

УДК 616.125-008.313-08

ФУШТЕЙ І.М., ГОЛДОВСЬКИЙ Б.М., СІДЬ Є.В.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

РОЛЬ СТАТИНІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Резюме. Фібриляція передсердь є одним із видів тахіаритмій, що найбільш часто зустрічаються. Наявні на сьогодні дані наукових досліджень указують на тенденцію збільшення маркерів запалення при фібриляції передсердь. Статини беруть участь у регулюванні різних металопротеїназ, що може відіграти роль у регулюванні структурної перебудови, пов'язаної з фібриляцією передсердь.

Ключові слова: запалення, порушення ритму серця, статини, фібриляція передсердь.

Діагностика і лікування фібриляції передсердь (ФП) залишається серйозною і невирішеною проблемою, що підштовхує лікарів-практиків і дослідників на пошуки нових рішень у тактиці ведення пацієнтів із цим захворюванням. Незважаючи на величезний прогрес у розумінні багатьох електрофізіологічних механізмів формування та підтримки такої аритмії, на даний момент не існує універсального методу лікування ФП [7, 14].

Наскільки буде успішною терапія ФП, залежить від захворювання, що лежить в основі аритмії [24]. У теперішній час як патогенетичні механізми розвитку ФП розглядають гострі чи хронічні гемодинамічні, метаболічні і, що викликає особливий інтерес, запальні стреси. Усі вони здатні привести до структурного ремоделювання передсердь, що в подальшому викличе розвиток та прогресування фібриляції передсердь.

Запалення може бути ключовим механізмом для деяких форм ФП. Про підвищення рівня С-реактивного протеїну (СРП) і прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 β і -6, фактор некрозу пухлини) у пацієнтів із уперше виявленою або рецидивуючою формою ФП повідомлялося в ряді досліджень [1, 15]. Можливість виникнення аритмії під дією медіаторів запалення стала основою цілого ряду досліджень, присвячених інфламаторній теорії аритмогенезу [8, 10].

Гіпотеза про індукцію фібриляції передсердь запальними стресами стала передумовою до вивчення впливу протизапальних препаратів на частоту розвитку рецидивів ФП після кардіоверсії.

J. Dernellis et al. [16] опублікували результати дослідження, що запропонували гіпотезу впливу протизапального лікування на рецидиви ФП у пацієнтів, терапія яких проводилася на ранньому етапі захворювання. Хворі, які отримували метилпреднізолон при першому епізоді ФП, мали менші значення С-реактивного протеїну, при цьому в них легше відновлювався синусовий ритм. Отримана кореляція між рівнем СРП та успішною кардіоверсією.

У дослідженні M. Ozaydin et al. [31] застосування ацетилцистеїну у пацієнтів, яким виконували аортокоронарне шунтування (АКШ) або втручання на клапанах серця, призводило до значного зменшення частоти післяопераційної ФП порівняно з плацебо (відповідно 5,2 і 21,1 %, $P < 0,01$). Ацетилцистеїн за рахунок пригнічення продукції прозапальних цитокінів має проти-запальний ефект.

Завдяки відкриттю плеiotропних властивостей статинів дослідники почали активно вивчати можливості розширення показань для їх призначення [4]. І хоча статини застосовуються вже понад 20 років, нові відомості про їх ефекти все продовжують накопичуватися [5]. За останні роки опубліковані дані декількох дуже великих досліджень, що однозначно свідчать про зниження смертності (як серцево-судинної, так і загальної) на тлі терапії цими ліками [2]. Крім того, описані додаткові ефекти статинів, які можуть використовуватися самостійно [6]. Є відомості про їх ефективне застосування при надшлуночкових та шлуночкових аритміях, гіпертрофічній та дилатаційній кардіоміопатії, жовчнокам'яній хворобі, онкологічних захворюваннях, цукровому діабеті [3, 9].

Можливість впливу статинів на перебіг ФП активно вивчається в останні роки. У 2003 р. Y. Young-Xu et al. [42] уперше повідомили про вірогідно менший ризик розвитку ФП у літніх пацієнтів зі стабільною ІХС, які приймають статини. Проспективне когортне 8-річне спостереження за 449 пацієнтами без ФП в анамнезі показало, що навіть з урахуванням усіх факторів ризику й супутнього прийому β -адреноблокаторів у 263 пацієнтів, які приймали статини, ймовірність розвитку ФП була меншою на 63 %, ніж у хворих, які не приймали ці препарати. Проведений багатофакторний регресивний аналіз

© Фуштей І.М., Голдовський Б.М., Сідь Є.В., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

підтвердив незалежну значимість прийому статинів у профілактиці виникнення ФП.

Високоякісні дослідження використання статинів при ФП рідкісні, а більшість доказів отримано при обсерваційних дослідженнях та ретроспективному аналізі [37]. К. Kumagai et al. простежили ефекти аторвастатину в клітинах міокарда собак [23], серед яких помічено зменшення СРП, регрес фіброзу і купірування ФП. Симвастатин у дослідженні A. Shiroshita-Takeshita et al. показав подібну дію [38]. У рандомізованих дослідженнях впливу статинів на ФП виявлені позитивні кореляції з успішною кардіоверсією [39, 41].

I. Jialal et al. продемонстрували зниження рівня СРП у 28 % пацієнтів під впливом терапії 10 мг аторвастатину [22], пізніше S. Nissen et al. [29] отримали ті ж результати, але у 36 % хворих. Тим часом, у дослідженні PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) не виявлено впливу правастатину на рівень СРП [36].

К. Node et al. виявили вірогідне зниження концентрації ФНП- α та інтерлейкіну-6 у відповідь на терапію симвастатином [30]. Виходячи з вище викладеного, можна говорити про вплив статинів на маркери запалення і перебіг фібриляції передсердь.

Частота розвитку вперше виявленої ФП при стабільній ІХС вивчалася в ретроспективному аналізі історій хвороб 13 783 пацієнтів, проведеному A. Adabag et al. [11]. Період спостереження становив у середньому 4,8 року. Статини приймали 5417 (39 %) хворих, решта становили групу контролю. Вірогідної різниці між групами спостереження виявлено не було. Однак слід зазначити, що в підгрупі пацієнтів із СН було отримано вірогідно меншу кількість вперше виявленої ФП на 43 % порівняно з контролем.

Існують докази, що статини можуть знизити виникнення ФП у хворих з імплантованим кардіостимулятором. У ретроспективному аналізі G. Amit et al. [13] у 264 пацієнтів із високим ризиком ФП не було виявлено зниження відсотка розвитку ФП у групі статинів. У проспективному рандомізованому дослідженні C.T. Tsai et al. [40] у 26 хворих, які приймали аторвастатин 20 мг/добу, відзначено зниження реєстрації пароксизмів ФП на 67 % порівняно з 26 пацієнтами групи контролю, але дослідження були занадто малі, щоб рекомендувати використання статинів спеціально для профілактики ФП у пацієнтів із кардіостимуляторами [35].

Суперечливі дані отримані при застосуванні статинів у пацієнтів із персистуючою формою ФП після відновлення ритму за допомогою електричної кардіоверсії (ЕК). Ретроспективне дослідження C.W. Siu et al. [39] у 62 пацієнтів показало, що терапія статинами значно знижувала ризик рецидивів ФП у пацієнтів із ідіопатичною персистуючою формою тривалістю понад 3 місяці, які перенесли успішну електричну кардіоверсію. За період спостереження протягом 2 років рецидиви ФП спостерігалися у 40 % пацієнтів, які отримували статини, і у 84 % пацієнтів контрольної групи. Зниження ризику рецидиву ФП на тлі терапії статинами становило 69 %.

У дослідженні M. Ozaydin et al. [32] застосування статинів також було досить ефективним. Спостереження за 48 пацієнтами протягом 3 місяців після елек-

тричної кардіоверсії виявило різке зменшення кількості рецидивів.

Але у дослідженні, проведеному A. Tveit et al. [41], не було відзначено вірогідного зменшення частоти рецидивів ФП після відновлення ритму методом ЕК на тлі прийому правастатину в дозі 40 мг/добу. У дослідження було включено 114 пацієнтів, половина з яких отримували правастатин 3 тижні до ЕК і 6 тижнів після цієї процедури. У результаті було виявлено, що рівень ефективності кардіоверсії й частота рецидивів ФП не відрізнялися в групах пацієнтів, які отримували і не отримували правастатин. Автори дослідження дійшли висновку, що короткочасна терапія статинами не впливає на частоту відновлення синусового ритму до застосування електричної кардіоверсії й частоту рецидивів ФП після даної процедури.

У невеликому проспективному рандомізованому дослідженні A. Garsia-Fernandez et al. [19]. У 54 осіб, яким проведена ЕК із приводу персистуючої форми ФП не отримано вірогідної різниці у групі аторвастатину 80 мг/добу проти групи контролю.

Також у дослідженні H. Almroth et al. [12] було 234 пацієнти з персистуючою формою ФП, аторвастатин 80 мг/добу призначався за 14 днів до проведення ЕК і протягом 30 днів після цієї процедури. При аналізі результатів вірогідних відмінностей між групами аторвастатину і плацебо в частоті рецидиву ФП після проведення ЕК отримано не було.

Враховуючи короткі терміни спостережень, можна припустити, що тривалість терапії статинами була недостатньою для того, щоб вплинути на процеси реверсії ремоделювання передсердь.

Про ефективність статинів свідчать дослідження, що вивчають вплив інгібіторів HMG-CoA-редуктази при первинній профілактиці ФП у ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічного втручання. Проспективне дослідження F. Marin et al. [27] на 234 хворих продемонструвало вірогідне зменшення частоти розвитку первинної ФП на 48 % протягом місяця після проведення аортокоронарного шунтування у групі з призначенням статинів за 1 місяць до операції.

Ці дані підтверджують результати масштабного дослідження ARMIDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Miocardial Disrhythmia After cardiac surgery) [33], у якому отримано вірогідне зниження ризику розвитку ФП після проведення АКШ у 200 пацієнтів без аритмічного анамнезу на 22 % порівняно з плацебо, аторвастатин призначався в дозі 40 мг/добу протягом 1 тижня до операції. Також відзначалося зниження тривалості госпіталізації.

Наведені дані підтверджують можливу ефективність статинів у підтримці синусового ритму у пацієнтів із персистуючою формою фібриляції передсердь. Профілактичний ефект статинів при фібриляції передсердь, імовірно, виникає за рахунок поліпшення ліпідного обміну і профілактики атеросклерозу, протизапальної та антиоксидантної дії, зменшення ендотеліальної дисфункції та нейрогормональної активації, зміни текучості мембран і провідності іонних каналів. Статини беруть участь у регулюванні різноманітних металопротеїназ, цей ефект може відіграти роль у ре-

гулюванні структурної перебудови, пов'язаної з ФП, наприклад, дилатації і фіброзу. В експериментах на тваринних моделях із ФП статини продемонстрували ослаблення електричної і структурної перебудови передсердь і зменшили виникнення ФП [37].

Сьогодні стає очевидним той факт, що у статинів є антиаритмічні властивості. Однак механізми цієї дії залишаються до кінця не вивченими. Можливо, статини мають антиаритмічну активність опосередковано, за рахунок інгібування внутрішньоклітинного синтезу мевалонової кислоти і збільшення синтезу оксиду азоту ендотеліальними клітинами, у результаті чого досягається антиішемічний ефект, що знижує аритмогенну готовність міокарда. Крім того, збільшується стабільність функціонального стану ендотелію і зменшується його чутливість до впливу ендогенних вазоконстрикторів, що мають потенційний проаритмогенний ефект. При цьому статини чинять пряму мембраностабілізуючу дію, перешкоджаючи підвищенню внутрішньоклітинного вмісту кальцію на тлі гіпоксії й апоптозу кардіоміоцитів [39]. Цей ефект обумовлений інгібуванням Na/Ca обмінного механізму сарколеми, гіперполяризацією мембран, збільшенням потенціалу спокою, підвищенням порогового рівня деполяризації та подовженням рефрактерного періоду кардіоміоцитів [20].

Враховуючи позитивний вплив статинів на запалення, а також гіпертрофію і фіброз кардіоміоцитів, досягається додатковий кардіопротективний ефект, запобігання утворенню зон із порушенням проведення електричного імпульсу, процесів електрофізіологічного і анатомічного ремоделювання, що підтримують електричну неоднорідність міокарда і персистенцію аритмії [3].

Антиаритмічний ефект статинів при систолічній дисфункції лівого шлуночка досліджувався неодноразово. Ретроспективний аналіз багатоцентрового дослідження ADVACENT (The National Registry to Advance Heart Health) [21] включив дані 25 268 пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка < 40 %. За час спостереження ФП уперше розвинулася у 27 % хворих. В обстеженій вибірці ризик появи ФП був на 23 % нижчим в осіб із гіперліпідемією, які лікуються статинами, ніж у тих, хто, незважаючи на підвищення рівня ліпідів, ці препарати не отримували ($p < 0,001$). При цьому вірогідність розвитку аритмії у пацієнтів, які приймали статини, не відрізнялась від такої в осіб із нормальною ліпідогранією. Мультифакторний аналіз підтвердив, що профілактична дія статинів щодо ФП не залежала від статі, віку пацієнтів, супутніх захворювань та медикаментозного лікування.

З приводу дозозалежності антиаритмічного ефекту статинів дані літератури неоднозначні. Ретроспективний аналіз двох рандомізованих досліджень — PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) і A to Z (Aggrastat to Zocor trial) [28], спрямований на вивчення ефекту високих доз статинів, що включив 8659 пацієнтів після гострого коронарного синдрому з періодом спостереження у 2 роки, не дав позитивного результату. У PROVE IT-TIMI 22 розвиток ФП було зареєстровано у 2,9 % пацієнтів, які отримують високу дозу аторвастатину — 80 мг/добу, і в 3,3 % пацієнтів, які

отримують середню дозу правастатину — 40 мг/добу. Вірогідних відмінностей між групами спостереження зафіксовано не було. У дослідженні A to Z ФП була виявлена у 1,6 % пацієнтів на тлі прийому високих доз симвастатину — 80 і 40 мг/добу і у 0,99 % хворих на тлі прийому плацебо або симвастатину 20 мг/добу.

Більше того, нещодавній метааналіз 15 досліджень 68 504 хворих показав відсутність користі статинів для вторинної профілактики ФП [34].

Ретроспективний аналіз іншого дослідження SCDHeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [17] включив дані 2133 пацієнтів із систолічною СН. Застосування статинів було пов'язане з вірогідним зниженням ризику розвитку ФП протягом 3,8 року на 28 % у пацієнтів незалежно від прийому медикаментів, таких як аміодарон, β -блокатори й ІАПФ.

Останній ретроспективний аналіз дослідження GISSI-HF [26] виявив зменшення частоти розвитку первинних пароксизмів ФП у 3690 пацієнтів із систолічною СН без анамнезу ФП протягом 3,7 року. Всього пароксизми з'явилися у 15 % хворих, причому в групі розувастатину відсоток появи ФП був значно меншим порівняно з групою контролю.

Метааналіз, проведений французькими дослідниками у 2008 р. [18], включив 3557 пацієнтів і також показав дійсну ефективність цього класу препаратів. У 3 дослідженнях статини використовувалися у хворих із пароксизмальною або персистуючою ФП після ЕК, а в 3 інших застосовувалися для первинної профілактики у пацієнтів, які перенесли операцію на серці, або у хворих, які перенесли гострий коронарний синдром. Ішемічна хвороба серця встановлена у 93 % усіх учасників досліджень. Тривалість спостереження становила від 3 до 26 тижнів. У загальному результаті застосування статинів відзначено зниження первинного початку ФП і рецидивів пароксизмів на 61 % порівняно з контрольною групою ($p = 0,02$). При цьому профілактична ефективність статинів виявилася вищою для вторинної профілактики ФП, ніж для запобігання першому пароксизму (спонтанному або післяопераційному). Також дослідники відзначили, що позитивний ефект, вочевидь, не пов'язаний із дозою статину, оскільки ефективність була ідентичною при використанні малих і великих доз препаратів.

Відсутність позитивного ефекту продемонстрував метааналіз, проведений Т. Liu et al. [25], у якому використовувалися дані 6 РКД і 10 спостережень. Загальна кількість пацієнтів з усіма формами ФП становила 7041. У результаті серед рандомізованих досліджень не було відзначено вірогідного впливу терапії статинами на частоту реєстрації ФП, при цьому між окремими дослідженнями отримана суттєва різниця в результатах, що, на думку дослідників, пов'язане з розходженнями в методах реєстрації ФП. Аналіз спостережень продемонстрував вірогідне зниження відсотка реєстрації ФП під дією статинів на 23 % без значущої різниці між дослідженнями. Причому позитивний ефект був найбільш виражений у підгрупі післяопераційних пацієнтів.

Відсутність даних від рандомізованих контрольованих досліджень (PAFRIOSIES, RACE-3, Alabama study), які були розроблені, щоб оцінити антиаритмічні

значення статинів у клінічних умовах, перешкоджають розробці будь-яких певних рекомендацій для використання статинів у профілактиці ФП [14, 37]. Доза і тривалість лікування залишаються відкритим питанням.

Таким чином, докази на підтримку застосування статинів для первинної та вторинної профілактики ФП, за винятком післяопераційної ФП, є недостатніми і вимагають подальшого вивчення, поки не буде досягнутий консенсус щодо інтенсивності і тривалості лікування статинами, а також їх типу.

Список літератури

1. Дедкова А.А., Сулова Т.Е., Кологривова И.В. и др. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий // *Вестник аритмологии*. — 2010. — № 60. — С. 49-53.
2. Игнатьев Д. Статиноterapia у больных инсультом: SPARCL ставит новые задачи // *Medicine Review*. — 2008. — № 4(04). — С. 15-19.
3. Какуча Т.Т. Оказывают ли гиполипидемические препараты антиаритмическое действие? // *Анналы аритмологии*. — 2005. — № 1. — С. 36.
4. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // *Российский медицинский журнал*. — 2001. — Т. 9, № 10. — С. 418-422.
5. Козырев О.А., Мурашкина О.О. Антиаритмические свойства статинов — прямое действие или опосредованный эффект? // *Вестник аритмологии*. — 2007. — № 49. — С. 42-46.
6. Нетьяженко В.З., Юрочко Б.М. Сучасні аспекти застосування статинів при гострому коронарному синдромі // *Внутренняя медицина*. — 2009. — № 5-6(17-18).
7. Сычев О.С. Безюк Н.Н. Фибрилляция предсердий — потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий // *Здоров'я України*. — Листопад 2009. — С. 20-21.
8. Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий // *Врач*. — 2007. — № 1(16). — С. 49-53.
9. Шестакова М.В. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007 // *Сахарный диабет*. — 2008. — № 1. — С. 97-99.
10. Acevedo M. et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 108(3). — P. 326-331.
11. Adabag A.S., Nelson D.B., Bloomfield H.E. et al. Effects of statin therapy on preventing atrial fibrillation in coronary disease and heart failure // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 154. — P. 1140-1145.
12. Almroth H., HDglund N., Boman K. et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30(7). — P. 827-833.
13. Amit G., Katz A., Bar-On S. et al. Association of statin therapy and the risk of atrial fibrillation in patients with a permanent pacemaker // *Clin. Cardiol.* — 2006. — Vol. 29. — P. 249-252.
14. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Europace*. — 2010. — Vol. 12. — P. 1360-1420.
15. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 2886-2891.
16. Demellis J., Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 150. — P. 1064e7-1064e12.
17. Dickinson M.G., Hellkamp A.S., Ip J.H. et al. Statin therapy was associated with reduced atrial fibrillation and flutter in heart failure patients in SCD-HeFT // *Heart Rhythm*. — 2006. — Vol. 3 (Abstr. Suppl.). — S. 49.
18. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A. et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008 (Abstract) — Vol. 51. — P. 828-35.
19. Garcia-Fernandez A., Marin F., Mainar L. et al. Effect of statins on preventing recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98. — P. 1299-1300.
20. Guo H.M. Anti-arrhythmic effects of statins: a hypothesis remains to be tested // *Heart Rhythm*. — 2008. — Vol. 5(4). — P. 511-512.
21. Hanna I.R., Heeke B., Bush H. et al. Lipid-lowering drug use in associated with reduced the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction // *Heart Rhythm. J.* — 2006. — Vol. 3. — P. 881-886.
22. Jialal I., Stein D., Balis D. et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, № 15. — P. 1933-1935.
23. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 62. — P. 105-111.
24. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379(9816). — P. 648-661.
25. Liu T., Li L., Korantzopoulos P. et al. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 126(2). — P. 160-170.
26. Maggoni A.P., Fabbri G., Lucci D. et al. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 2327-2336.
27. Marin F., Pascual D.A., Roldan V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 97(1). — P. 55-60.
28. McLean D.S., Ravid S., Blazing M. et al. Effect of statin dose on incidence of atrial fibrillation: data from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) h Aggrastat to Zocor (A to Z) trials // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 155(2). — P. 298-302.
29. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. — P. 1071-1080.
30. Node K., Fujita M., Kitakaze M. et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 839-843.
31. Ozyaydin M., Peker O., Erdogan D. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 625-631.
32. Ozyaydin V., Varol E., Asian S. et al. Effect of Atorvastatin on the Recurrence Rates of Atrial Fibrillation after Electrical Cardioversion // *Am. J. Cardiol.* — 2006. Vol. 97. — P. 1490-1503.
33. Patti G., Chello M., Candura D. et al. A randomized trial of atorvastatin for reduction of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. 1455-1461.
34. Rahimi K., Emberson J., Mcgale P., Majoni W., Merhi A., Asselberg F., et al. Effect of statins on atrial fibrillation: a collaborative meta-analysis of randomised controlled trials // *Eur. Heart J.* — 2009. — Abstract 2782.
35. Santangeli P., Ferrante G., Pelargonio G. et al. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review // *Europace*. — 2010. — Vol. 12. — P. 649-654.
36. Sattar N., Murray H.M., Mc Connachie A. et al. C-Reactive Protein and Prediction of Coronary Heart Disease and Global Vascular Events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115, № 8. — P. 981-989.
37. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* — 2010. — Vol. 381. — P. 1-13.
38. Shiroshita-Takeshita A., Schram G., Lavoie J., Nattel S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 2313-2319.
39. Siu C.W., Lau C.P., Tse H.F. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 1343-1345.
40. Tsai C.T., Wang Y.C., Lai L.P. et al. Atorvastatin prevents atrial fibrillation in patients with implantation of a pacemaker: a prospective randomized trial // *Heart Rhythm*. — 2007. — Vol. 4(1). — P. 119-120.
41. Tveit A., Grundtvig M., Gundersen T. et al. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 780-782.
42. Young-Xu Y., Blatt C.M., Bedell S. Statins reduce the incidence of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41(301A). — P. 1122-1181.

Отримано 19.03.13 □

Фуштей И.М., Голдовский Б.М., Сидь Е.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

РОЛЬ СТАТИНОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Резюме. Фибрилляция предсердий является одним из наиболее часто встречающихся видов тахикардий. Имеющиеся на сегодняшний день данные научных исследований указывают на тенденцию увеличения маркеров воспаления при фибрилляции предсердий. Статины участвуют

в регулировании различных металлопротеиназ, что может сыграть роль в регулировании структурной перестройки, связанной с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: воспаление, нарушения ритма сердца, статины, фибрилляция предсердий.

Fushtey I.M., Goldovsky B.M., Sid Ye.V.

State Institution «Zaporizhya Medical Academy

of Postgraduate Education of Ministry of Public Health of Ukraine», Zaporizhya, Ukraine

THE ROLE OF STATINS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Summary. Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmia leading to disability in clinical practice. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation remains a serious problem and that urges doctors and researchers to look for new solutions in the tactics of treating this disease.

Despite enormous progress in the understanding of many electrophysiological mechanisms of the arrhythmia formation, now there is no universal method for AF treatment. Successful treatment of AF depends on the disease, which lies in the basis of arrhythmia. Currently available data researches indicate a tendency increasing for inflammation markers in patients with AF.

The hypothesis of atrial fibrillation induction by inflammatory stress has become a prerequisite to the study of anti-inflammatory drugs influence on the frequency of AF relapses after cardioversion. Thanks to the discovery of pleiotropic properties of statins researchers began to investigate actively the possibility of expansion of indications for their use. Statins have been used for more than 20 years, and new information about their effects is accumulating.

There is information about the effective use of statins' application in the treatment of patients with arrhythmias, cardiomyopathy, gallstones, cancer, diabetes mellitus. The possibility of the impact of statins on AF has been actively studied in recent years.

High-quality studies of statins use in the treatment of patients with AF are rare and most of the evidence have been obtained in observational and retrospectives studies. In randomized studies the effects of statins on AF revealed a positive correlation with the successful cardioversion. The preventive effect of statins in atrial fibrillation is likely to occur due to the improvement of lipid exchange and prevention of atherosclerosis, anti-inflammatory and antioxidant activity.

Statins are involved in the regulation of various metalloproteinase that can play a role in the regulation of the structural adjustment associated with atrial fibrillation. In experiments of animal models statins have demonstrated the weakening of the electrical and structural adjustment of the atria and reduction of the paroxysms of AF. Today it became obvious that statins possess antiarrhythmic properties. However, the mechanisms of the action remain not completely understood.

It is possible that statins have indirectly antiarrhythmic activity, due to the inhibition of intracellular synthesis of mevalonic acid and an increase in the synthesis of nitric oxide, which stimulates anti-ischaemic effects and reduces arrhythmia.

The statins have a direct membrane stabilizing effect, preventing the increase of intracellular calcium content on the background of hypoxia and apoptosis of cardiomyocytes. During to positive impact of statins on the inflammation, as well as hypertrophy and fibrosis of cardiomyocytes, that prevents the formation of zones with impaired electric impulse, the processes of electro-physiological and anatomical remodelling to support myocardial electric heterogeneity and arrhythmia persistence.

Meta-analysis of the studies conducted by French researchers 2008, including 3557 patients, showed the true effectiveness of this class of drugs. In 3 studies statins are used in patients with paroxysmal and persistent AF after the electric cardioversion, and in 3 other studies they were used for primary prevention in patients who had undergone heart surgery or in patients suffering from acute coronary syndrome. Coronary heart disease was diagnosed in 93 % of all participants. The duration of the observation was from 3 to 26 weeks. As a result of using statins there was a decrease in primary AF and recurrence of paroxysms by 61 % in comparison with the control group ($p = 0.02$).

Retrospective analysis of research GISSI-HF found a reduction in the frequency of primary paroxysms of AF in 3690 patients with systolic heart failure without the history AF at 3.7 years. All paroxysms occurred in 15 % of patients, and in rosuvastatin group the rate of AF was for considerably lower as compared to the control group.

The evidences supporting the use of statins in primary and secondary prevention of AF, except postoperative AF, insufficient and require the further studies, until a consensus is reached on the intensity and duration of statin treatment, as well as their type.

Key words: inflammation, arrhythmia, statins, atrial fibrillation.