

СТАТИНЫ И МИОПАТИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

О.М. Драпкина*, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова.
119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Статины и миопатия: молекулярные механизмы

О.М. Драпкина*, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

В статье рассматриваются вопросы безопасности лечения статинами. В частности, подробно обсуждается вопрос возникновения такого осложнения, как миопатия. В статье представлены молекулярные механизмы развития статиновой миопатии, а также факторы риска ее возникновения. Отдельно рассматривается роль коэнзима Q10 в возникновении миопатии и возможности его применения для профилактики этого осложнения.

Ключевые слова: статины, миопатия, коэнзим Q10, розувастатин.

Statins and myopathy: molecular mechanisms

O.M. Drapkina*, E.M. Chernova, O.N. Korneeva

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia.

The safety of statin therapy is considered in this paper. In particular the issue of a complication such as myopathy is discussed in detail. The molecular mechanisms of statin myopathy, as well as risk factors for its occurrence are presented in the article. The role of coenzyme Q10 in the occurrence of myopathy and its application for the prevention of this complication is considered.

Keywords: statins, myopathy, coenzyme Q10, rosuvastatin.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (статины) — основная и чаще всего назначаемая группа высокоэффективных гиплипидемических препаратов. Данные препараты продемонстрировали значительное снижение сердечно-сосудистого риска и рекомендованы для назначения всем больным ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющим повышенный уровень холестерина и атерогенных липопротеинов, при невозможности поддержания этих показателей на адекватном уровне с помощью диеты [1]. Как правило, статины достаточно безопасны и хорошо переносятся пациентами, однако необходимо учитывать, что частота возникновения побочных эффектов во время проведения клинических испытаний может быть меньше частоты возникновения таковых в реальной клинической практике. Миопатия — достаточно редкий побочный эффект при терапии статинами. Степень выраженности миопатии может варьироваться от бессимптомного повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови до сопровождающегося миалгией и мышечной слабостью или опасного для жизни рабдомиолиза. Жалобы на миалгию предъявляют приблизительно 5–7% пациентов, принимающих статины. Рабдомиолиз, к счастью, развивается чрезвычайно редко — частота его возникновения колеблется от 0,44 до 0,54 случаев на 10 000 человек в год [2].

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова

Чернова Е.М. — степень, должность

Корнеева О.Н. — степень, должность

Молекулярные механизмы повреждения мышц на фоне статинов

Точные молекулярные механизмы повреждения мышц статинами до сих пор неизвестны, и многочисленные гипотезы на этот счёт активно выдвигаются и обсуждаются.

Известны факторы риска развития миопатии, к которым относят: одновременное назначение нескольких лекарственных средств одному пациенту, особенно полипрагмазия; приём статина в высокой дозе; пожилой возраст пациента; сахарный диабет как сопутствующее заболевание [3–6]. Дополнительными факторами риска являются те состояния, которые делают митохондрии более уязвимыми, более подверженными повреждению, например, метаболический синдром, заболевания щитовидной железы и генетические мутации, связанные с митохондриальной дисфункцией [4]. Предполагается, что митохондриальная дисфункция может также лежать в основе многих других побочных эффектов статинов: когнитивные нарушения, невропатии, панкреатическая и печеночная дисфункция, половая дисфункция [4].

Вероятность развития и выраженность миопатии увеличиваются при сочетании терапии статинами и физических нагрузок [7–9]. Предполагается, что 25% пациентов с высокой физической активностью, принимающих статины, испытывают мышечную слабость, боли в мышцах и судороги [8].

Согласно одной из гипотез, миопатия представляет собой гетерогенное состояние, которое может возникнуть как результат воздействия совокупности факторов: непосредственное действие лекарственного средства; лекарственные взаимодействия, в резуль-

тате которых усиливается эффект статинов, зачастую вследствие ингибирования цитохрома P450 3A4 (CYP3A4); генетических (считается, что существует генетическая предрасположенность к развитию миопатии [3,5,10]), метаболических и иммунологических особенностей пациента [4,6,11].

Отдельного внимания заслуживают лекарственные взаимодействия. CYP3A4 — главный изофермент, участвующий в метаболизме статинов. Снижение активности этого фермента или вследствие его недостаточной экспрессии или вследствие его ингибирования другими лекарственными препаратами, которые принимает пациент, как, например, циклоспорином или итраконазолом, могут увеличить биодоступность статинов, а, следовательно, и риск миотоксичности [10].

Выявлено, что риск рабдомиолиза повышается при назначении комбинации статинов и фибратов, при этом в развитии этого опасного побочного эффекта имеют значение особенности как фармакокинетики, так и фармакодинамики этих лекарственных препаратов [10].

В некоторых случаях статины могут способствовать клиническому проявлению латентных состояний (например, асимптомной миопатии), которые служат предрасполагающими факторами [11]. Существуют исследования, в которых описаны несколько пациентов с рабдомиолизом, индуцированным статинами, изначально имеющих метаболические дефекты миоцитов, что указывает на клиническое проявление асимптоматических метаболических миопатий на фоне приёма статинов [2,12].

Вероятно, что токсичность статинов для пациентов с исходными незначительными мышечными нарушениями обусловлена метаболическими эффектами снижения уровня липидов в крови. У таких пациентов зачастую обнаруживаются мутации, отвечающие за метаболические заболевания мышц, и снижение количества митохондриальных ферментов. При биопсии выявляются снижение окисления жиров и митохондриальная дисфункция. Эти больные нередко плохо переносят также гиполипидемические препараты других групп, что и является обоснованием предположения, что миопатия развивается вследствие понижения уровня липидов в крови [13].

Наряду с предположением, что статин-ассоциированная миопатия имеет невоспалительную природу, существует гипотеза об аутоиммунном характере повреждения миоцитов, т.е. статины инициируют аутоиммунный процесс [11,12].

Также возможные механизмы миотоксичности включают внутриклеточное истощение необходимых метаболитов и дестабилизацию клеточных мембран [10].

Весьма популярно на сегодняшний день представление о том, что статины могут оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм мышц, в том числе, нарушать процесс окисления жирных кислот, уменьшать содержание кофермента Q10 (CoQ10) и усиливать деградацию белка в миоцитах путём изменения активности атрогина-1 и убиквитина [7,11]. Предполагается, что статины вызывают митохондриальную дисфункцию, нестабильность мембран, нарушают экспрессию генов, отвечающих за апоптоз (происходит индукция апоптоза миоцитов) и деградацию белка [2,3,5,7,8].

Наиболее широко распространена гипотеза о том, что основной причиной развития миопатии является снижение внутримышечного содержания CoQ10 [5]. Дело в том, что статины блокируют мевалонатный путь, а этим путём происходит биосинтез не только холестерина, но и CoQ10. Получается, что статины блокируют синтез и холестерина, и CoQ10.

Коэнзим Q10: ключевое звено патогенеза и лечения статиновой миопатии?

Вопросы молекулярных механизмов развития статиновой миопатии, также как и проблемы ведения пациентов, у которых развился этот побочный эффект, остаются неразрешенными. Можно обсуждать следующие пункты ведения пациентов с развитием статиновой миопатии: снижение дозы или назначение другого статина; более редкий приём препарата; применение гиполипидемического препарата другой группы, например эзетимиба или секвестрантов желчных кислот; дополнительное назначение CoQ10 [14,15]. Однако ни один предложенный вариант не имеет достаточной доказательной базы, кроме того, нет данных о влиянии обсуждаемых тактик на снижение сердечно-сосудистого риска [14,15].

Дополнительный приём CoQ10 представляется многообещающим, но не обоснован с точки зрения медицины, основанной на доказательствах [6].

О статинах и CoQ10 уже многое известно. Статины снижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, а CoQ10, главным образом, транспортируется с помощью ЛПНП, но его снижение также обнаруживается в тромбоцитах и в лимфоцитах пациентов, получавших статины, поэтому это, действительно, может быть связано с ингибированием синтеза CoQ10 [16].

Статины блокируют синтез фарнезила пирофосфата, промежуточного продукта в синтезе убихинона или CoQ10. На этом, а также на роли CoQ10 в производстве энергии в митохондриях, основана гипотеза, что статининдуцированный дефицит CoQ10 имеет значение в патогенезе статиновой миопатии. Те-

рапия статинами вызывает уменьшение уровня CoQ10 в крови [17].

В исследовании Päivä H. с соавт. показано, что высокодозовая терапия статинами приводит к снижению концентрации CoQ10 и уменьшению активности дыхательной цепи митохондрий миоцитов [18]. Пациенты с гиперхолестеринемией (n=48; 33 мужчины и 15 женщин) получали 80 мг/сут симвастатина (n=16), 40 мг/сут аторвастатина (n=16) или плацебо (n=16) в течение 8 недель. Исходно и через 8 недель проведено исследование плазмы крови и биоптатов мышц. В плазме отношение латостерола к холестерину (маркер эндогенного синтеза холестерина) уменьшалось на 66% в обеих группах, принимавших статины. Концентрация кампестерола в мышцах увеличилась от $21,1 \pm 7,1$ нмоль/г до $41,2 \pm 27,0$ нмоль/г в группе, получавшей симвастатин, и от $22,6 \pm 8,6$ нмоль/г до $40,0 \pm 18,7$ нмоль/г в группе, получавшей аторвастатин ($P=0,005$). Концентрация убихинона снизилась от $39,7 \pm 13,6$ нмоль/г до $26,4 \pm 7,9$ нмоль/г ($P=0,031$) в группе, принимавшей симвастатин. Однако снижения его концентрации не наблюдалось в группе, получавшей аторвастатин и плацебо. У 6 пациентов, принимавших симвастатин, было выявлено значительное снижение внутримышечного содержания убихинона. Активность ферментов дыхательной цепи и цитратсинтазы были снижены у пациентов, принимавших симвастатин [18].

В исследовании Suzuki T. с соавт. [19] было выявлено, что при длительной терапии аторвастатином увеличивается уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови у пациентов с ИБС, при одновременном снижении уровня CoQ10. В исследовании приняли участие 29 пациентов ИБС. Измерялись уровни CoQ10 и мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови, а также экскреция 8-изо-простагландина F2alpha (8-iso-PGF) с мочой до и после 3-месячной терапии аторвастатином. Правастатин получали 10 пациентов, флувастатин – 10 пациентов, в то время как 9 пациентов вообще не получали статинов перед назначением аторвастатина. Была выявлена прямая корреляция между аторвастатин-индуцированными изменениями уровней общего холестерина и CoQ10 ($r=0,632$; $P<0,01$), и обратная корреляция между аторвастатин-индуцированными изменениями уровней CoQ10 и BNP ($r=-0,497$; $P<0,01$). Не было выявлено значительной корреляции между аторвастатин-индуцированными изменениями в уровне CoQ10 и 8-iso-PGF. Было показано, что аторвастатин-индуцированное снижение уровня CoQ10 в плазме крови было связано с повышением уровня BNP [19].

Имеются сведения, что статины снижают внутримышечный уровень убихинона, однако, не до конца

ясно, в какой степени это зависит от воздействия на биосинтез в митохондриях [16]. Существует гипотеза, что при некоторых состояниях, при которых исходно снижен уровень CoQ10, терапия статинами может значительно уменьшить плазменное и, возможно, тканевое содержание кофермента Q10 [17].

В исследовании Lamperti C et al. [20] показано, что статиновая миопатия связана с умеренным уменьшением в мышце концентрации CoQ10, которая не ведёт к появлению гистохимических или биохимических признаков повреждения митохондрий, а также морфологических признаков апоптоза у большинства пациентов. Были взяты биоптаты мышц у 18 пациентов со статиновой миопатией (повышение уровня КФК в крови) и измерена концентрация CoQ10 и активности ферментов дыхательной цепи. В биоптатах анализировали степень апоптоза с использованием TUNEL (терминальной метки с деоксинуклеотидилтрансферазой – деоксиуридин-трифосфатом). Морфологическое строение мышц было нормальным у 14 пациентов, у 2 пациентов была выявлена митохондриальная дисфункция, и также у 2 пациентов были обнаружены неспецифические изменения. Внутримышечная концентрация CoQ10 не отличалась у пациентов основной и контрольной групп. Ни у одного пациента не было выявлено положительного TUNEL [20].

В тоже время согласно данным Laaksonen R. с соавт. [21] наблюдалось снижение уровня убихинона в плазме крови, однако в мышцах уровень убихинона, наоборот, повышался у пациентов с гиперхолестеринемией после 4 недель терапии статинами. По мнению автора, эти результаты свидетельствуют в пользу того, что внутримышечный уровень убихинона не уменьшается при кратковременной терапии статинами у пациентов, у которых нет миопатии [21].

Таким образом, влияние статинов на внутримышечное содержание CoQ10 неизвестно, и данные о внутримышечных уровнях CoQ10 у пациентов со статиновой миопатией недостаточны [17].

Работа митохондрий ухудшается в результате терапии статинами, и этот эффект усиливается при физической нагрузке. Дополнительное назначение CoQ10 может поднять его уровень в крови, однако данные относительно эффективности подобного назначения при миопатии недостаточны и противоречивы. Назначение CoQ10 не рекомендуется пациентам, получающим статины, ввиду недостаточной доказательной базы, однако никакой опасности в его назначении нет. Поэтому возможно применение CoQ10 у пациентов, которым необходима терапия статинами и у которых появилась миалгия, если назначение других гиплипидемических препаратов для них недостаточно эффективно. Некоторым пациентам CoQ10

может помочь, возможно, вследствие эффекта плацебо [17].

Данные об эффективности применения CoQ10 при статиновой миопатии противоречивы. Приведём 2 исследования, в одном из которых показано его положительное влияние на состояние пациентов, а в другом — отсутствие выраженного эффекта.

В исследовании Caso G. с соавт. [22] делается вывод, что дополнительный приём CoQ10 уменьшает проявления миалгии и может представлять собой альтернативу отмене статинов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с миопатией получали CoQ10 (100 мг/сут; n=18) или витамин E (400 МЕ/сут; n=14) в течение 30 дней. Оценивались боль в мышцах в начале и в конце исследования. По истечении 30 дней интенсивность боли уменьшилась на 40% ($p < 0,001$), в группе, получавшей CoQ10. Напротив, не наблюдалось изменений в интенсивности боли (+9%; $p =$ не достоверно) в группе, получавшей витамин E [22].

В исследовании Young J.M. с соавт. [23] было показано, что дополнительное назначение CoQ10 не улучшало переносимость статинов и не влияло на миалгию. Пациенты (n=44) получали CoQ10 (200 мг/сут) или плацебо в течение 12 недель в комбинации с повышающейся дозой симвастатина от 10 мг/сут, с повышением при хорошей переносимости каждые 4 недели в 2 раза до 40 мг/сут. Пациентам, испытывающим значительную миалгию, уменьшали дозу статина или отменяли его. Миалгия оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы. Не было отмечено никакой разницы между комбинированной терапией и терапией только статинами в интенсивности миалгии (медиана 6,0 против 2,3; $p = 0,63$), в количестве пациентов, хорошо переносящих симвастатин 40 мг/сут [16 из 22 (73 %) с CoQ10 против 13 из 22 (59 %) с плацебо; $p = 0,34$], а также в количестве пациентов, продолжающих лечение статинами [16 из 22 (73 %) с CoQ10 против 18 из 22 (82 %) с плацебо; $p = 0,47$] [23].

Представленные результаты исследований по применению CoQ10 в лечении статиновой миопатии противоречивы и пока не нашли своё отражение в национальных или международных рекомендациях. Согласно рекомендациям ВНОК при непереносимости статинов следует назначать ингибитор обратного всасывания холестерина — эзетимиб. В настоящее время известно, что применение эзетимиба даёт дополнительное снижение ЛПНП. Однако не доказано идентичное со статинами снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне его приёма. Поиск альтернативных препаратов продолжается.

Бесспорно, что безопасность статинов высока. Этот класс препаратов обладает доказанной эффек-

тивностью в плане снижения уровня ЛПНП, а значит, и сердечно-сосудистых осложнений. Миопатии чаще регистрируются на высоких дозах статинов. Не секрет, что дозировка в 80 мг симвастатина не рекомендована к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration). По результатам анализа данных клинических исследований, представляется целесообразным использование розувастатина, который продемонстрировал крайне благоприятный профиль безопасности даже в высоких дозах и даже у пожилых коморбидных пациентов.

В исследовании CORONA (COntrolled ROsuvas-tatin MultiNAtional Study in Heart Failure) [24, 25] включено 5011 пациентов в возрасте от 60 лет (средний возраст составил 73 года, 24% женщин) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II, III, IV функциональных классов (ФК) по NYHA, имеющих систолическую сердечную недостаточность ишемической этиологии с фракцией выброса не более 40% (не более 35% у пациентов с ХСН II ФК), по мнению исследователя, не нуждающихся в гиполипидемической терапии. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 60% пациентов, 63% страдали артериальной гипертензией, 30% — сахарным диабетом. Пациенты получали терапию, направленную на уменьшение симптомов ХСН: 90% — петлевые или тиазидные диуретики, 42% — антагонисты альдостерона, 91% — ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, 75% — бета-адреноблокаторы, 32% — дигоксин.

Больные были рандомизированы на 2 группы: первая группа больных (n=2514) получала 10 мг/сут розувастатина, вторая группа (n=2497) — плацебо.

Повышение аланиновой трансаминазы более чем на 3 верхние границы нормы отмечалось с одинаковой частотой в обеих группах (24 в группе плацебо против 25 в группе розувастатина). Повышение сывороточного креатинина в 2 раза чаще по сравнению с нормой регистрировалось в группе плацебо (32 против 23).

Симптомы поражения мышц (по опроснику) несколько чаще наблюдались в группе пациентов, принимавших розувастатин (225 против 207), однако повышение креатинкиназы более чем на 10 верхних границ нормы регистрировалось у 3 пациентов из группы плацебо и у 1 пациента, принимавшего розувастатин, а сочетание такого повышения креатинкиназы с симптомами поражения мышц наблюдалось у 1 пациента из группы плацебо и не наблюдалось в группе, получавшей розувастатин [24, 25].

Таким образом, было показано, что розувастатин безопасен и хорошо переносится пожилыми паци-

ентами, которые и составляют группу риска развития «статиновой миопатии». Появляются дженерические препараты розувастатина, что дает возможность более широкого применения розувастатина в клинической практике. Так, совсем «свежим» дженериком выступает Розулип, который успел продемонстрировать биоэквивалентность с оригинальным розувастатином [ссылка]. Теперь ему предстоит завоевать доверие практических врачей.

Заключение

Отсутствие побочных эффектов у статинов, произведших революцию в кардиологии, невозможно представить. На сегодняшний день можно утверждать, что статины относительно безопасные препа-

раты, а их эффективность намного превышает риск побочных эффектов. Необходимо отметить, что, согласно последним данным, розувастатин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности даже в высоких дозах и даже у пожилых коморбидных пациентов.

Массовое назначение статинов требует мониторинга переносимости, побочных эффектов, разработку методов профилактики и лечения статиновой миопатии. С учетом знаний о молекулярных механизмах развития этого нежелательного явления привлекает внимание возможность лечения больных со статиновой миопатией с помощью коэнзима Q10, но для более основательных выводов требуются дополнительные исследования.

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2008; 7(6) suppl 4: 1–40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7(6) приложение 4: 1–40).
2. Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2006;11(2):105–12.
3. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. Curr Atheroscler Rep 2007;9(5):389–96.
4. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. Am J Cardiovasc Drugs 2008;8(6):373–418.
5. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. Curr Atheroscler Rep 2007;9(5):389–96.
6. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. Curr Opin Lipidol 2007;18(4):401–8.
7. Meador BM, Huey KA. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. Muscle Nerve 2010;42(4):469–79.
8. Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. Am J Physiol Cell Physiol 2006;291(6):C1208–12.
9. Di Stasi SL, MacLeod TD, Winters JD, Binder-MacLeod SA. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. Phys Ther 2010;90(10):1530–42.
10. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? Drug Saf 2002;25(9):649–63.
11. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6(7):955–69.
12. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. Curr Opin Rheumatol 2006;18(6):647–53.
13. Phillips PS, Haas RH. Statin myopathy as a metabolic muscle disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6(7):971–8.
14. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med 2009;150(12):858–68.
15. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. Diabetes Metab Syndr Obes 2011;4:155–66.
16. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. Mitochondrion 2007;7 Suppl:S168–74.
17. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007;49(23):2231–7.
18. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2005;78(1):60–8.
19. Suzuki T, Nozawa T, Sobajima M, et al. Atorvastatin-induced changes in plasma coenzyme q10 and brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. Int Heart J 2008;49(4):423–33.
20. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. Arch Neurol 2005;62(11):1709–12.
21. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. Clin Pharmacol Ther 1995;57(1):62–6.
22. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. Am J Cardiol 2007;99(10):1409–12.
23. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. Am J Cardiol 2007;100(9):1400–3.
24. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al; 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(6):1059–69.
25. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357(22):2248–61.

Поступила 14.04.2012
Принята в печать 18.04.2012