

Вплив статинів на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу з дисфункцією нирок

Д. А. Лашкул*

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:
серцева недостатність, статини, нирки.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 148-153

*E-mail:
lashkuld@gmail.com

Мета роботи – дослідити віддалені наслідки включення в базисну терапію статинів у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) ішемічного ґенезу з дисфункцією нирок.

Матеріали та методи. У дослідження після отримання інформованої згоди залучили 383 особи (81,9 % чоловіків), які хворі на ХСН ішемічного ґенезу II–IV функціонального класу, медіана віку – 59 [53; 66] років. Пацієнтів поділили на дві групи: 1 – 140 хворих (81,4 % чоловіків) на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ (ХСНзнФВ) і дисфункцією нирок, 2 група – 243 хворих (82,3 % чоловіків) на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ) і дисфункцією нирок. Як гіполіпідемічний засіб хворі отримували аторвастатин або розувастатин.

Результати. Встановили, що включення статинів у базисну терапію хворих на ХСНзнФВ і дисфункцію нирок призводить до зниження ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки на 51 % (відносний ризик (ВР) 0,49; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,26–0,91; $p < 0,05$) з перевагою на користь групи застосування аторвастатину порівняно з розувастатином (ВР 0,37; 95 % ДІ 0,21–0,69; $p < 0,001$). У хворих на ХСНзбФВ із дисфункцією нирок при включенні статинів у базисну терапію визначили тільки тенденцію до зниження ризику настання кумулятивної кінцевої точки (ККТ) (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,15–2,51; $p > 0,05$).

Висновки. У хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ і дисфункцією нирок включення статинів (переважно аторвастатину) в комплексне лікування супроводжувалося зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки, повторної госпіталізації з приводу гострої декомпенсації ХСН. У хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ за наявності дисфункції нирок під час вибору гіполіпідемічного препарату перевагу слід надавати аторвастатину для зменшення ризику досягнення ККТ.

Key words:
heart failure,
statins, kidney.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 148-153

Impact of statins on long-term prognosis in patients with ischemic chronic heart failure with renal dysfunction

D. A. Lashkul

The aim of the study was to investigate the long-term effects of the inclusion in the basic therapy of statins in patients with ischemic chronic heart failure with renal dysfunction.

Materials and methods. The study, after obtaining informed consent, involved 383 patients with ischemic CHF of II-IV functional class, median age – 59 [53; 66] years (men – 81.9 %). Patients were divided into two groups: group 1 – 140 patients (81.4 % of men) with ischemic CHF with reduced EF (HFrEF) and renal dysfunction, group 2 – 243 patients (82.3 % of men) with ischemic CHF with preserved EF (HFpEF) and renal dysfunction. As a hypolipidemic agent, patients received atorvastatin or rosuvastatin.

Results. It was found that the inclusion of statins in the basic therapy for patients with HFrEF and renal dysfunction leads to a 51 % reduction in the risk of cumulative endpoint (relative risk (RR) of 0.49; 95 % confidence interval (CI) of 0.26–0.91; $P < 0.05$) with preference for atorvastatin group versus rosuvastatin (RR 0.37; 95 % CI 0.21–0.69; $P < 0.001$). In patients with HFpEF and renal dysfunction using statins in the basic therapy, there was only a tendency to reduce the risk of cumulative endpoint (RR 0.62; 95 % CI 0.15–2.51; $P > 0.05$).

Conclusions. In patients with ischemic CHF with reduced EF and renal dysfunction, the inclusion of statins (mainly atorvastatin) in the complex treatment is associated with a reduced risk of developing a cumulative endpoint, re-hospitalization for acute HF decompensation. Patients with ischemic CHF with preserved EF in the presence of renal dysfunction, atorvastatin should be given preference in the choice of hypolipidemic drug in order to reduce the risk of achieving cumulative endpoint.

Ключевые слова:
сердечная недостаточность, статини, почки.

Запорожский медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 148-153

Влияние статинов на отдаленный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с дисфункцией почек

Д. А. Лашкул

Цель работы – изучить отдаленные последствия включения в базисную терапию статинов у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с дисфункцией почек.

Материалы и методы. В исследование после получения информированного согласия включены 383 больных (81,9 % мужчин) ХСН ишемического генеза II–IV функционального класса, медиана возраста – 59 [53; 66] лет. Пациенты разделены на две группы: 1 – 140 больных (81,4 % мужчин) ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ (ХСНснФВ) и дисфункцией почек, 2 группа – 243 больных (82,3 % мужчин) ХСН ишемического генеза с сохраненной ФВ (ХСНсохрФВ) и дисфункцией почек. В качестве гиполіпідемічного средства больные получали аторвастатин или розувастатин.

Результаты. Установлено, что включение статинов в базисную терапию больных ХСНснФВ и дисфункцией почек приводит к снижению риска возникновения кумулятивной конечной точки на 51 % (относительный риск (ОР) 0,49; 95% до-

верительный интервал (ДИ) 0,26–0,91; $p < 0,05$) с перевесом в пользу группы применения аторвастатина по сравнению с розувастатином (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,21–0,69; $p < 0,001$). У больных ХСНсохрФВ и дисфункцией почек при включении статинов в базисную терапию получена лишь тенденция к снижению риска наступления кумулятивной конечной точки (ККТ) (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,15–2,51; $p > 0,05$).

Выводы. У больных ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ и дисфункцией почек включение статинов (преимущественно аторвастатина) в комплексное лечение сопровождается снижением риска развития кумулятивной конечной точки, повторной госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН. У больных ХСН ишемического генеза с сохраненной ФВ при наличии дисфункции почек при решении вопроса выбора гиполлипидемического препарата предпочтение следует отдавать аторвастатину для уменьшения риска достижения ККТ.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – важлива медико-соціальна проблема сьогодення [1]. Коморбідна патологія, а саме наявність ниркової дисфункції, обтяжує перебіг ХСН та унеможливає екстраполяцію наукових даних на всю популяцію хворих [2,3]. Сучасне лікування має на меті покращення якості та тривалості життя хворих. До прогноз-модифікувальних засобів у хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка належать інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), бета-адреноблокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) [1]. Статини зарекомендували себе як засоби, що знижують рівень ліпопротеїдів низької щільності і впливають на прогноз за наявності ішемічної хвороби серця незалежно від вихідного рівня ліпідного профілю [4]. Але досі є суперечливі дані щодо можливості ефективного та безпечного застосування цієї групи препаратів у хворих на хронічну серцеву недостатність [5]. До того ж донині немає доказової бази щодо застосування жодного фармакологічного засобу у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду [1]. Отже, актуальним є оцінювання використання статинів як ліпідзнижувальних і прогноз-модифікувальних препаратів у хворих на ХСН ішемічного генезу з різним фенотипом.

Мета роботи

Дослідити віддалені наслідки включення в базисну терапію статинів у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили відповідно до стандартів належної клінічної практики та принципів Гельсінської декларації на базі відділення аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради.

У відкрите проспективне дослідження після отримання інформованої згоди залучили 383 особи, які хворі на ХСН ішемічного генезу II–IV функціонального класу, медіана віку – 59 [53; 66] років (81,9 % чоловіків). Пацієнтів поділили на дві групи: 1 – 140 хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ (ХСНзнФВ) і дисфункцією нирок: 114 (81,4 %) чоловіків і 26 (28,6 %) жінок, медіана віку – 60 [54; 68] років; 2 група – 243 хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ) і дисфункцією нирок: 200 (82,3 %) чоловіків і 43 (17,7 %) жінки, медіана віку – 58 [52; 65] років.

Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Супутня артеріальна гіпертензія в анамнезі встановлена у 336 (87,7 %) хворих, дисліпідемія – у 306 (79,9%),

інфаркт міокарда – у 271 (70,5 %), стабільна стенокардія – у 209 (54,6 %), тютюнопаління – у 105 (27,4 %), фібриляція передсердь – у 79 (20,6 %), цукровий діабет – у 73 (19,1 %), інвазивні коронарні втручання – у 110 (28,7 %).

ХСН діагностували за сучасними настановами з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, систолічну дисфункцію визначали при фракції викиду ЛШ ≤ 45 %. Усі пацієнти отримували стандартну базисну терапію хронічної серцевої недостатності [6]. У групі ХСНзнФВ 118 пацієнтів отримували статини, 22 особи внаслідок різних причин не приймали ці препарати. У групі ХСНзбФВ 233 пацієнти отримували статини, 10 хворих з різних причин не приймали статини.

Для оцінювання віддалених наслідків визначили тверді клінічні кінцеві точки (ККТ): повторний інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, раптову коронарну смерть, випадки госпіталізації, що пов'язані з серцевою недостатністю, зареєстровані протягом 3 років після підписання інформованої згоди. Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Усі дані наведені як середнє значення (M), стандартне відхилення ($\pm SD$), медіана (Me), міжквартильний інтервал (МКІ). Для оцінювання функції виживання використали метод множинних оцінок Каплана–Мейєра. Для порівняння виживання у групах використовували лог-ранговий тест. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати

Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок. Аналізуючи вплив фармакотерапії, встановили: додавання до стандартної терапії хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ і ДН статинів (рис. 1) призводить до зниження ризику виникнення комбінованої кінцевої точки на 51 % (відносний ризик (ВР) 0,49; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,26–0,91; $p < 0,05$).

Додатково здійснили аналіз ефективності застосування різних доз статинів. Не отримали дані щодо позитивного ефекту збільшення інтенсивності статинотерапії (рис. 2). Втім встановили суттєві відмінності між окремими молекулами статинів. За результатами лог-ранк тесту (рис. 3), виживаність краща у групі застосування аторвастатину порівняно з розувастатином (ВР 0,37; 95 % ДІ 0,21–0,69; $p < 0,001$).

Окремо виконали аналіз впливу фармакотерапії на ризик госпіталізації з приводу декомпенсації хронічної серцевої недостатності. У випадку включення статинів (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,14–0,72; $p < 0,01$) зменшувалася потреба в госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН ішемічного ґенезу у хворих зі зниженою фракцією викиду ЛШ (рис. 4).

Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з

дисфункцією нирок. Окремо проаналізували результати фармакотерапії з включенням статинів у базисну терапію хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ і дисфункцією нирок.

Виявили тенденцію до зниження ризику настання ККТ (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,15–2,51; $p > 0,05$). Однак, зіставляючи молекули, встановили, що призначення аторвастатину (рис. 5) асоціюється зі статистично вірогідним зниженням ризику (ВР 0,18; 95 % ДІ 0,08–0,42; $p < 0,001$).

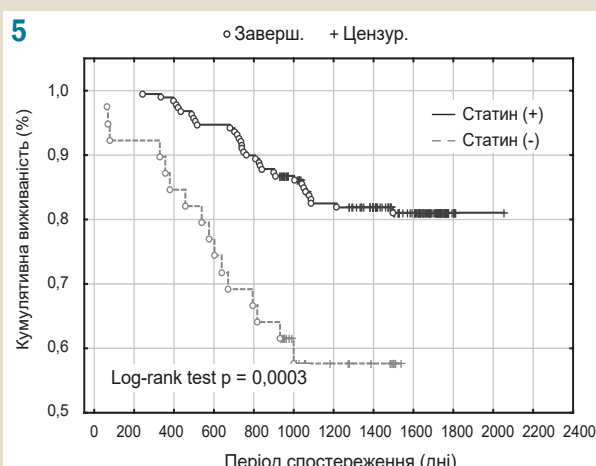
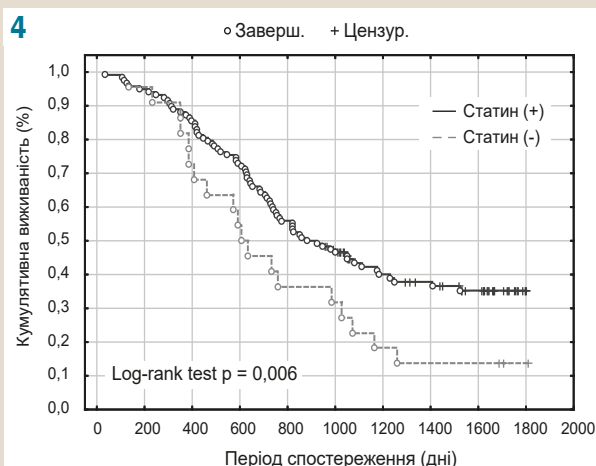
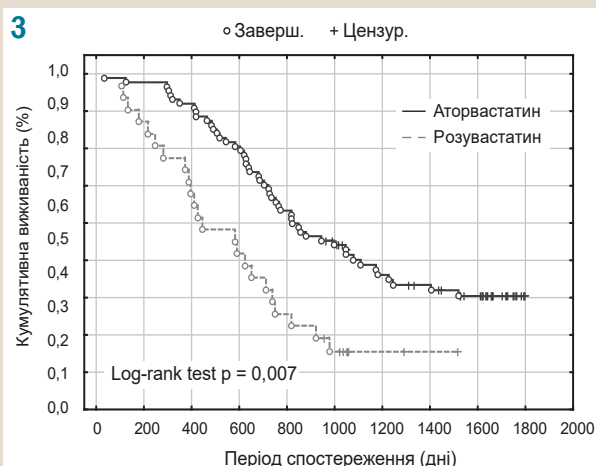
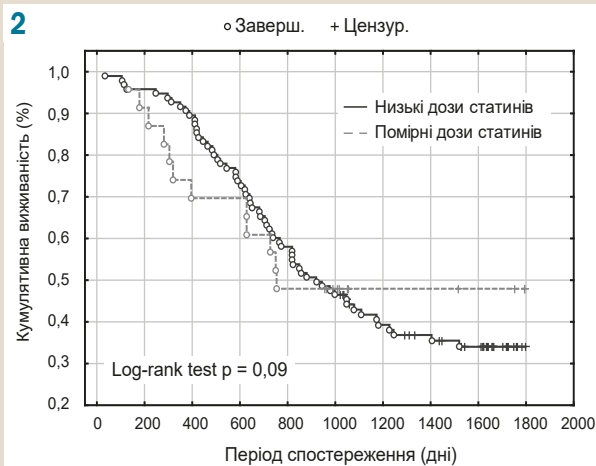
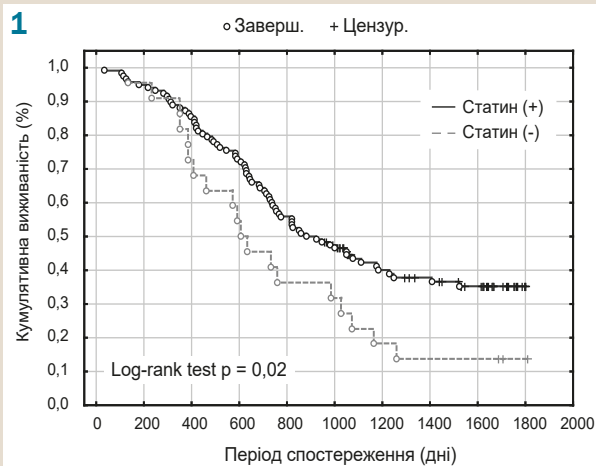


Рис. 1. Вплив статинотерапії на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок.

Рис. 2. Вплив інтенсивної статинотерапії на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок.

Рис. 3. Кумулятивна виживаність хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок залежно від статину.

Рис. 4. Вплив статинів на кумулятивну виживаність без госпіталізацій з приводу декомпенсації хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок.

Рис. 5. Вплив статинотерапії на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзФВ із дисфункцією нирок.

Обговорення

Результати дослідження свідчать про доцільність включення статинів у комплексне лікування хворих на ХСН ішемічного ґенезу.

Експериментальні дослідження та метааналіз показали: статини сповільнюють ремоделювання серця та розвиток систолічної дисфункції [7]. Однак у двох великих рандомізованих дослідженнях (CORONA і GISSI-HF) не виявили позитивний вплив розувастатину в пацієнтів із систолічною ХСН [8]. Ці два дослідження включали пацієнтів порівняно похилого віку, які мали важку систолічну серцеву недостатність за наявності та без ішемічної хвороби серця. Дослідження CORONA включало пацієнтів з ішемічною систолічною серцевою недостатністю, а в дослідженнях GISSI-HF понад 60 % осіб – не ішемічного ґенезу. Post hoc аналіз результатів цих досліджень показав, що статини були ефективними в пацієнтів із низьким рівнем натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (<103 пмоль/л або 868 пг/мл) і підвищеним рівнем високочутливого С-реактивного білка (ВЧ-СРБ) (>або = 2,0 мг/л) [8].

Результати нашого дослідження збігаються з даними Шведського національного реєстру, що включав понад 21 000 хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду ЛШ. Однорічна виживаність становила 83 % у групі пацієнтів, які отримували статини, та 79 % для групи без статинів (BP 0,81; 95 % ДІ 0,76–0,86; $p < 0,001$). Поліпшення прогнозу вірогідне за наявності ІХС в анамнезі [9].

В іншому великому метааналізі вивчили неопубліковані дані рандомізованих контрольованих досліджень статинів у період між 1994 і 2014 р. В аналізі залучили 17 досліджень і включили понад 130 тисяч хворих на ХСН. У первинній і вторинній профілактиці статини помірно знижують ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН і комбіновану точку (госпіталізація та смерть унаслідок СН), незалежно від наявності в анамнезі інфаркту міокарда [10].

Кілька експериментальних та обсерваційних досліджень показали ефективність статинів при діастолічній дисфункції ЛШ [11]. У реєстрі JASPER оцінювали вплив статинів на смертність у пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ за відсутності ішемічної хвороби серця. Призначення статинів асоціювалося зі зниженням трирічної смертності (BP, 0,21; 95 % ДІ 0,06–0,72; $p = 0,014$), випадків некоронарної смерті ($p = 0,028$) та регоспіталізацій ($p < 0,001$). Цей ефект не залежав від рівня холестерину та тяжкості СН [12].

У метааналізі 6 рандомізованих контрольованих досліджень із 10 993 хворими на хронічну хворобу нирок вивчили вплив статинів залежно від дози на розвиток клінічних подій. Високоінтенсивна терапія показала позитивний вплив на ризик розвитку інсульту у хворих на ХХН (BP 0,69, 95 % ДІ 0,56–0,85), але вплив на загальну смертність, інфаркт міокарда, розвиток СН і нефропротекцію не доведений [13].

Al-Gobari M. et al. в метааналізі показали, що статини не знижують ризик раптової серцевої смерті у хворих на ХСН (BP 0,92, 95 % ДІ 0,70–1,21), загальної смертності (BP 0,88, 95 % ДІ 0,75–1,02), але суттєво знижують госпіталізацію внаслідок декомпенсації ХСН (BP 0,79, 95 % ДІ 0,66–0,94) [14]. В іншому дослідженні цієї групи авторів показано, що в пацієнтів із СН (зі зниженою або

збереженою фракцією викиду) призначення статинів не пов'язане з кращою виживаністю через 1 рік спостереження. Автори не виключають, що окрема субпопуляція хворих на СН може мати певні переваги порівняно з усією популяцією пацієнтів із СН [15].

У дослідженні CHART-2 встановили, що використання високих доз статинів порівняно з низькими дозами в лікуванні пацієнтів із ХСН ішемічного ґенезу асоціювалося зі зниженням ризику загальної смертності та повторної госпіталізації, котра пов'язана з СН незалежно від рівня ЛПНЩ [16]. Група дослідників із м. Сараєво встановила, що терапія ліпофільними статинами пов'язана з істотно кращими віддаленими результатами в пацієнтів із СН [17].

Результати порівняння впливу статинів на смертність у хворих на ХСН залежно від фракції викиду опублікували Lee M. S. et al. [18]. Так, у хворих на ХСН із збереженою ФВ терапія статинами асоціюється зі зниженням смертності (BP 0,73, 95 % ДІ 0,66–0,81, $p < 0,001$) та госпіталізації з будь-яких причин (BP 0,82, 95 % ДІ 0,76–0,89, $p < 0,001$). У хворих на ХСН зі зниженою ФВ не виявили статистично вірогідного впливу на смертність (BP 0,86, 95 % ДІ 0,74–1,0, $p = 0,054$) або госпіталізацію (BP 0,92, 95 % ДІ 0,82–1,04, $p = 0,17$). Також у пацієнтів із проміжною ФВ не встановили вірогідний вплив на зниження смертності (BP 0,76, 95 % ДІ 0,60–0,95, $p = 0,02$) або госпіталізацію (BP 1,07, 95 % ДІ 0,9–1,27, $p = 0,44$).

В іншому дослідженні виявили позитивний вплив від призначення статинів у хворих на ХСН із збереженою ФВ без ІХС [19]. Так, ризик загальної смертності та кардіоваскулярної смертності у хворих без ІХС був статистично нижчий у тих, хто отримував статини, порівняно з особами, які статини не приймали (BP 0,63, 95 % ДІ 0,44–0,91, $p = 0,01$ і BP 0,59, 95 % ДІ 0,37–0,94, $p = 0,02$, відповідно). Ризик у хворих на ІХС вірогідно не відрізнявся у тих, хто отримував статини, і тих, хто ці препарати не приймав (BP 0,97, 95 % ДІ 0,72–1,31, $p = 0,83$ та BP 0,95, 95 % ДІ 0,66–1,36, $p = 0,77$ відповідно). Дані реальної клінічної практики істотно контрастують із висновками великих рандомізованих досліджень. Так, у роботі P. Gastelurrutia et al. встановлено, що статини незалежно й суттєво знижують ризик смертності пацієнтів із СН, включаючи пацієнтів із неішемічною природою захворювання [20].

Висновки

1. У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ і дисфункцією нирок включення статинів (переважно аторвастатину) в комплексне лікування супроводжується зниженням ризику настання кумулятивної кінцевої точки, повторної госпіталізації з приводу гострої декомпенсації ХСН. Ефективність прогноз-модифікувальної дії аторвастатину не залежить від інтенсивності дозування.

2. У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ за наявності дисфункції нирок під час вибору гіполіпідемічного препарату перевагу слід надавати аторвастатину для зменшення ризику досягнення ККТ.

Перспективи подальших досліджень полягають у тривалому спостереженні для визначення ефективності та безпечності цієї терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 09.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 16.10.2019

Відомості про автора:

Лашкул Д. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Lashkul D. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Лашкул Д. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [2] Takahama H., Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017. Vol. 313. Issue 4. P. H715-H721. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00215.2017>
- [3] Лашкул Д. А. Предиктори розвитку несприятливих подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією. *Запорізький медичний журнал*. 2016. № 3. С. 4-9. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76914>
- [4] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 39. P. 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [5] Katsiki N., Doumas M., Mikhailidis D. P. Lipids, Statins and Heart Failure: An Update. *Current Pharmaceutical Design*. 2016. Vol. 22. Issue 31. P. 4796-4806. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701073452>
- [6] Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність*. 2012. № 3. С. 60-96.
- [7] Effects of Statin Treatment on Cardiac Function in Patients With Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / L. Zhang et al. *Clinical Cardiology*. 2010. Vol. 34. Issue 2. P. 117-123. <https://doi.org/10.1002/clc.20821>
- [8] Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF / M. J. Feinstein et al. *European Journal of Heart Failure*. 2015. Vol. 17. Issue 4. P. 434-441. <https://doi.org/10.1002/ejhf.247>
- [9] Association Between Use of Statins and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / U. Alehagen et al. *Circulation: Heart Failure*. 2015. Vol. 8. Issue 2. P. 252-260. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.114.001730>
- [10] The effect of statin therapy on heart failure events: A collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials / D. Preiss et al. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 241. Issue 1. P. e21. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.086>
- [11] Simvastatin preserves diastolic function in experimental hypercholesterolemia independently of its lipid lowering effect / D. Mannheim et al. *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 216. Issue 2. P. 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.036>
- [12] Effect of Statins on Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Without Coronary Artery Disease Report From the JASPER Study / K. Marume et al. *Circulation Journal*. 2019. Vol. 83. Issue 2. P. 357-367. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-0639>
- [13] High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / Y.-L. Yan et al. *BMJ Open*. 2015. Vol. 5. Issue 5. P. e006886. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006886>
- [14] No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials / M. Al-Gobari et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 2. P. e0171168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171168>

- [15] Effects of Statins to Reduce All-Cause Mortality in Heart Failure Patients: Findings from the EPICAL2 Cohort Study / M. Al-Gobari et al. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2019. Vol. 19. Issue 5. P. 497-508. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00346-4>
- [16] Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study / T. Oikawa et al. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7. Issue 6. P. e007524. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007524>
- [17] Impact of Different Types of Statins on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Ischemic Heart Failure / F. Zvizdić et al. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2018. Vol. 72. Issue 6. P. 401-405. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.401-405>
- [18] Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction / M.-S. Lee et al. *The American Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 122. Issue 3. P. 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.027>
- [19] Tsujimoto T., Kajio H. Favorable effects of statins in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients without ischemic heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 255. P. 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.109>
- [20] Statins in Heart Failure: The Paradox Between Large Randomized Clinical Trials and Real Life / P. Gastelurrutia et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012. Vol. 87. Issue 6. P. 555-560. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.018>

References

- [1] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. -P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., ... van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [2] Takahama, H., & Kitakaze, M. (2017). Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 313(4), H715-H721. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00215.2017>
- [3] Lashkul, D. A. (2016). Predyktoři rozvytku nespryiatlyvykh podii u khvorykh na khronichnu sersevu nedostatnist ishemichnoho henezu zi znyzhenoiu fraktsiiei vykydu livoho shlunochka ta nyrkovoiu dysfunktsiiei [Predictors of adverse events in patients with ischemic chronic heart failure with reduced ejection fraction and renal dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 4-9. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76914> [in Ukrainian].
- [4] Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Z., Riccardi, G., Taskinen, M. -R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W. M. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., & Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- [5] Katsiki, N., Doumas, M., & Mikhailidis, D. P. (2016). Lipids, Statins and Heart Failure: An Update. *Current Pharmaceutical Design*, 22(31), 4796-4806. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160701073452>
- [6] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2012). Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2012) [Recommendations for the diagnosis and management of chronic heart failure (2012)]. *Sertseva nedostatnist*, (3), 60-96. [in Ukrainian].
- [7] Zhang, L., Zhang, S., Jiang, H., Sun, A., Zou, Y., & Ge, J. (2010). Effects of Statin Treatment on Cardiac Function in Patients With Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Cardiology*, 34(2), 117-123. <https://doi.org/10.1002/clc.20821>
- [8] Feinstein, M. J., Jhund, P., Kang, J., Ning, H., Maggioni, A., Wikstrand, J., Kjekshus, J., Tavazzi, L., McMurray, J., & Lloyd-Jones, D. M. (2015). Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *European Journal of Heart Failure*, 17(4), 434-441. <https://doi.org/10.1002/ejhf.247>
- [9] Alehagen, U., Benson, L., Edner, M., Dahlström, U., & Lund, L. H. (2015). Association Between Use of Statins and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*, 8(2), 252-260. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.114.001730>
- [10] Preiss, D., Campbell, R. T., Murray, H. M., Ford, I., Packard, C. J., Sattar, N., & McMurray, J. J. V. (2015). The effect of statin therapy on heart failure events: A collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Atherosclerosis*, 241(1), Article e21. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.086>

- [11] Mannheim, D., Herrmann, J., Bonetti, P. O., Lavi, R., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2011). Simvastatin preserves diastolic function in experimental hypercholesterolemia independently of its lipid lowering effect. *Atherosclerosis*, 216(2), 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.036>
- [12] Marume, K., Takashio, S., Nagai, T., Tsujita, K., Saito, Y., Yoshikawa, T., & Anzai, T. (2019). Effect of Statins on Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Without Coronary Artery Disease Report From the JASPER Study. *Circulation Journal*, 83(2), 357-367. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-0639>
- [13] Yan, Y. -L., Qiu, B., Wang, J., Deng, S. -B., Wu, L., Jing, X. -D., Du, J. -L., Liu, Y. -J., & She, Q. (2015). High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 5(5), Article e006886. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006886>
- [14] Al-Gobari, M., Le, H. -H., Fall, M., Gueyffier, F., & Burnand, B. (2017). No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 12(2), Article e0171168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171168>
- [15] Al-Gobari, M., Agrinier, N., Soudant, M., Burnand, B., & Thilly, N. (2019). Effects of Statins to Reduce All-Cause Mortality in Heart Failure Patients: Findings from the EPICAL2 Cohort Study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 19(5), 497-508. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00346-4>
- [16] Oikawa, T., Sakata, Y., Nochioka, K., Miura, M., Tsuji, K., Onose, T., Abe, R., Kasahara, S., Sato, M., Shiroto, T., Takahashi, J., Miyata, S., & Shimokawa, H. (2018). Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study. *Journal of the American Heart Association*, 7(6), Article e007524. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007524>
- [17] Zvizdić, F., Godinjak, A., Durak-Nalbantic, A., Rama, A., Iglica, A., Vucijak-Grgurevic, M., & Sokolovic, S. (2018). Impact of Different Types of Statins on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Ischemic Heart Failure. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 72(6), 401-405. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.401-405>
- [18] Lee, M. -S., Duan, L., Clare, R., Hekimian, A., Spencer, H., & Chen, W. (2018). Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*, 122(3), 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.027>
- [19] Tsujimoto, T., & Kajio, H. (2018). Favorable effects of statins in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients without ischemic heart disease. *International Journal of Cardiology*, 255, 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.109>
- [20] Gastelurrutia, P., Lupón, J., de Antonio, M., Urrutia, A., Díez, C., Coll, R., Altimir, S., & Bayes-Genis, A. (2012). Statins in Heart Failure: The Paradox Between Large Randomized Clinical Trials and Real Life. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(6), 555-560. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.018>