Новые возможности профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца

С.Н. Терещенко, Н.Г. Чуич*, П.С. Галактионов

Московский государственный медико-стоматологический университет, *Городская клиническая больница № 68. Москва, Россия

New perspectives of recurrent atrial fibrillation prevention in coronary heart disease patients

S.N. Tereshchenko, N.G. Chuich*, P.S. Galaktionov

Moscow State Medico-Stomatological University, *City Clinical Hospital No. 68. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность применения симвастатина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).
Материал и методы. Обследованы 32 пациента с ИБС, средний возраст 53±2,7 лет, с пароксизмальной формой ФП и восстановленным синусовым ритмом электрической кардиоверсией. Пациенты методом случайной выборки были распределены в 2 группы. В I группу (n=12) вошли больные, которым помимо стандартной антиаритмической терапии был назначен симвастатин, во II группе пациенты находились на стандартной терапии. Методы исследования включали: общеклиническое обследование; ЭКГ в 12 стандартных отведениях с определением интервала QT, дисперсии величины интервала QT (QTd), корригированного интервала QT (QTc) и дисперсии коррегированного интервала QT; ЭКГ мониторированием определялась частота сердечных сокращений (ЧСС), частота и характер экстрасистолии, количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST. Лабораторные исследования включали определение липидного профиля и печеночных трансаминаз.
Результаты. За время наблюдения частота развития рецидива ФП была достоверно (p<0,001) меньше у пациентов I группы (27%), чем у пациентов II группы (76%). Результаты мониторирования продемонстрировали помимо некоторого преимущества по степени достоверности в урежении ЧСС и уменьшении количества эпизодов синусовой тахикардии в группе пациентов, получающих симвастатин, не только антиаритмические, но и дополнительные антиишемические свойства препарата. Изменения длительности и дисперсии QTc были статистически значимыми только в I группе (p<0,001).
Заключение. Учитывая то, что статины обладают противовоспалительной активностью и могут влиять на патогенетические механизмы развития ФП, применение их можно рассматривать как новые возможности профилактики развития ФП.

Ключевые слова: статины, фибрилляция предсердий, профилактика.

Aim. To assess clinical effectiveness of simvastatin in coronary heart disease (CHD) patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF).
Material and methods. Thirty-two CHD patients (mean age 53±2,7 years) with paroxysmal AF and cardioversion-restored sinus rhythm were randomized into two groups. Group I (n=12) included patients receiving standard antiarrhythmic therapy and simvastatin, Group II – only standard therapy. Examination methods included: physical examination; standard 12-lead ECG with QT interval, QT dispersion (QTd), corrected QT (QTc), and QTc dispersion measurement; ECG-monitoring with assessment of heart rate (HR), incidence and features of extrasystoles, and number of ischemic ST depression episodes. Laboratory tests included lipid profile and hepatic transaminase levels assessment.
Results. During the follow-up period, recurrent AF incidence was significantly lower (p<0,001) in Group I (27%),

©Коллектив авторов, 2006
e-mail: stereschenko@yandex.ru
Тел./факс: (495) 179-84-37

comparing with Group II (76%). Monitoring results demonstrated some benefits, e.g., decreased HR and reduced sinus tachyarrhythmia episode rate in simvastatin group, as well as antiarrhythmic and anti-ischemic effects. QTc duration and dispersion dynamics was statistically significant in Group I only (p<0,001).
Conclusion. As statins demonstrate anti-inflammatory activity and may affect pathogenetic AF mechanisms, their administration can be regarded as a new strategy for AF prevention.

Key words: Statins, atrial fibrillation, prevention.

Фибрилляция предсердий (ФП) – является независимым предиктором смерти [1], а также причиной > 50% всех госпитализаций с сердечными аритмиями. По данным Фремингемского исследования ФП страдает 4% взрослого населения земного шара. Наличие пароксизмальной формы ФП увеличивает число повторных госпитализаций пациентов, вызывает тяжелые расстройства гемодинамики, приводит к снижению или потере трудоспособности, ухудшению качества жизни (КЖ) [2], а также является причиной ~ 70% тромбоэмболических осложнений [3]. После успешного восстановления ритма при мерцательной аритмии (МА) сохраняется высокий риск повторных пароксизмов. При отсутствии профилактической антиаритмической терапии МА рецидивирует с частотой 44–85% через 12 месяцев после кардиоверсии (КВ) [4,5].

Несмотря на эффективность антиаритмических препаратов, главной проблемой в их широком применении является их недостаточная безопасность (гемодинамические и проаритмогенные осложнения).

В связи с этим актуален поиск принципиально новых подходов в профилактике рецидивов при пароксизмальной форме ФП. Учитывая связь факторов риска (ФР) развития ИБС с нарастанием риска развития ФП [6], а также явные антиишемическое [7], противовоспалительное [8], антипролиферативное [9,10] и кардиопротективное [11] действия статинов можно предполагать наличие антиаритмического эффекта у этой группы препаратов.

Имеются единичные работы по применению статинов у пациентов с ФП. В первом исследовании была показана эффективность статинов в снижении уровня рецидивов ФП после успешной КВ [12]. Одно из возможных объяснений этому, влияние статинов на процессы воспаления, которые связаны с длительностью и тяжестью заболевания [13,14]. Возможно, что наличие воспаления у этих пациентов вызвано ишемией предсердий вследствие субклинического течения ИБС [15]. В дополнение к противовоспалительному эффекту, статины могут также оказывать прямые антиаритмические эффекты, изменяя состав жирных кислот (ЖК) и физико-химические свойства клеточных мембран [16,17].

В проспективном исследовании при наблюдении группы пациентов различных возрастов со стабильной ИБС без предшествующих эпизодов мерцания предсердий продемонстрировано, что применение статинов связано со значительным снижением риска развития ФП: среди принимавших статины у 9% (24 из 263) развилась ФП, в то время как в группе, не принимавших статины, развитие ФП наблюдалось в 15% случаев (28 из 186). В пересчете на число случаев на 1000 пациентов в год, было получено 18 и 37 соответственно [18]. Результаты этого наблюдения подтверждают гипотезу о том, что применение статинов способствует снижению развития МА у пациентов с хронической ИБС. Действие терапии статинами на развитии ФП не было связано с уровнем липидов, как в начале исследования, так и на его протяжении.

В связи с этим целью исследования явилось изучение клинической эффективности применения симвастатина у больных ИБС с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

Проведено открытое, контролируемое, рандомизированное исследование влияния симвастатина на развитие рецидивов у пациентов с пароксизмальной формой ФП и ИБС. В исследование были включены 32 пациента в возрасте 42-65 лет с пароксизмальной формой ФП, диагностируемой согласно Российским рекомендациям [19]. Основные критерии включения в исследование: наличие пароксизмальной формы ФП у пациентов с ИБС и восстановление синусового ритма электрической КВ.

Критериями исключения из исследования служили семейная гиперхолестеринемия, плохая переносимость статинов, пациенты с проведенной в анамнезе реваскуляризацией, тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца – NYHA, с клапанными пороками сердца и тяжелыми со-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании (исходно)

Показатель	I группа, n=12 (%)	II группа, n=20 (%)
Возраст, годы (M±m)	57,6±2,9	54,2±4,2
Мужчины/женщины	6/6	11/9
АГ	9 (77%)	14 (72%)
ХСН, I-II(NYHA)	4(33)	5(25)
Перенесенные ИМ	5 (41%)	7 (35%)
СД 2 типа	5 (41%)	8 (40%)
ИМТ >25кг/м^2	9 (75%)	15 (75%)
Длительность аритмического анамнеза, лет	3,7±1,3	5,0±2,8
Частота пароксизмов в год	4,3±2,3	5,5±3,1
ГЛЖ	7(58%)	15(75%)
ЛП, мм	42±4,3	41±3,7
ФВ, %	51±3,4	48±4,7
Терапия соталолом	2(17%)	4(20%)
Терапия амиодароном	5(41%)	7(35%)
Терапия β-адреноблокаторами	5(41%)	9(45%)

Примечание: АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ЛП – левое предсердие; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФВ – фракция выброса.

путствующими заболеваниями, ограничивающими выживаемость. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Первичной конечной точкой было развитие у пациента рецидива МА за период наблюдения. Все случаи мерцания предсердий документировались при электрокардиографии (ЭКГ); находки при холтеровском мониторировании не учитывались. В среднем период наблюдения составил 12±1мес.

Пациенты методом случайной выборки были распределены в 2 группы. В I группу (n=12) вошли больные, которым помимо стандартной антиаритмической терапии был назначен симвастатин. Доза симвастатина определялась в зависимости от исходного уровня общего холестерина (ОХС): при уровне ОХС < 6,2 ммоль/л симвастатин назначался в дозе 20 мг/сут; при ХС > 6,2 ммоль/л первоначальная доза симвастатина составляла 30 мг/сут. Во II группе (n=20) больные получали стандартную антиаритмическую терапию, включавшую β-адреноблокаторы, амиодарон, соталол, антикоагулянты.

В ходе исследования изучалась динамика клинических и лабораторно-инструментальных параметров. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях с определением интервала QT, дисперсии величины интервала QT (QTd), коррегированного интервала QT(QTc) по формуле Bazett HC 1992 [20] и дисперсии QTc. На основании холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ определялись частота и характер экстрасистолии, количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST. Изменения выражались в абсолютных цифрах и процентах. ХМ ЭКГ выполняли в первые сутки после восстановления ритма КВ и в конце исследования.

Лабораторные исследования включали определение содержания (в ммоль/л) ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), уровней аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ). Содержание ОХС в сыворотке крови определяли после ферментативного гидролиза с помощью стандартных наборов реактивов, готовых к использованию (фирма LAB SYSTEM) на биохимическом анализаторе FR-901M при длине волны 546 нм. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald W, et al. 1972 [21], индекс атерогенности (ИА) – по формуле А.Н.Климова [22].

При статистической обработке материала использовались методы вариационной статистики. По результатам вычислений для всех показателей рассчитывался критерий t Стьюдента для определения статистически достоверных различий параметров в группах сравнения и непараметрическим методом (критерий χ^2). Попарно взаимосвязь между непрерывными и независимыми признаками определяли методом корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимого лечения самочувствие пациентов было относительно удовлетворительным, снижение КЖ пациентами не отмечалось. В целом переносимость симвастатина была хорошей. При анализе побочных эффектов препарата у одного пациента наблюдали повышение активности АЛТ до 65 ед/л, доза симвастатина была снижена вдвое, после чего в течение 1 недели показатели АЛТ оставались в пределах нормы.

За время наблюдения частота развития

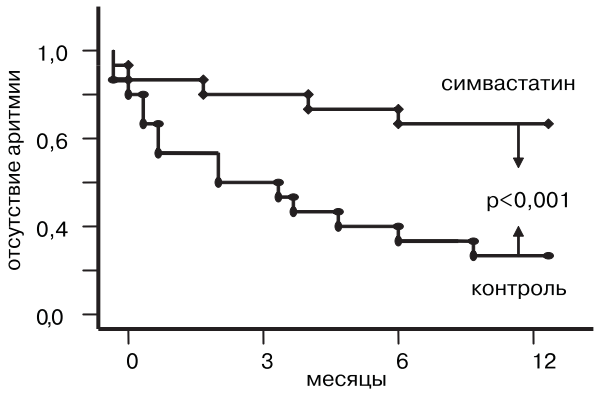

Рис. 1 Частота рецидивов ФП у пациентов с пароксизмальной формой МА.

Таблица 2

Частота и градации аритмий

Градации аритмий (по B.Lown и M.Wolf)	I группа (n=12) (статины)	II группа (n=20) (контроль)
Число в час	265,4±40,2	358,6±54,7
I	2 (10,0%)	_
II	18 (90,0%)	12 (100%)
III	8 (40,0%)	10 (66,6%)
IVA	5 (25,0%)	5 (41,6%)
IVB	2 (10,0%)	2 (16,6%)
V	-	1 (8,3%)

первичной конечной точки различалась по группам достоверно (p<0,001) (рисунок 1). Среди пациентов I группы рецидив ФП зарегистрирован у 3 (27%); для больных, не получающих симвастатин, рецидив ФП зафиксирован у 15 (76%). Рецидивы ФП регистрировали при обращении пациентов за медицинской помощью и предъявлении характерных жалоб. Ритм восстанавливался повторной электрической или медикаментозной КВ на стационарном этапе лечения, после чего корректировалась доза антиаритмических препаратов.

По результатам ХМ ЭКГ исходные нарушения ритма сердца определялись с одинаковой частотой у пациентов обеих групп. При оценке изменений основных показателей ХМ ЭКГ в ходе исследования было зарегистрировано достоверное урежение ЧСС в обеих группах больных на 11,3% и 9,5% соответственно (p<0,001 и p<0,01). Количество эпизодов синусовой тахикардии (СТ) в I и во II группах уменьшилось на 52,3% и 48,5% соответственно (p<0,001 и p<0,01). Обнаружено преобладание уменьшения суточного количества суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) у пациентов I группы по сравнению со II – 5,2% и 3,9% соответственно. У пациентов обеих групп было зарегистрировано уменьшение количества эпизодов ишемической и безболевой депрессия сегмента ST на 10,7% и 5,5% соответственно (p<0,001 и p<0,05), глубины и продолжительности ишемической депрессии сегмента ST на 10,8% и 7,4% соответственно (p<0,01). Таким образом, назначение симвастатина в комплексной терапии больным ИБС с ФП, учитывая некоторое преимущество по степени достоверности в урежении ЧСС и уменьшении количества эпизодов СТ, демонстрирует не только антиаритмические, но и дополнительные антиишемические свойства препарата.

При анализе количества и качества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) у пациентов II группы частота их была несколько выше, чем в I, хотя различия не достигли статистической значимости (таблица 2). Однако, желудочковые аритмии III, IVA градаций у пациентов, находящихся на стандартной антиаритмической терапии регистрировались почти в 1,5 раза чаще, чем у пациентов, лечившихся симвастатином (χ^2 =4,097, p<0,043 и χ^2 =2,03, p<0,05). После лечения симвастатином частота ЖЭ снизилась на 18,3±4,3% до 194,8±23,7 в час (p<0,05), у 2 (16%) пациентов исчезли ЖЭ высоких градаций. У пациентов II группы снижение частоты ЖЭ также достигло достоверных величин до 312,8±17,7 в час (p<0,05), хотя и было менее выраженным 13,5±3,7%. Полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о влиянии статинов на желудочковые нарушения ритма [23,24].

В последние годы показано, что непременным условием электрической нестабильности миокарда помимо желудочковой аритмии является его негомогенность, степень которой оценивают по дисперсии процессов реполяризации [25]. Одним из предикторов неблагоприятных событий, как известно, является увеличенная дисперсия интервала QT [26]. Через 12 месяцев терапия симвастатином (таблица 3) привела к достоверному (p<0,05) снижению: средних значений QT – с 349±3,7 до 335,3±4,8 мс; дисперсии QT – с 65,0±2,5 до 56,0±3,0 мс; QTc – с 400,4±4,7 до 381,2±4,8 мс; дисперсии QTc – с 68,1±2,6 до 57,7±3,4. Направленность изменений общего числа ЖЭ и конечной части желудочкового комплекса были идентичными в двух группах. Однако изменения длительности и дисперсии QTc были статистически значимыми только в I группе: снижение QTc на 5,2±1,9 и 1,6±2,5% соответственно, дисперсии QTc на 20,1±1,5 и 6,8±6,3% соответственно, у пациентов I и II групп. У пациентов, не получавших симвастатин, чаще регистрировали патологическое удлинение интервала QTc (7 vs 1

(χ^2 =8,7, p<0,003).

Полученные данные указывают на способность симвастатина значительно уменьшать электрическую гетерогенность миокарда.

Изменений в липидном профиле (ЛП) через 12 месяцев терапии у пациентов I группы были недостоверны и не имели однонаправленной тенденции (таблица 3). Некоторое снижение уровня ХС ЛНП (на 10%) было, вероятно, связано с соблюдением контролируемой диеты с ограничением жиров, в то время как у пациентов I группы, которым дополнительно был назначен симвастатин, содержание ОХС достоверно снизилось с 7,1±1,32 до 5,4±0,52 (p<0,001), ХС ЛНП – с 5,70±1,28 до 2,9±0,84 (p<0,001), и ИА – с 6,64±2,52 до 4,08±1,06 (p<0,001). Указанная динамика изучаемых показателей ЛП была достигнута на дозе симвастатина 23,5±3,7 мг.

При анализе взаимосвязи вариабельности показателей ЭКГ и желудочковых аритмий выявили прямую корреляцию между желудочковыми аритмиями III, IVA градаций и дисперсией QTc (r=0,41, p<0,02 и r=0,39, p<0,03 соответственно), также была установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ОХС и дисперсией QTc (r=0,46, p<0,01).

Возможно, полученный эффект симвастатина связан с его влиянием на основные патогенетические механизмы развития ФП у пациентов с ИБС. При гистологическом исследовании миокарда у больных ИБС с ФП находят сходные изменения, это участки фиброза и жировой инфильтрации, которые могут быть следствием локального воспаления и дегенерации тканей [27]. Иногда единственным изменением является гипертрофия миофибрилл, которая очень часто встречается у пациентов с персистирующей формой ФП. При наличии застойной СН возникновению персистирующей формы аритмии способствует интенсивно развивающийся интерстициальный фиброз. У больных с генетической предрасположенностью к возникновению аритмий, у которых определяется высокий уровень антител к миозину тяжелых цепей в крови, важную роль в возникновении аритмии, по-видимому, играют аутоиммунные процессы [28]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о присутствии воспалительных изменений в предсердиях у пациентов с ФП [27,29]. Обнаружено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), чувствительного маркера системного воспаления. Эти находки подтверждают предположение, что ФП может быть вызвана воспалением, которое, в свою очередь, может способствовать персистированию ФП. Учитывая то, что статины обладают противовоспалительной активностью и снижают содержание СРБ, независимо от их липид-снижающих эффектов [30-32], применение их может рассматриваться как новая возможность профилактики развития ФП.

Таблица 3

Динамика числа ЖЭ и показателей ЭКГ

Показатели	I группа (n=12)	II группа (n=20)
Число ЖЭ в час	-67,6±5,1	-39,5±7,8
QT	-5,7±0,8*	-6,1±2,0*
Дисперсия QT	-15,4±3,1*	-14,3±3,9*
QTc	-5,3±1,0*	-3,4±1,6
Дисперсия QTc	-16,1±2,6*	-10,5±4,6

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, терапия статинами у пациентов с ИБС способствует профилактике рецидивов пароксизмальной МА. Результаты этого наблюдения подтверждают имеющиеся в литературе данные о том, что применение статинов связано со снижением случаев развития рецидивов МА у больных хронической ИБС. Вот почему можно рекомендовать включение симвастатина в комплекс противоаритмических средств с целью уменьшения электрической нестабильности миокарда и, учитывая способность симвастатина уменьшать дисперсию интервала QT, использовать его для профилактики нежелательного влияния противоаритмических препаратов III класса на процессы реполяризации.

В дальнейшем планируют продолжить исследование по изучению антиаритмических свойств статинов с контролем маркеров воспаления в динамике у больных ИБС с ФП, а также проведение генетического исследования у данной категории пациентов.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о том, что терапия статинами у пациентов с ИБС способствует как профилактике рецидивов ФП, так и предотвращению ее возникновения, поэтому необходимо дальнейшее изучение плейотропных эффектов статинов и более широкое их применение в клинической практике.

Литература

1. Khaud A, Cleland J,Deedwania P. Prevention of and medical therapy for atrial arrhythmias in heart failure. Heart Fail Rev 2002; 7: 267-83.
2. Kannel WB, Abbot RD, Savage D, McNamara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. N Engl J Med 1982; 406: 1015-22.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98: 946-52.
4. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1834-40.
6. Татарский Б.А. Фибрилляция предсердий: контроль частоты или контроль ритма. Серд недостат 2004; 5(3): 148-51.
7. Anderson TJ, Meredit IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent vasomotion. N Engl J Med 1995; 332: 488-93.
8. Арутюнов ГП, Рылова А.К. Новые уроки исследования 4S и перспективы применения статинов. Клин фармак тер 2000; 4: 12-5.
9. Raiteri M, Arnaboldi L, Mc Geady P, et al. Pharmacologikal control of the mevalonate pathway: Effect on arterial smooth muscle cell proliferation. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281: 1144-53.
10. Soma MR, Donetti E, Parolini C, et al. CoA reductase inhibitors. In vivo effects on carotid intimal thickening in normocholesterolemic rabbits. Arterioscler Thromb 1993; 13: 571-8.
11. Laufs U, Liao JK. Post – transcriptional regulation of endothelian nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. J Biol Chem 1998; 273: 24266-71.
12. Chung-Wah Siu, Chu-Pak Lau, Hung-Fat Tse. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. Am J of Cariol 2003; 92: 1343-5.
13. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001; 104: 2886-91.
14. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. Acta Cardiol 2001; 56: 375-80.
15. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. Circulation 2000; 101: 207-13.
16. Lamers JM, Hartog JM, Verdouw PD, Hulsmann WC. Dietary fatty acids and myocardial function. Basic Res Cardiol 1987; 82: 209-21.
17. Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membranes. J Lipid Res 2001; 42: 346-51.
18. Yinong Younong-Xu, Jabbour S, Goldberg R, et al.Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrilation in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2003; 92: 1379-83.
19. Российские рекомендации. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Кардиоваск тер профил 2005; 4(Приложение 2).
20. Bazett HC. An analisis of the time – relations of electrocardiograms. Heart 1992; 7: 353-70.
21. Friedwald WT, Levy RI, Fredricson DS. Estimation of the concentraition of low – density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
22. Климов А.Н., Деев А.Д., Шестов Д.Б. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца. Кардиология 1983; 10: 82-6.
23. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, et al. AVID Investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. JACC 2003; 42: 81-7.
24. De Sutter J, Tavernier R, De Buyezere M, et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high – risk patients. JACC 2000; 36: 773-5.
25. Wellance H. Pulmonary vein ablation in atrial fibrillation: hype or hope. Circulation 2000; 102: 2562-4.
26. Glance J, Garrat C, Woods K, de Bono D. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 945-8.
27. Frustaci A. Histological substrat of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1180-4.
28. Мазур Н.А. Фибрилляция предсердий. Клин фармак тер 2003; 3: 32-5.
29. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? Eur Heart J 2006; 27: 136-49.
30. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001; 104: 2886-91.
31. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. Acta Cardiol 2001; 56: 375-80.
32. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. Lancet 1999; 353: 118-9.

Поступила 02/08-2006