

«ПАРАДОКС ХОЛЕСТЕРИНА» У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – распространенное заболевание среди населения Российской Федерации и, как правило, связана с наличием ишемической болезни сердца (ИБС). Гиперхолестеринемия является основным фактором риска развития ИБС, но, как это ни парадоксально, у пациентов с ХСН часто определяется низкий уровень холестерина, что, в свою очередь, связано с плохим прогнозом. Уменьшение уровня холестерина статинами снижает заболеваемость и смертность у пациентов с ИБС, не имеющих ХСН, и, возможно, также улучшает прогноз у больных с ХСН. Однако результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что высокий уровень холестерина у пациентов с ХСН ассоциируется с лучшими показателями выживаемости. В данной статье рассматривается «парадокс холестерина» у пациентов с ХСН, возможные его механизмы и современные алгоритмы ведения указанной группы больных.

Ключевые слова: холестерин, хроническая сердечная недостаточность, «парадокс холестерина», розувастатин.

R.N. SHEPEL, State Scientific and Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow
CHOLESTEROL PARADOX IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

MODERN STATE OF THE PROBLEM

Chronic cardiac insufficiency (CCI) is a wide-spread disease among the population of the Russian Federation and, as a rule, it is related to presence of the ischemic heart disease (IHD). Hypercholesterinemia is the major risk factor of IHD development but, however paradoxical it might seem, IHD patients often present a low cholesterol level, which, in its turn, is associated with the bad forecast. Reduction of the cholesterol level by statins reduces the incidence and mortality rate in IHD patients without CCI and possible improves the forecast in patients with CCI. But results of a number of studies testify that the high cholesterol level in patients with CCI is associated with better survival rates. This article provides data on the cholesterol paradox in CCI patients, its possible mechanisms and modern algorithms of the above-stated patients group management.

Keywords: cholesterol, chronic cardiac insufficiency, cholesterol paradox, rosuvastatin.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперхолестеринемия – фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Кроме того, в рамках Фремингемского исследования было показано, что высокий уровень холестерина в плазме крови ассоциируется с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Снижение уровня общего холестерина (ОХ) при помощи 3-гидрокси-3-метил-глутарил ингибиторов редуктазы кофермента А (статины) у больных ИБС привело к уменьшению новых случаев развития ХСН [3]. Поскольку ИБС является доминирующей причиной развития ХСН, можно предположить, что высокий уровень ОХ также является фактором риска и оказывает пагубное влияние на уровень смертности у пациентов с установленным диагнозом ХСН. Несмотря на это, четкой взаимосвязи между уровнем ОХ и клиническим исходом у больных с ХСН к настоящему моменту не установлено. В данной обзорной статье мы рассмотрим проблему «парадокса холестерина» у пациентов с ХСН, его возможные механизмы и проанализируем современные алгоритмы ведения пациентов с ХСН и гиперхолестеринемией.

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХСН – ВОПРОС ОСТАЕТСЯ ОТКРЫТЫМ

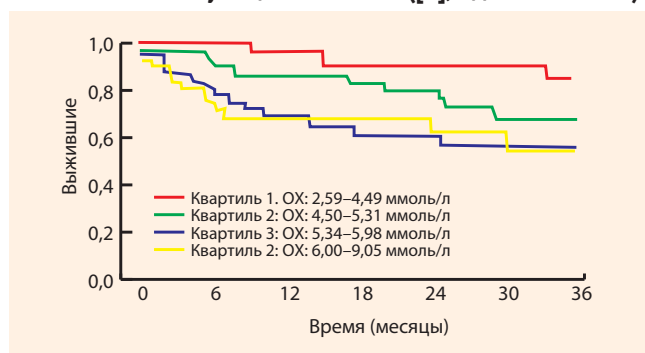
Еще в 1998 году группа ученых во главе с D.L. Vredewe сообщали о том, что низкий уровень ОХ, липопротеинов низкой плотности холестерина (ЛПНП), холестерина на липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) связаны со снижением выживаемости у 109 пациентов с идиопатической ХСН III-IV функционального класса по New York Heart Association (NYHA) [4]. В том же году опубликованы результаты исследования, проведенного B.M. Richartz и соавт., где ретроспективно оценивали прогностическую роль ОХ у пациентов с ХСН, которым была выполнена операция по поводу имплантации искусственного левого желудочка сердца (ИЛЖС) [5]. С этой целью пациентов, перенесших имплантацию ИЛЖС, разделили на 2 группы: пациенты, которым впоследствии успешно провели операцию по пересадке сердца (n = 25) и пациенты, которые умерли до трансплантации сердца (n = 20). Все умершие пациенты были разделены на тех, кто умер в течение 14 дней после имплантации ИЛЖС (n = 11) и больных, которые умерли через ≥ 2 недели после имплантации ИЛЖС (n = 9).

После анализа полученных данных удалось установить, что гемодинамические параметры оказались одинаковыми в обеих группах, но уровень ОХ был значительно ниже у умерших пациентов в сравнении с выжившими ($90,0 \pm 7,0$ мг/дл против $144,0 \pm 8,0$ мг/дл, соответственно, $p < 0,0001$).

Группа ученых из Великобритании также подтвердили гипотезу о том, что более низкие, а не более высокие уровни ОХ связаны с плохим клиническим исходом у пациентов с ХСН [6]. За 12 месяцев наблюдения уровень холестерина у пациентов с ХСН $<5,2$ ммоль/л ассоциировался с плохим клиническим исходом заболевания ($p < 0,004$, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–11,0) независимо от пика VO_2 ($p = 0,07$), степени ХСН по NYHA ($p = 0,08$), наличия брадикардии ($p = 0,14$), а также возраста, уровня натрия, показателя фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления (все $p > 0,20$, последующие 12 месяцев частота событий 26%).

В период с января 1992 по июль 1999 г. группа ученых во главе с М. Rauchhaus наблюдали за 114 пациентами с ХСН I-IV ФК ЛЖ по NYHA с целью оценки связи между уровнем ОХ, ТГ и смертностью от всех причин [7]. Число выживших в течение 12 месяцев составило 78% (95% ДИ) и 56% (95% ДИ) в течение 36 месяцев. Продолжительность ХСН не являлась предиктором смертности, при этом низкий уровень ОХ в сыворотке крови ассоциировался с увеличением смертности. Шансы на выживание в течение 36-месячного наблюдения увеличивались на ~36% при каждом увеличении ОХ на 1,0 ммоль/л. Данная связь не зависела от возраста пациента, этиологии ХСН и наличия хакексии (рис. 1).

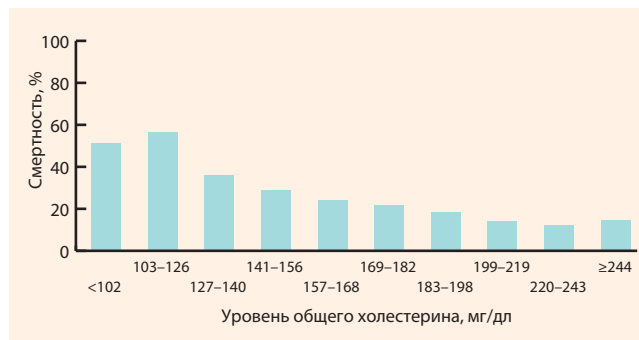
Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнем холестерина и выживаемостью у пациентов с ХСН ([7], с дополнениями)



Группа американских ученых во главе с N. Afsarmanesh оценивали связь между уровнем ОХ и смертностью среди пациентов с неишемической этиологией ХСН [8]. С этой целью 614 пациентов с систолической ХСН (ФВ ЛЖ $<40\%$; 68% мужчины) разделили на 4 группы в зависимости от уровня ОХ: $Q_1 <133$ мг/дл, Q_2 от 134 до 168 мг/дл, Q_3 от 169 – 209 мг/дл и $Q_4 > 210$ мг/дл. После анализа полученных данных удалось установить, что низкий уровень ОХ был связан с повышенным риском смерти в течение

12 месяцев (49%, 29%, 18%, 14% для Q_1 – Q_4 соответственно, $p < 0,0001$) (рис. 2).

Рисунок 2. Связь между уровнем ОХ и годовой смертностью ([8], с дополнениями)



Heidi T. May et al. также подтвердили связь между ОХ и показателями смертности у пациентов с неишемической систолической ХСН [9]. В рамках регистра Inter-mountain Heart Collaborative Study Registry (1993–2003 гг.) было отобрано 1646 человека, у которых ФВ ЛЖ составляла $\leq 40\%$. Участники были разделены на 4 группы в зависимости от уровня ОХ: 1-я группа $<141,3$ мг/дл; 2-я группа – от 141,3 мг/дл до 167,9 мг/дл; 3-я группа – от 168,0 мг/дл до 201,0 мг/дл; 4-я группа – $> 201,0$ мг/дл. Согласно результатам анализа данных, показатели смертности среди участников 4-й группы не отличались от таковых среди участников 1-й группы (относительный риск (ОР) = 1,12, $p = 0,52$); уровень смертности в 3-й группе был ниже, чем в 1-й группе (ОР = 0,66, $p = 0,027$), уровень смертности во 2-й группе был ниже, чем в 1-й группе (ОР = 0,77, $p = 0,14$).

Прогностическую роль уровня ОХ и ТГ у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН и сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) оценивали в рамках исследования EVEREST Trial [10]. После анализа данных 3 957 участников исследования удалось установить, что у лица с более низким уровнем ОХ, как правило, имели более низкий уровень артериального давления, величину ФВ ЛЖ, уровень сывороточного натрия и альбумина, более высокие уровни натрийуретического пептида и креатинина, более тяжелый функциональный класс ХСН по NYHA; большинство таких пациентов получали препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и статины, имели в анамнезе сахарный диабет, почечную недостаточность или операцию коронарной реваскуляризации (для всех показателей $p < 0,001$). За период наблюдения 9,9 месяца (после корректировки основных факторов риска) исходный уровень ОХ служил независимым предиктором смертности от всех причин и от сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,73, 95% ДИ 0,63–0,85, $p < 0,001$; ОР 0,73, 95% ДИ 0,66–0,82, $p < 0,001$ соответственно). Более низкие базовые уровни ТГ также были связаны с худшими исходами. У пациентов, которые находились на терапии статинами, отмечалось снижение риска смерти на 51%

при увеличении на 25 мг/дл уровня ОХ (ОР 0,49, 95% ДИ от 0,40 до 0,60), в то время, как у пациентов, не принимавших статины, аналогичный показатель снижался на 40% (ОР = 0,60, 95% ДИ от 0,52 до 0,70, $p = 0,003$).

Группой ученых проведено исследование, целью которого было оценить связь уровня холестерина и показателей смертности среди пациентов с ХСН различной этиологии. 833 пациентов с ХСН III и IV функционального класса по NYHA (средний возраст $46,9 \pm 10,6$ лет, 78,6% мужчин) наблюдали в период с апреля 1991 по июнь 2003 г. [11]. Средняя продолжительность наблюдения составила 658,8 дней для пациентов, которые умерли за время наблюдения и 1202,8 дней для пациентов, которые присутствовали на последнем визите. Наиболее часто среди причин развития ХСН встречались ишемическая кардиомиопатия – 20,5%, болезнь Шагаса – 17,3% гипертоническая кардиомиопатия – 16,3%. Наиболее высокие средние значения ЛПВП, ЛПНП и ТГ регистрировались в сыворотке крови у больных с гипертонической кардиомиопатией. У пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической кардиомиопатией, регистрировались самые низкие показатели ЛПВП. Тем не менее, статистически значимых различий между указанными показателями в различных группах ХСН в зависимости от этиологии отмечено не было. Среди показателей, которые были связаны с уровнем смертности, служили возраст (ОР = 1,02; 95% ДИ = 1,01–1,03; $p = 0,0074$), мужской пол (ОР = 1,77; 95% ДИ = 1,2–2,62; $p = 0,004$), идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (ОР = 1,81; 95% ДИ = 1,16–2,82; $p = 0,0085$), уровень ТГ в сыворотке крови (ОР = 0,97; 95% ДИ = 0,96–0,98; $p < 0,0001$), и уровень ЛПВП (ОР = 0,99; 95% ДИ = 0,99–1,0; $p = 0,0280$). При этом с каждым увеличением холестерина ЛПВП на 1 мг/дл наблюдалось снижение смертности на 1%, и при каждом повышении ТГ на 1 мг/дл наблюдалось снижение смертности 4%.

При анализе данных 17 791 пациента, госпитализированных с 2005 по 2007 гг. по поводу острой декомпенсации ХСН и включенных в регистр The Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF), было установлено, что при каждом увеличении уровня ОХ на 10 мг/дл отмечалось снижение уровня госпитальной смертности на 47% (отношение шансов 0,96; 95% ДИ 0,93–0,98) [12].

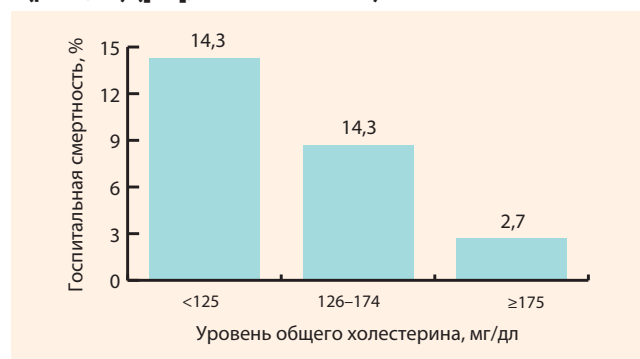
У пациентов с ревматоидным артритом (РА) также наблюдается рост сердечно-сосудистой смертности по мере увеличения уровня холестерина в сыворотке крови. Подтверждением тому является исследование, в котором приняли участие 651 пациент, страдающий РА (средний возраст 55,8 лет, 69% женщин, 67% участников имели положительный ревматоидный фактор) [13]. Была установлена нелинейная ассоциативная связь между уровнем ОХ и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): при уровне ОХ < 4 ммоль/л наблюдалось увеличение риска развития ССЗ в 3,3 раза (95% ДИ 1,5–7,2), в то время, как при уровне ОХ ≥ 4 ммоль/л увеличение риска ССЗ не отмечалось ($p = 0,57$). Низкий уровень ЛПНП (< 2 ммоль/л) также ассоциировался с незначительным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний ($p =$

0,10) в то время, как при уровне ЛПНП ≥ 2 ммоль/л такой зависимости не наблюдалось ($p = 0,76$).

При анализе Корейского регистра пациентов с сердечной недостаточностью, а именно, группы пациентов, которых госпитализировали с диагнозом «острая сердечная недостаточность», также имел место «парадокс ожирения» [14]. В исследование были включены 2 797 пациентов, которые были разделены в 4 группы в зависимости от уровня ОХ: 1-я группа < 133 мг/дл; 2-я группа – 133–158 мг/дл; 3-я группа – 159–190 мг/дл; 4-я группа > 190 мг/дл. Пациенты с более низким уровнем сывороточного ОХ имели более низкие показатели артериального давления, уровень гемоглобина, сывороточного натрия и более высокие уровни натрийуретических пептидов, чем пациенты с более высокими уровнями ОХ. Низкий ОХ ассоциировался с повышением риска смерти по причине СН. Тем не менее, авторы исследования говорят о том, что низкий уровень ОХ не является независимым фактором риска неблагоприятного исхода пациентов, госпитализированных по поводу острой СН.

Аналогичная зависимость относительно связи низкого уровня холестерина в сыворотке крови и плохим исходом ХСН была зарегистрирована для лиц пожилого возраста [15–16]. Группа ученых во главе с S. Volpato установили, что среди 4 128 лиц пожилого возраста (средний возраст 79 лет), смертность от всех причин была значительно выше у пациентов с низким уровнем холестерина в сыворотке крови (≤ 160 мг/дл) по сравнению с пациентами, которые имели нормальный или высокий уровень ОХ [17]. В одном из последних исследований было показано, что более низкий уровень ОХ выступает независимым прогностическим маркером повышенного риска госпитальной смертности у пожилых больных (средний возраст $79,3 \pm 5,5$ лет, $n = 301$) с острой СН (рис. 3) [18].

Рисунок 3. Связь между уровнем ОХ и госпитальной смертностью среди пожилых пациентов с острой СН ($p = 0,04$) ([18], с дополнениями)



МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ОТНОСИТЕЛЬНО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Статины представляют собой класс лекарственных препаратов, которые являются одним из наиболее важных гиполипидемических средств с доказанной эффек-

тивностью при лечении гиперлипидемии. Благодаря конкурентному ингибированию активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит снижение концентрации ОХ в плазме крови. Статины классифицируют по 2 группам в зависимости от происхождения: грибкового происхождения или полусинтетические аналоги – ловастатин, правастатин и симвастатин и синтетические статины, к числу которых относят флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин [19]. Результаты крупных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины снижают заболеваемость и смертность у пациентов с ИБС и предотвращают развитие ХСН [20–22]. Несмотря на это, клиницисты часто не назначают препараты этой группы пациентам с установленным диагнозом ХСН. Опасения обычно аргументируются тремя «*потенциально вредными*» эффектами статинов:

1. Эндотоксин – липопротеиновая гипотеза. Больные с тяжелыми формами ХСН часто имеют четкую клиническую картину заболевания, высокий уровень смертности и низкий уровень ОХ. Это может быть связано с воспалением, транслокацией эндотоксинов, адренергической активацией, окислительным стрессом, повреждением ткани и кахексией. ХСН является метаболически затратным состоянием в связи с тем, что происходит увеличение потребления энергии в покое [23]. ХСН может привести к катаболическим состояниям и, в конечном счете, к кахексии. Механизмы таких процессов изучены недостаточно хорошо. 24% пациентов с ХСН имеют гипоальбуминурию, у 68% больных диагностируется атрофия мышц [24]. На поздних стадиях ХСН кахексия и атрофия могут выступать независимыми факторами, способствующими увеличению смертности таких пациентов [25]. Низкий уровень ОХ может определяться на более поздней стадии ХСН и служит маркером плохого прогноза заболевания, а не его посредником. Кроме того, низкий уровень ОХ может быть результатом снижения потребления пищи и снижения кишечной абсорбции из-за отека кишечника и, возможно, является результатом повышенного метаболического стресса [26]. При этом более высокий уровень ОХ выступает в роли большого метаболического резерва для того, чтобы компенсировать энергетические затраты ХСН. Хроническое воспаление при ХСН может служить результатом транслокации бактерий или эндотоксина из кишечной стенки [27]. Увеличение транслокации бактериального липополисахарида или эндотоксинов через кишечную стенку из-за отека стенки кишечника на фоне ХСН, может привести к увеличению синтеза ФНО- α мононуклеарными клетками периферической крови. Имеются сообщения о том, что уровень фактора некроза опухоли (ФНО)- α у кахексичных пациентов с ХСН в 2 раза больше, чем у некахексичных пациентов [28]. Таким образом, низкий уровень ОХ может приводить к неблагоприятному исходу, т. к. циркулирующие ЛПВП обладают способностью связывать и нейтрализовать бактериальный липополисахарид за счет антиоксидантных, противовоспалительных и антитромботических свойств, тем самым снижать уровень воспалительных цитокинов [29].

2. Ингибирование синтеза убихинона. Биосинтез холестерина является частью метаболического пути синтеза некоторых других изопреновых соединений, в частности, убихинона в митохондриальной цепи переноса электронов. Убихинон присутствует во всех клетках. Статины ингибируют синтез убихинона, который, в свою очередь, ухудшает выработку энергии в клетках. Это, как следствие, ухудшает функциональную активность желудочков сердца и снижает толерантность к физической нагрузке пациентов с ХСН. Прием статинов подавляет синтез убихинона, что приводит к статин-ассоциированным миалгиям и миопатиям [30].

3. Статины блокируют синтез селенопротеинов, в том числе глутатионпероксидазы, которая защищает кардиомиоциты от окислительного повреждения, вызванного свободными радикалами [31].

В то же время имеется ряд «*потенциально благоприятных*» эффектов статинов среди пациентов с ХСН. ХСН представляет собой сложный симптомокомплекс, которому свойственны гемодинамические и метаболические нарушения. Статинам присущи как гиполипидемические свойства, так ряд нелипидных (плейотропных) эффектов [32]. Последние, как полагают, могут существенно влиять на патофизиологические механизмы развития ХСН. Среди основных нелипидных (плейотропных) и гиполипидемических эффектов статинов можно выделить следующие:

1. Уменьшение дисфункции эндотелия:
 - Сосудорасширяющее действие.
 - Сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия.
 - Антиишемическое действие.
 - Уменьшение патологической альбуминурии.
2. Антитромботический эффект:
 - Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек.
 - Способность предупреждать постоперационный тромбоз.
3. Влияние на атерогенез:
 - Противовоспалительное действие.
 - Антипролиферативное действие.
 - Антиоксидантное действие.
 - Предупреждение атеросклероза.
 - Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек.
4. Другие кардиальные эффекты:
 - Гипотензивный эффект.
 - Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка.
 - Снижение частоты отторжения трансплантата.
 - Профилактика рестенозов после перенесенной ангиопластики.
 - Антиаритмическое действие.
 - Предупреждение кальциноза аортального кольца и митрального клапана.

В ряде наблюдательных исследований прием статинов оказывал положительный эффект у пациентов с ХСН, в то время как результаты крупных рандомизированных

исследований (CORONA, GISSI-HF) не подтвердили этих наблюдений [33]. Эксперты не рекомендуют назначение статинов пациентам с умеренной и тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA).

Согласно последним отечественным Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН статины признаны эффективным средством профилактики проявлений ХСН у больных с наличием коронарной болезни сердца, а у больных с ишемической этиологией ХСН применение розувастатина в дополнение к стандартной терапии ХСН способствует снижению числа госпитализаций и уменьшению вероятности инфаркта миокарда и инсульта [34]. Пациентам с ишемической этиологией ХСН рекомендуется прием розувастатина в дозе 10 мг/сут. На фармацевтическом рынке присутствует несколько дженериков розувастатина с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату, при этом выбор конкретного

препарата в каждой клинической ситуации всегда должен оставаться за врачом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема «парадокса холестерина» среди пациентов с ХСН по сей день остается актуальной. Необходимо детальное изучение связи высокого уровня ОХ в плазме крови и прогнозом ХСН. Статины являются ведущими лекарственными препаратами, которые имеют место при терапии пациентов с ХСН. Это обусловлено как гиполипидемическими, так и плейотропными свойствами препаратов этой группы. Несмотря на это, в настоящее время остро стоит вопрос об изучении роли гиперхолестеринемии у пациентов с ХСН и разработке соответствующих рекомендаций в отношении ведения данной группы пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1990, 322: 1700–1707.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*, 1991, 121: 951–957.
- Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*, 1997, 3: 249–254.
- Vredevoe DL, Woo MA, Doering LV et al. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1998, 82(3): 323–328.
- Richartz BM, Radovancevic B, Frazier OH et al. Low serum cholesterol levels predict high peri-operative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system. *Cardiology*, 1998, 89(3): 184–188.
- 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, 76(2–3): 125–33.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 2(11): 1933–1940.
- Afsarmanesh N, Horwich TB, Fonarow GC. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. *Am Heart J*, 2006, 152(6): 1077–1083.
- May HT, Muhlestein JB, Carlquist JF et al. Relation of serum total cholesterol, C-reactive protein levels, and statin therapy to survival in heart failure. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 653–658.
- Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L et al. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol*, 2013, 111(4): 574–81.
- Freitas HF, Barbosa EA, Rosa FH et al. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res*, 2009, 42(5): 420–405.
- Horwich TB, Hernandez AZ et al. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J*, 2008, 156(6): 1170–1076.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 482–487.
- Yoon CH, Yoon TJ, Ahn S et al. Korean Heart Failure Registry. Low serum total cholesterol level is a surrogate marker, but not a risk factor, for poor outcome in patients hospitalized with acute heart failure: a report from the Korean Heart Failure Registry. *J Card Fail*, 2012, 18(3): 194–201.
- Volpato S, Leveille SG, Corti MC et al. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49: 1142–1147.
- Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM et al. The inverse association between age and cholesterol level among older patients: The role of poor health status. *Gerontology*, 2001, 47: 36–45.
- Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA*, 1994, 272: 1335–1340.
- Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M et al. Total cholesterol levels predict in-hospital mortality in patients with acute heart failure aged 70 years or older. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2016, 13. pii: S0211-139X(15)00238-3.
- Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther*, 2003, 99(1): 95–112.
- Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344 (8934): 1383–1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333(20): 1301–1307.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, 1998, 339(19): 1349–1357.
- Anker SD, Chua TP, Swan JW. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure. The importance for cardiac cachexia. *Circulation*, 1997, 96: 526–534.
- Pasini E, Aquilani R, Gheorghiadu M et al. Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: The nutritional approach. *Ital Heart J*, 2003, 4: 232–235.
- Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*, 1997, 349: 1050–1053.
- Witte KK, Clark AL. Nutritional abnormalities contributing to cachexia in chronic illness. *Int J Cardiol*, 2002, 85: 23–31.
- Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*, 1999, 115: 836–847.
- Anker SD, Chua TP, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*, 1997, 96: 526–534.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1933–1940.
- Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med*, 1997, 18(Suppl): S137–S144.
- Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet*, 2004, 363(9412): 892–894.
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Статины и риск развития инфекционных заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9(3): 306–310./ Drapkina O.M., Shepel R.N. Statins and risk of infectious diseases development. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2013, 9 (3): 306–310.
- 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: 1059–69.
- GISSIP-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSIPHF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372: 1231–1239.
- Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 81(7): 379–472./ National Recommendations of Cardiovascular Insufficiency Expert Association, Russian Cardiology Society and Russian Scientific Medical Therapist Society on diagnostics and therapy of CCI (Revision Four). *Serdechnaya Nedostatochnost Journal*, 2013, 81 (7): 379–472.