо. Это подтверждалось и результатами анализа в подгруппах с высоким риском развития побочных эффектов, которые также, в основном, свидетельствовали о тенденции уменьшения частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель.

Остается неизвестным, почему применение розувастатина не приводило к снижению основного комбинированного показателя. Следует отметить, что, в целом, частота развития несмертельного ИМ и инсульта была относительно небольшой, а неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, были обусловлены, в основном, смертью от осложнений ССЗ (наиболее часто - внезапной смертью). Прием розувастатина не влиял на риск смерти от осложнений ССЗ или внезапной смерти.

Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о том, что применение статинов приводит к снижению риска внезапной смерти, вероятно, за счет предупреждения разрыва бляшек коронарных артерий и профилактики развития ишемии миокарда и ИМ [20-22]. Результаты патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что примерно в 50% случаев смерть больных с сердечной недостаточностью обусловлена разрывом атеросклеротической бляшки или окклюзией коронарной артерии [10, 11]; предполагалось, что применение розувастатина также приведет к снижению риска развития внезапной смерти у больных с ХСН ишемической природы. Не совсем понятно, почему этого не произошло. При ХСН внезапная смерть может быть обусловлена развитием первичной электрической нестабильностью миокарда, обусловленной дилатацией желудочков и наличием рубцов. Следует также отметить, что в ходе исследования больные принимали и другие препараты, которые могут снижать риск внезапной смерти, включая ингибиторы АПФ, β-блокаторы и антагонисты альдостерона. Кроме того, прием розувастатина не влиял на смертность от прогрессирования ХСН.

Альтернативное объяснение отсутствия положительного эффекта от применения розувастатина могло бы заключаться в том, что в подгруппах больных с определенными характеристиками прием препарата мог оказывать отрицательное действие, которое не компенсировалось существенным положительным эффектом у остальных больных. Однако такое предположение представляется маловероятным, поскольку отри-

цательный эффект розувастатина не проявлялся ни в одной из заранее определенных подгрупп, а частота госпитализаций, в целом, была меньше, чем в группе плацебо. Еще одним объяснением полученных результатов могла быть недостаточная продолжительность наблюдения за больными. Прием розувастатина по сравнению с плацебо приводил к уменьшению числа госпитализаций по поводу утяжеления ХСН, возможно, за счет предотвращения развития острых форм ИБС, которые отчасти могли приводить к таким госпитализациям. Кроме того, прием розувастатина мог приводить к уменьшению ишемии миокарда за счет улучшения функции эндотелия и мелких сосудов, а также за счет прямого и непрямого влияния на кардиомиоциты, связанного с предполагаемым плейотропным действием препарата [1-6].

Несмотря на то, что основная гипотеза исследования CORONA в ходе выполнения не подтвердилась, его результаты имеют большое значение для доказательной кардиологии, поскольку снижение частоты госпитализаций и отсутствие отрицательного влияния на ФК NYHA и оценку по шкале вопросника McMaster Overall Treatment Evaluation опровергают имевшееся ранее предположение о том, что применение статинов может приводить к отрицательному влиянию на течение ХСН [1-9]. Кроме того, отсутствовало и значимое увеличение частоты развития симптомов поражения мышц или повышения концентрации КФК в крови при приеме розувастатина по сравнению с плацебо. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что теоретические предположения о возможном отрицательном влиянии статинов на функцию скелетных мышц и миокарда (или другие физиологические процессы) не находят клинического подтверждения [1-9]; не подтверждается и предположение об увеличении риска развития неблагоприятных эффектов снижения уровня ХС ЛПНП у больных с исходно невысокой его концентрацией в крови [1-9].

Применение розувастатина не приводило к значимому увеличению уровня аминотрансфераз в крови, ухудшению функции почек или частоты развития инфекций. В группе розувастатина по сравнению с группой плацебо была меньше частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата, а также меньше больных умерло от причин, не связанных с ССЗ.

Тем не менее, следует отметить ряд ограничений исследования CORONA. В него были включены больные пожилого возраста с умеренно выраженной и тяжелой ХСН, относящейся к III или IV ФК NYHA, а также больные со II ФК NYHA и ФВ ЛЖ 35% и менее. По мнению врачей, таким больным можно было не рекомендовать применение статинов. У таких больных атеросклероз или поражение миокарда могли быть настолько выраженными, что изменить их с помощью терапии статином было просто невозможно. В то же время, у больных с менее тяжелой ХСН эффективность применения розувастатина могла быть иной. Следует отметить, что авторы не включали в исследование больных, относящихся к двум категориям: с ХСН неишемической природы и сохраненной ФВ ЛЖ. Больные (n=6975) с такими характеристиками были включены в исследование GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), в ходе выполнения которого сравнивается эффективность применения розувастатина с плацебо и эффективность приема полиненасыщенных жирных кислот с плацебо (в часть исследования по оценке эффективности розувастатина включено 4574 больных) [23]. Завершение этого исследования предполагается в 2008 г.

Таким образом, результаты исследования CORONA свидетельствуют о том, что ежедневный прием розувастатина по 10 мг, по сравнению с плацебо, не приводит к снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ или инсульта у достаточно уязвимой категории больных пожилого возраста с ХСН ишемической природы и сниженной систолической функцией ЛЖ, которые уже получали стандартную терапию по поводу ССЗ. В то же время, применение розувастатина, по сравнению с плацебо, приводит к уменьшению числа госпитализаций по поводу осложнений ССЗ, а также к эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП и вч-СРБ в крови.

Вывод

Прием розувастатина, по сравнению с плацебо, не приводит к снижению основного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития и частоты развития несмертельного ИМ или инсульта. Отмечена безопасность применения розувастатина.

Подготовил С.Р. Гиляревский

Литература

1. Krum H., McMurray J.J. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? J Am Coll Cardiol 2002;39:1567-73.
2. Böhm M., Hjalmarson A., Kjekshus J., et al. Heart failure and statins – why do we need a clinical trial? Z Kardiol 2005;94(4):223-30.
3. 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;7(6):1059-69.
4. Cleland J.G., Loh H., Windram J., et al. Threats, opportunities, and statins in the modern management of heart failure. Eur Heart J 2006;27(6):641-3.
5. Horwich T.B., Hamilton M.A., Maclellan W.R., Fonarow G.C. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J Card Fail 2002;8:216-24.
6. 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;42:1933-40.
7. Rauchhaus M., Coats A.J., Anker S.D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. Lancet 2000;356:930-3.
8. Marcoff L., Thompson P.D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007;49:2231-7.
9. Moosmann B., Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. Lancet 2004;363:892-4.
10. Uretsky B.F., Thygesen K., Armstrong P.W., et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. Circulation 2000;102:611-6.
11. Orn S., Cleland J.G., Romo M, et al. Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. Am J Med 2005;118:752-8.
12. 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;119:48-53.
13. Go A.S., Lee W.Y., Yang J., et al. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. JAMA 2006;296:2105-11.
14. van der Harst P., Voors A.A., van Gilst W.H., et al. Statins in the treatment of chronic heart failure: a systematic review. PLoS Med 2006;3(8):e333.
15. Martin J.H., Krum H. Statins and clinical outcomes in heart failure. Clin Sci (Lond) 2007;113:119-27.
16. Krum H., Ashton E., Reid C., et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. J Card Fail 2007;13:1-7.
17. Collins R., Armitage J., Parish S., et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004;363:757-67.
18. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. Lancet 2002;360:1623-30.
19. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B., et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). JAMA 2000;283:1295-302.
20. Pedersen T.R., Kjekshus J., Berg K., et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
21. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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.
23. Tavazzi L., Tognoni G., Franzosi M.G., et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2004;6:635-41.