

Краткосрочное применение симвастатина при сердечной недостаточности ишемической этиологии с низкой фракцией выброса: уровни липидов, маркеры воспаления, показатели систолической и диастолической функции сердца

И.Н. СМЕТАНИНА, Н.А. ВАУЛИН, В.П. МАСЕНКО, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины Росздрава, 119992 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Short Term Simvastatin Use in Patients With Heart Failure of Ischemic Origin. Changes of Blood Lipids, Markers of Inflammation and Left Ventricular Function

I.N. SMETANINA, N.A. VAULIN, V.P. MASENKO, N.A. GRATSIANSKY

Research Institute of Physicochemical Medicine, Center for Atherosclerosis; ul. Malaya Pirogovskaya, 1a, 11992 Moscow, Russia

Цель. Изучить изменения функции левого желудочка (ЛЖ) и некоторых маркеров воспаления во время применения симвастатина у больных с систолической сердечной недостаточностью. **Методы.** 70 ранее не получавших статинов больных коронарной болезнью сердца с сердечной недостаточностью II—IV класса и фракцией выброса ЛЖ 35% после 1 мес стабилизации состояния под влиянием стандартной терапии были рандомизированы в 2 группы. Больные одной группы получали стандартное лечение (группа контроля; $n=34$), больные другой группы, кроме того, симвастатин в дозе 40 мг/сут (группа статина; $n=36$). Измерение содержания в крови липидов, фактора некроза опухоли α (ФНО), С-реактивного белка (С-РБ) и эхокардиографическое обследование выполнялись в исходном состоянии и через 4 мес. У больных с синусовым ритмом оценивалось состояние диастолической функции ЛЖ методом доплер-эхокардиографии. По разным причинам повторное обследование не было проведено у 7 больных и в анализ включены данные 31 и 32 больного соответственно в группах контроля и статина. **Результаты.** В группе статина произошло достоверное снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 42% и триглицеридов на 14%. Уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) возрос одинаково в обеих группах (на 14,4 и 12,9% соответственно в группах статина и контроля). Несмотря на меньший исходный уровень С-РБ в группе статина, достоверное его снижение было отмечено только в этой группе. Достоверных изменений ФНО не выявлено ни в одной группе. Фракция выброса ЛЖ увеличилась в одинаковой степени в группе статина ($+5,7\pm 4,7\%$) и контроля ($+4,1\pm 4,6\%$; недостоверно). В группе статина отмечены достоверное увеличение пиковой скорости наполнения предсердия (А) и уменьшение отношения Е/А. **Заключение.** Снижение уровня ХС ЛНП и С-РБ во время краткосрочного применения симвастатина у больных коронарной болезнью сердца с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса не сопровождалось какими-либо отличиями изменений систолической функции ЛЖ от наблюдавшихся в группе больных, не получавших симвастатина.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, лечение, статины, симвастатин.

Aim. To study changes of left ventricular function and some markers of inflammation during use of simvastatin in patients with ischemic systolic heart failure. **Methods.** Statin naive patients ($n=70$) with coronary heart disease (CHD), NYHA class II-IV HF and LV ejection fraction (EF) 35% or less after 1 month of stabilization were randomized to simvastatin 40 mg/day ($n=36$) or no statin ($n=34$). Lipids, tumor necrosis factor alpha (TNF), and C-reactive protein (CRP) were measured and echocardiography carried out at baseline and in 4 months. In patients with sinus rhythm ($n=48$) left ventricular diastolic function was assessed by Doppler echo. Seven patients were not restudied and analysis included data from 32 (statin) and 31 (control) patients. **Results.** Groups were similar except baseline CRP which was significantly higher in controls. In statin treated patients reduction of low density lipoprotein (LDL) cholesterol (CH) was 42%, triglyceride levels also significantly decreased. High density lipoprotein (HDL) rose by 14.4 and 12.9% in statin and control groups, respectively. Despite lower initial level decrease of CRP was significant only in statin group. No significant changes of TNF occurred in either group. Left ventricular EF rose equally in statin treated ($+5.7\pm 4.7\%$) and untreated ($+4.1\pm 4.6\%$) patients ($p=ns$). Significant increase of peak atrial filling velocity (A) and decrease of E/A in statin group were difficult to interpret in the presence of systolic dysfunction. **Conclusion.** Short term simvastatin use in patients with systolic heart failure due to CHD caused lowering of LDLCH and CRP however this was not associated with changes of left ventricular EF different from those in control group.

Key words: heart failure, treatment; statin; simvastatin.

Вопрос о целесообразности включения статинов в комплексную терапию больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не решен. Формально на больных с ХСН ишемической природы должны распространяться положения о соответствующих целевых уровнях холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Однако такие больные не включались в законченные к настоящему времени круп-

ные рандомизированные контролируемые исследования статинов, а соответствующие специальные испытания еще не завершены [1, 2].

Имеются данные об обратной связи между уровнем ХС ЛНП и исходами при ХСН, косвенно указывающие на нежелательность применения лекарств, снижающих уровни липидов [3, 4]. В то же время появились сообщения о лучшем течении заболевания у больных с ХСН, получавших статины во время исходного одномоментного обследования и затем длительно наблюдавшихся. Эти сообщения основаны на ретроспективном анализе данных некоторых крупных

рандомизированных испытаний эффективности различных вмешательств [5–7]. Подобный анализ других испытаний дал противоположные результаты [8]. Подгруппы больных, принимавших и не принимавших статинов в испытаниях, предназначенных совершенно для других целей, различались как по величине, так и по многим важным прогностическим характеристикам, и полученные сведения можно расценивать только как обоснование целесообразности дальнейшего изучения.

Пока отсутствуют результаты специальных испытаний клинической эффективности статинов, определенную характеристику их действия и безопасности у больных с ХСН могут дать исследования с суррогатными конечными точками.

Цель настоящей работы — изучение воздействия краткосрочного применения одного из представителей группы статинов — симвастатина — у больных коронарной болезнью сердца с признаками ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) на липиды, маркеры воспаления, показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

В исследование включались больные с ишемической ХСН II–IV функционального класса по NYHA и ФВ ЛЖ 35% и меньше не ранее чем через 12 мес после первого инфаркта миокарда (ИМ) или 6 мес после повторного ИМ, без эпизодов обострения ХСН в течение 1 мес до включения в исследование, для устранения которых потребовалось бы внутривенное введение мочегонных препаратов и/или госпитализация больного.

Не включались в исследование больные, принимавшие статины, или менее чем через 6 мес после прерывания лечения статинами, с уровнем общего ХС более 8 ммоль/л, имевшие воспалительное заболевание или лабораторные признаки выраженного воспаления, признаки нарушения функции печени (АЛТ более 2 норм), тяжелые сопутствующие заболевания. Лабораторным признаком выраженного воспаления считали положительную реакцию преципитации на выявление повышенного уровня С-реактивного белка (С-РБ), определяемую с помощью полуколичественного метода (латекс-тест, Biocon).

Всего в исследование были включены 70 больных. После 1 мес стандартной терапии ХСН («период стабилизации») эти больные были рандомизированы в 2 группы: 36 — в группу, в которой к основному лечению был добавлен статин (симвастатин — симгал, Айвекс, 40 мг/сут), и 34 — в группу контроля, которая получала только основное лечение. Активная часть исследования продолжалась 4 мес. При включении больных в исследование и далее ежемесячно оценивали их клиническое состояние, показатели общего и биохимического анализов крови, уровни липидов, а также уровень С-РБ и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) иммуноферментным методом ELISA. Систолическая и диастолическая функции ЛЖ оценивались при проведении двухмерного и доплеровского эхокардиографического исследования (аппарат Vivid 7, GE). Регистрировались следующие показатели: ФВ по Симпсону, максимальная скорость раннего диа-

столического наполнения (Е), максимальная скорость позднего диастолического наполнения (А), их отношение Е/А (как расчетная величина), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT). Показатели диастолической функции ЛЖ были оценены у больных с синусовым ритмом ($n=48$).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета Statistica 5.0. Результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение или медиана и 25-й и 75-й перцентили для количественных величин и как процент от общего числа больных для категориальных переменных. Некоторые показатели были логарифмически преобразованы для приведения их к нормальному распределению. Для сравнения непрерывных и категориальных величин использовались t - и χ^2 -тесты, критерии Манна—Уитни и Вилкоксона. Данные считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На протяжении 1-го месяца наблюдения из исследования выбыли 5 больных. По 2 больных из каждой группы были исключены из него из-за отказа или несоблюдения режима приема препарата (noncompliance), 1 больной группы контроля — из-за острого нарушения мозгового кровообращения. После 2 мес наблюдения выбыли еще 2 больных из группы статина: 1 больная была исключена в связи с необходимостью выполнения электрической кардиоверсии по поводу мерцательной аритмии, 1 больная отказалась от повторного обследования после перенесенной офтальмологической операции.

В окончательный анализ вошли данные 63 больных — 32 из группы статина и 31 из группы контроля.

Характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1. Не было статистически значимых различий между группами по демографическим показателям, частоте выявления факторов риска, клиническим данным (включая тяжесть ХСН), ФВ ЛЖ, показателям, характеризующим диастолическую функцию ЛЖ, уровням липидов и ФНО- α , а также проводимому лечению. Больные, рандомизированные в группу контроля, имели достоверно большую массу тела (и индекс массы тела), значения С-РБ и большие размеры левого предсердия (см. табл. 1).

Через 1 мес лечения в группе больных, получавших симвастатин, произошло статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП, сохранявшееся до окончания исследования. Через 4 мес уровень ХС ЛНП в группе статина был на 42% ниже исходного. В группе контроля этот показатель существенно не изменился (табл. 2; рис. 1). Уровень ХС ЛНП $\leq 2,6$ ммоль/л через 1 мес лечения симвастатином был достигнут у 21 (65,5%), через 4 мес — у 23 (72%) из 32 больных. Аналогичные данные получены и в отношении общего ХС и триглицеридов: отмечены статистически значимое снижение этих показателей (соответственно на 30 и 14% через 4 мес) в группе статина и отсутствие изменений в группе контроля (см. табл. 2).

В обеих группах больных за время наблюдения произошло статистически значимое повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (на

Таблица 1. Исходная характеристика групп больных

Показатель	Все больные (n=63)	Группа контроля (n=31)	Группа статина (n=32)	p
Возраст, годы	65,8±8,9	65,5±9,2	65,8±8,7	нд
Мужчины, %	79	81	78	нд
Масса тела, кг	79,1±15,0	82,9±14,9	75,3±14,4	0,044
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8±4,8	29,1±4,4	26,5±4,8	0,029
II/III/IV ФК NYHA	40%/52%/8%	35%/55%/10%	44%/50%/6%	нд
ФВ, %	28,9±5,2	29,4±4,7	28,5±5,7	нд
ИМ в анамнезе	57 (90%)	27 (87%)	30 (94%)	нд
Гипертония в анамнезе	49 (78%)	24 (77%)	25 (78%)	нд
Сахарный диабет	27 (43%)	14 (45%)	13 (41%)	нд
Курение в анамнезе	39 (62%)	21 (68%)	18 (56%)	нд
Продолжение курения	16 (25%)	8 (26%)	8 (25%)	нд
Лечение				
Ингибиторы АПФ	63 (100%)	31 (100%)	32 (100%)	нд
β-Адреноблокаторы	59 (94%)	28 (90%)	31 (97%)	нд
Мочегонные препараты	69 (94%)	29 (94%)	30 (94%)	нд
Спиринолактон	52 (83%)	28 (90%)	24 (75%)	нд
Дигоксин	12 (19%)	5 (16%)	7 (22%)	нд
Нитраты	32 (51%)	14 (45%)	18 (56%)	нд
Аспирин	56 (89%)	28 (90%)	28 (88%)	нд
Лабораторные данные				
Общий ХС, ммоль/л	5,37±1,13	5,31±1,15	5,43±1,11	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,39±0,78	1,41±0,93	1,37±0,60	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	0,92±0,24	0,90±0,28	0,93±0,20	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,82±0,97	3,76±0,99	3,88±0,96	нд
С-РБ, мг/л	2,64 (1,11; 5,71)	4,25 (1,88; 6,80)	1,64 (0,91; 3,64)	0,010
Lp С-РБ	0,82±1,07	1,16±1,02	0,50±1,02	0,012
ФНО-α, пг/мл	0,96 (0,60; 1,42)	0,96 (0,50; 1,52)	0,94 (0,68; 1,27)	нд
Lp ФНО-α	-0,07±0,61	-0,07±0,68	-0,07±0,55	нд
Данные ЭхоКГ				
КДО, мл	188,92 (160,59; 221,48)	188,92 (160,59; 217,50)	190,48 (161,85; 221,50)	нд
КСО, мл	135,70 (116,54; 150,58)	137,01 (116,54; 147,16)	132,72 (114,86; 165,09)	нд
ЛП, см	4,33±0,69	4,51±0,64	4,15±0,69	0,033
Синусовый ритм				
	n=48	n=24	n=24	
ЛП, см	4,21±0,68	4,42±0,63	4,00±0,67	0,029
Е, м/с	0,68±0,20	0,66±0,19	0,69±0,22	нд
А, м/с	0,67±0,26	0,70±0,27	0,65±0,26	нд
Е/А	0,94 (0,68; 1,53)	0,85 (0,66; 1,35)	0,97 (0,74; 1,85)	нд
DT, мс	228,72±76,32	228,60±66,38	228,84±86,58	нд
IVRT, мс	155,24±36,53	159,40±39,25	151,08±33,90	нд

Примечание. Здесь и в табл. 2: ФК — функциональный класс; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; КДО — конечный диастолический объем ЛЖ; КСО — конечный систолический объем ЛЖ; ЛП — размер левого предсердия.

Таблица 2. Биохимические и эхокардиографические показатели. Результаты исследования

Показатель	Группа контроля (n=31)		p	Группа статина (n=32)		p
	исходно	через 4 мес		исходно	через 4 мес	
ФВ, %	29,4±4,7	33,5±4,0	0,000	28,5±5,7	34,2±5,0	0,000
Общий ХС, ммоль/л	5,31±1,15	5,35±0,94	нд	5,43±1,11	3,79±0,92	0,000
Триглицериды, ммоль/л	1,41±0,93	1,33±0,50	нд	1,37±0,60	1,11±0,40	0,004
ХС ЛВП, ммоль/л	0,90±0,28	1,03±0,24	0,001	0,93±0,20	1,05±0,24	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76±0,99	3,73±0,88	нд	3,88±0,96	2,24±0,77	0,000
С-РБ, мг/л	4,25 (1,88; 6,80)	2,48 (1,48; 5,53)	нд	1,64 (0,91; 3,64)	0,87 (0,54; 2,69)	нд
Ln С-РБ	1,16±1,02	0,96±0,95	нд	0,50±1,02	0,17±1,16	0,045
ФНО-α, пг/мл	0,96 (0,50; 1,52)	0,70 (0,46; 1,10)	нд	0,96 (0,70; 1,34)	0,92 (0,44; 1,82)	нд
Ln ФНО-α	-0,07±0,68	-0,24±0,66	нд	-0,05±0,54	0,02±0,86	нд
Данные ЭхоКГ						
КДО, мл	188,92 (160,59; 217,50)	173,48 (148,29; 226,35)	нд	190,48 (161,85; 221,50)	183,15 (150,95; 213,59)	нд
КСО, мл	137,01 (116,54; 147,16)	120,11 (91,23; 154,25)	0,001	132,72 (114,86; 165,09)	117,42 (97,59; 143,54)	0,001
ЛП, см	4,51±0,64	4,48±0,52	нд	4,15±0,69	4,23±0,56	нд
Синусовый ритм						
	Контроль (n=24)			Статин (n=24)		
ЛП, мл	4,42±0,63	4,37±0,48	нд	4,00±0,67	4,11±0,53	нд
Е, м/с	0,66±0,19	0,63±0,16	нд	0,69±0,22	0,64±0,17	нд
А, м/с	0,70±0,27	0,75±0,17	нд	0,65±0,26	0,74±0,20	0,023
Е/А	0,85 (0,66; 1,35)	0,81 (0,71; 0,98)	нд	0,97 (0,74; 1,85)	0,81 (0,66; 1,07)	0,016
DT, мс	228,60±66,38	219,58±62,47	нд	228,84±86,58	227,07±90,21	нд
IVRT, мс	159,40±39,25	166,63±38,89	нд	151,08±33,90	175,45±51,82	нд

Примечание. 1. ХС ЛНП рассчитан для больных с ТГ <4,5 ммоль/л (n=62, контроль n=30, статин n=32).
2. Через 4 мес у 1 больного из группы статина нет финального значения ФНО-α (группа статина n=31).
3. Допплер-эхокардиографические характеристики рассчитаны для больных с синусовым ритмом.

14,4 и 12,9% соответственно в группах статина и контроля).

В группе больных, получавших симвастатин, выявлено статистически значимое снижение уровня С-РБ ($p=0,045$). В группе контроля этот показатель снизился недостоверно (см. табл. 2; рис. 2).

Отмечалась тенденция к снижению уровня противовоспалительного цитокина ФНО-α в обеих группах больных, однако эти изменения не были статистически достоверными (см. табл. 2).

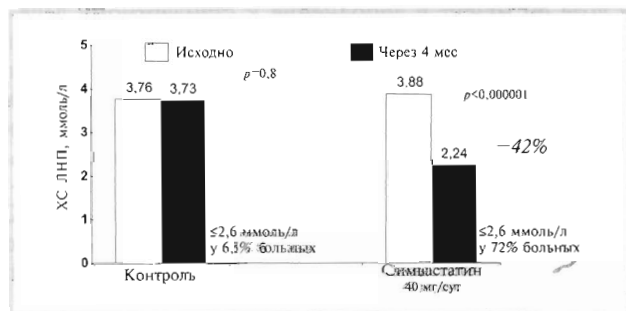


Рис. 1. Изменения уровня ХС ЛНП.

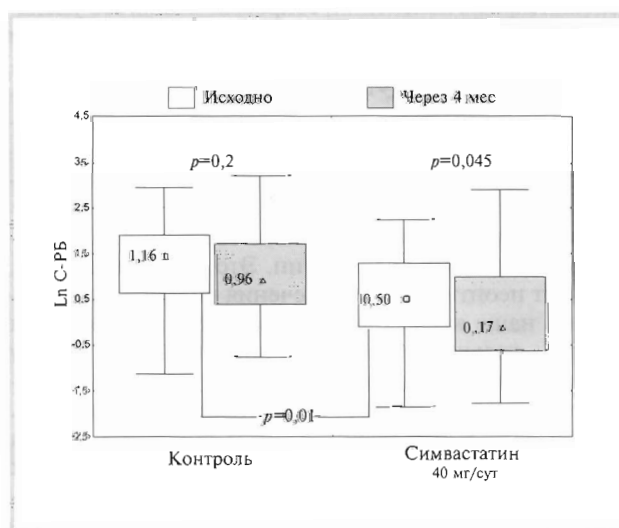


Рис. 2. Изменения уровня Ln С-РБ.

Здесь и на рис. 4 — в центре прямоугольников указаны медианы; прямоугольники — 25—75 перцентили значений показателя; вертикальные линии — минимальные и максимальные значения показателя.

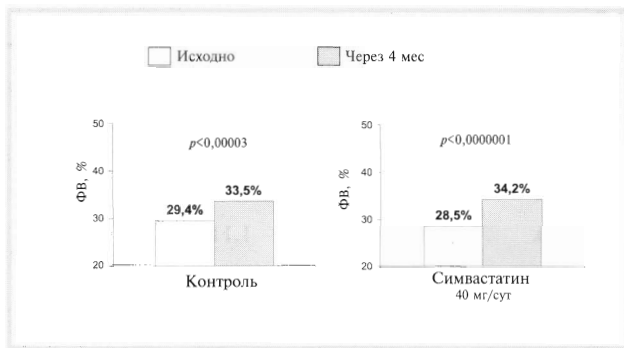


Рис. 3. Изменения ФВ ЛЖ.

В обеих группах произошло увеличение абсолютной величины ФВ (рис. 3): на $5,7 \pm 4,7\%$ в группе статины ($p < 0,001$) и на $4,1 \pm 4,6\%$ в группе контроля ($p < 0,001$). Достоверного различия в выраженности изменения этого показателя между группами не было установлено (межгрупповое $p = 0,9$). Только у больных, получавших симвастатин, за 4 мес произошли статистически значимое увеличение пиковой скорости предсердного наполнения (А; $p = 0,023$) и уменьшение отношения пиковых скоростей раннего и предсердного наполнения (Е/А; $p = 0,016$; рис. 4). Другие параметры, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ (Е, DC, IVRT), в группах симвастатина и контроля существенно не изменились.

Обсуждение

В исследовании была выбрана доза симвастатина 40 мг/сут. Эта доза использовалась в испытании «Защита сердца» (HPS) и оказалась эффективной и безопасной у широкого спектра больных, практически независимо от исходного уровня ХС ЛНП [9]. В нашей работе она привела к быстрому и выраженному (более чем на 40%) снижению уровня ХС ЛНП. Из положительных изменений, сопровождавших это уменьшение содержания ХС ЛНП в крови, мы наблюдали снижение уровня маркера воспаления — С-РБ. Следует, однако, отметить, что надежность последнего наблюдения несколько снижается из-за исходных различий в уровне показателя между группами принимавших и не принимавших статинов и большого разброса его значений.

Улучшение функционального состояния ЛЖ произошло у больных обеих групп. Это, вероятнее всего, отражает неоптимальность лечения больных до включения в наше исследование. Проведенная коррекция терапии, только немного предшествовавшая началу применения статины, очевидно, и обусловила наблюдавшиеся в обеих группах положительные изменения. Однако важно, что очень быстрое снижение уровня ХС ЛНП в группе больных, рандомизированных к приему статины, не сопровождалось какими-либо неблагоприятными отличиями функционального состояния ЛЖ.

В группе больных, рандомизированных к приему статины, отмечены изменения некоторых эхокардио-

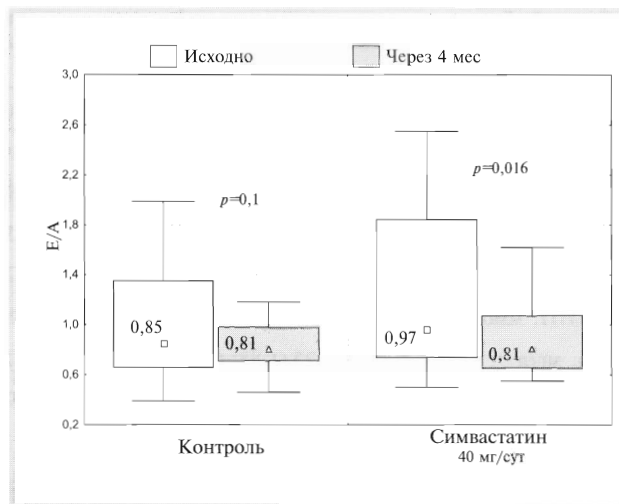


Рис. 4. Изменения уровня Е/А.

графических показателей (А и Е/А), которые можно истолковать как признак ухудшения диастолической функции ЛЖ. Это наблюдение соответствует ранее появившемуся сообщению о возможности неблагоприятного действия статины на диастолическую функцию сердца [10]. Однако однозначная интерпретация изменений характеристик диастолической функции ЛЖ у больных с выраженной его систолической дисфункцией, очевидно, невозможна.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования можно отнести следующие: 1) небольшое общее число больных и относительно большое число выбывших из исследования. Очевидно, малое количество больных не позволило достичь полной сопоставимости групп, которые существенно различались по исходному уровню С-РБ; 2) открытое назначение исследуемого препарата; 3) неоптимальное лечение сердечной недостаточности до включения больных в исследование и малая длительность периода стабилизации состояния больных (1 мес). Вероятно, коррекция лечения у включенных в исследование больных, практически совпавшая с началом применения статины, во многом определила улучшение функционального состояния ЛЖ в обеих группах.

Заключение

Краткосрочное (4 мес) применение симвастатина в дозе 40 мг/сут в дополнение к стандартному лечению у больных с умеренной и тяжелой ХСН и низкой ФВ ЛЖ привело к выраженному снижению уровня общего ХС, ХС ЛНП (у 72% больных до целевого уровня $\leq 2,6$ ммоль/л), триглицеридов и уменьшению содержания в крови С-РБ. Это не сопровождалось какими-либо отличиями изменений эхокардиографических характеристик функционального состояния ЛЖ от наблюдавшихся в группе больных, не получавших симвастатина, в которой таких изменений уровней липидов и С-РБ не произошло.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kjekhus J., Dunselman P., Blideskog M. et al.* on behalf of CORONA Study Group. 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—1069.
2. *Tavazzi L., Tognoni G., Franzosi M.G. et al.* on behalf of GISSI-HF investigators. 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—641.
3. *Horwich 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—224.
4. *Rauchaus 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—1944.
5. *Latini R., Maggioni A.P., Anand I.S. et al.* Statins in symptomatic chronic systolic heart failure. A post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Congress. Eur Soc Cardiol 2004;Abstract 1473.*
6. *Krum H., Bailey M., Meyer W. et al.* Impact of statin therapy on clinical outcomes in CHF patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II. *Congress. Eur Soc Cardiol 2004;Abstract 1474.*
7. *McMurray J.J.V., Pieper K.S., White H. et al.* Possible Beneficial Interaction between Statins and Combination Angiotensin Receptor Blocker (ARB) and ACE Inhibitor Treatment in Patients with Myocardial Infarction: A Post hoc Analysis of the VALsartan In Acute Myocardial iNfarcTion Trial (VALIANT). *AHA Scientific Sessions 2005, presentation 2330.* <http://www.abstractsonline.com/arch/>.
8. *Ip J.H., Dickinson M.G., Olshansky B. et al.* for the SCD-HeFT Investigators. Does Statin Therapy Decrease Mortality in Patients with Cardiomyopathy? Unanticipated Observations from SCD-HeFT. *AHA Scientific Sessions 2005, Presentation Number: 1881.* <http://www.abstractsonline.com/arch/>.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005—2016.
10. *Silver M.A., Langsjoen P.H., Szabo S. et al.* Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q(10) to reverse that dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;94:1306—1310.

Поступила 20.12.05